

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	3
4 Klinisches Bild	3
4.1 Symptome	3
4.1.1 Hämolyse und Hämoglobinurie	3
4.1.2 Thrombophilie	4
4.1.3 Sekundäre aplastische Syndrome bzw. AA-PNH-Syndrom	4
4.1.4 Renale Manifestation	5
4.1.5 Pulmonale Manifestation	5
4.1.6 Unspezifische klinische Manifestationen	5
5 Diagnostik	5
6 Therapie	8
6.1 Therapiestruktur	8
6.2 Therapiemodalitäten	8
6.2.1 Supportive Therapie	8
6.2.1.1 Allgemeines	8
6.2.1.2 Antikoagulation	9
6.2.1.3 Immunsuppressive Therapie	9
6.2.2 Kurative Therapie	9
6.2.3 Medikamentöse Therapie	10
6.2.3.1 Inhibition der Komplement-Komponente C5 durch Eculizumab oder Ravulizumab	10
6.2.3.2 Risiken und Probleme unter Inhibition der Komplement-Komponente C5 (Eculizumab bzw. Ravulizumab)	13
6.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens	14
6.2.3.4 Einsatz von Inhibitoren der Komplement-Komponente C3 bzw. seiner Amplifikatoren	15
6.3 Besondere Situationen	16
6.3.1 Schwangerschaft	16
9 Literatur	16
13 Links	19
14 Anschriften der Experten	19
15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten	21

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)

ICD-10: D59.5

Stand: März 2022

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Jörg Schubert, Peter Bettelheim, Tim Henrik Brümmendorf, Britta Höchsmann, Jens Panse, Alexander Röth, Hubert Schrezenmeier, Georg Stüssi

1 Zusammenfassung

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation sowie eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (sogenanntes aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann. Ursache der PNH ist eine erworbene somatische Mutation im PIG-A-Gen auf der Ebene der pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks.

Die Therapie erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Patient*innen wird eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit prophylaktischer Antikoagulation. Bei symptomatischen Patient*innen hat die Entwicklung einer gezielten medikamentösen Inhibition der (terminalen) Komplement-Kaskade eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik sowie die Möglichkeit erbracht, krankheitsbedingte Komplikationen therapeutisch zu unterbinden. Nach der Zulassung von Eculizumab im Jahr 2006, von Ravulizumab 2019 und Pegcetacoplan 2021 werden aktuell weitere unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Komplement-Inhibition in Anwendung getestet. Im Vergleich zu historischen Kontrollen ist die Überlebenszeit der symptomatischen PNH- Patient*innen unter Komplementinhibition heute deutlich verbessert bzw. normalisiert.

2 Grundlagen

2.1 Definition

Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarkes. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel, charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1,2].

2.2 Epidemiologie

Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von bis zu 16 Fällen/1 Million Einwohner*innen und einer Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner*innen (Daten aus Großbritannien / Frankreich. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie „unterdiagnostiziert“ wird [3].

2.3 Pathogenese

Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist eine Mutation im PIG-A-Gen in einer oder mehreren multipotenten hämatopoetischen Stammzelle des Knochenmarks [4- 6]. Da die Mutation erworben ist, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Als weitere pathophysiologische Mechanismen werden zum einen eine autoimmun-medierte Depletion GPI+, d.h. gesunder Stammzellen mit konsekutiver, d.h. sekundärer Anreicherung GPI-defizienter PNH-Stammzellen diskutiert. Zum zweiten bestehen Beobachtungen, dass bei zwei einzelnen PNH-Patient*innen GPI-defiziente gegenüber den normal exprimierenden Stammzellen einen intrinsischen Wachstumsvorteil durch eine weitere aktivierende genetische Veränderung wie eine ektopische Expression des HMGA2-Gens bedingt durch ein Rearrangement am Chromosom 12 aufweisen und somit die klonale Dominanz im Knochenmark ausüben [7]. Neuere Untersuchungen mittels ‚Next Generation Sequencing‘ haben ergeben, dass der Mechanismus der klonalen Expansion bei den meisten PNH-Patient*innen deutlich komplexer ist. So konnten in den meisten PNH-Patient*innen neben den charakteristischen PIG-A Mutationen weitere somatische Mutationen ähnlich wie bei MDS und AML gefunden werden. Untersuchungen zu der Verteilung dieser Mutationen in den einzelnen Klonen haben gezeigt, dass im Knochenmark der PNH-Patient*innen zumeist eine komplexe klonale Hierarchie vorliegt [8].

Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Hier sind insbesondere CD55 der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘ bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘ [9] zu nennen. Bei Komplementaktivierung sind somit die Erythrozyten aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembranverankerten Molekülen sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse. Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu [10].

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

4.1.1 Hämolyse und Hämoglobinurie

Obwohl zur klassischen Manifestation der PNH der dunkelbraune (Morgen-)Urin gehört, so ist dieses typische klinische Zeichen nur bei ca. 26% der PNH-Patient*innen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nachweisbar. Viele PNH-Patient*innen haben keine klinisch augenscheinliche Hämoglobinurie oder allenfalls intermittierende Episoden, die keine Beziehung zum Tag/Nacht-Rhythmus aufweisen. Es besteht jedoch ein Zusammenhang zwischen auftretender Hämoglobinurie und der Größe des PNH-Klons, d. h. des Anteils der GPI-defizienten Zellen im peripheren Blut. Als klassische Charakteristika einer chronischen hämolytischen Anämie stehen Schwäche, Fatigue und Belastungsdyspnoe im klinischen Vordergrund. Hierbei ist das Ausmaß der Fatigue nicht streng linear mit dem Ausmaß der Anämie, dafür aber mit dem Ausmaß der Hämolyse sowie der Größe des PNH-Klons korreliert. Mit der intravasalen Hämoglobinfreisetzung korreliert eine abnorme Depletion von Stickoxiden einerseits bedingt durch den NO-Verbrauch durch die Metabolisierung von Hämoglobin zu Methämoglobin. Andererseits kommt es auch zu einer Freisetzung der erythrozytären Arginase, die Arginin als Ausgangssubstanz für die de-novo NO-Produktion reduziert [11]. Damit ist eine Dysfunktion von Endothelzellen sowie eine Aktivierung von Thrombozyten verbunden. Auch die abnorme Fatigue der PNH-Patient*innen lässt sich mit dieser Depletion in Verbindung bringen [11].

4.1.2 Thrombophilie

Thrombembolische Komplikationen stellen die klinisch relevanteste Komplikation für Patient*innen mit PNH dar und sind die Hauptursache für die erhöhte Morbidität und Mortalität dieser Erkrankung [3]. Die durch NO-Depletion erzeugte Dysfunktion wird als Teil der Thrombophilie gesehen, daneben wurden auch Gerinnungs-aktivierende erythrozytäre Mikrovesikel sowie auch eine Inhibition von ADAMTS13 identifiziert. Keiner dieser Faktoren jedoch kann die abnorme Thrombophilie bei den Patient*innen mit PNH ausreichend erklären [11, 12]. Ein signifikanter Anteil der Patient*innen mit PNH ohne Therapie mit Komplement-inhibierenden Substanzen entwickeln Thrombosen, welche überwiegend das venöse System betreffen, aber auch arteriell auftreten können (z. B. Myokardinfarkt, Apoplex). Die Wahrscheinlichkeit eine Thrombose zu erleiden, korreliert mit dem Vorhandensein der klassischen Symptome, d.h. Hämolyse und Hämoglobinurie. Als Frühindikatoren für ein bevorstehendes thrombembolisches Ereignis konnten abdominelle und thorakale Schmerzen sowie Dyspnoe und Hämoglobinurie identifiziert werden [13]. Venöse Thrombosen bei PNH- Patient*innen treten in typischen und in atypischen Lokalisationen wie den abdominellen, insbesondere den splanchnischen, den hepatischen Venen, Zerebralvenen oder Hautvenen auf.

Neben den venösen thrombembolischen Ereignissen in typischen und atypischen Lokalisationen treten diese auch im arteriellen System auf und führen zu Gefäßverschlüssen an zerebralen, koronaren, viszeralen sowie auch retinalen Gefäßen mit entsprechender Klinik. Die Häufigkeit dieser arteriellen Verschlüsse wurde in einer koreanischen Kohorte mit 39% aller thrombembolischen Ereignisse beziffert [14]. Diese Zahl erscheint nach den Beobachtungen aus anderen Kohorten weltweit jedoch verhältnismäßig hoch. Dennoch sollte auch bei arteriellen Ereignissen, insbesondere bei nicht vorbestehender Gefäßerkrankung, an PNH gedacht werden.

4.1.3 Sekundäre aplastische Syndrome bzw. AA-PNH-Syndrom

Sowohl klinisch wie auch pathophysiologisch besteht ein enger Zusammenhang zwischen der aplastischen Anämie (AA) und der PNH:

1. Das Risiko für die Entwicklung einer klinischen PNH liegt in Abhängigkeit von der initialen PNH-Klongröße bei Patient*innen mit einer erworbenen aplastischen Anämie bei ca. 15-25% [15].
2. Schon zum Diagnosezeitpunkt weisen >50% der Patient*innen mit aplastischer Anämie eine sehr kleine oder moderate GPI-defiziente Population (hochsensitive PNH-Diagnostik) auf [16].
3. Die Präsenz eines PNH-Klons bei Patient*innen mit aplastischer Anämie gilt heute als ausreichender Hinweis auf ein immunologisch bedingtes Geschehen der Knochenmarkinsuffizienz (erworbene aplastische Anämie) [16].
4. Je nach Studie entwickeln 10-20% der Patient*innen mit aplastischer Anämie, im Verlauf Ihrer Erkrankung eine manifeste hämolytische PNH, häufig viele Jahre nach Abschluss einer immunsuppressiven Therapie [17].
5. In ca. 20% der Patient*innen mit PNH findet sich einer retrospektiven Studie zufolge bereits zum Diagnosezeitpunkt ein aberranter zytogenetischer Befund [18].
6. Eine allogene Stammzelltransplantation kann das Risiko einer sekundären Entwicklung einer PNH in Patient*innen mit aplastischer Anämie verhindern.

Daraus folgt, dass sekundäre klonale Erkrankungen, d. h. PNH und MDS den natürlichen Verlauf der erworbenen aplastischen Anämie kennzeichnen.

4.1.4 Renale Manifestation

Eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion finden sich insgesamt in zwei Drittel aller Patient*innen mit PNH, in 21% bereits in fortgeschrittenen Stadien [3]. Dabei ist eine reversible Nierenfunktionseinschränkung als Ausdruck eines Vasospasmus der vasa afferentia von einer Nierenparenchymschädigung mit Tubulusschaden zu unterscheiden. Die reversible Nierenfunktionseinschränkung steht vermutlich ursächlich im Zusammenhang mit einem durch die intravasale Hämolyse gesteigertem Stickoxid (NO)-Katabolismus, der zu einer Dysregulation von Endothelzellen und glatten Muskelzellen in der Gefäßwand und daraus resultierender Vaskulopathie/Vasospasmus führt. Sowohl Hämosiderinablagerungen in den proximalen Tubuli als auch mikrovaskuläre Thrombosen sind als Korrelat der Nierenparenchymschädigung bei Patient*innen mit PNH identifiziert worden. Klinisch dominierend ist eine gestörte Tubulusfunktion und eine allmählich abnehmende Kreatininclearance in der Mehrzahl der Patient*innen [19].

4.1.5 Pulmonale Manifestation

Als klinisches Symptom bei Patient*innen mit hämolytischer PNH findet sich oft eine Dyspnoe, die nicht allein aus der durch die Hämolyse bedingten Anämie korreliert. Vielmehr resultiert aus der intravasalen Hämolyse ein erheblicher NO-Verbrauch, über den sich eine ausgeprägte pulmonale Hypertonie erklärt. Diese lässt sich einerseits erfassen durch eine deutliche Erhöhung des pro-BNP Wertes, der hier als Maßstab für die rechtsventrikuläre Dysfunktion eingesetzt worden ist [20]. In einer zweiten Publikation der gleichen Arbeitsgruppe wurde die rechtsventrikuläre Funktionseinschränkung per Echokardiographie oder Kardio-MRT bei 8 von 10 Patient*innen gemessen. Bei 4 von den 8 Patient*innen wurde in einer Perfusionsszintigraphie Perfusionsausfälle wie bei Thrombembolie gemessen, die anderen 4 Patient*innen hatten jedoch keine Hinweise auf ein thrombembolisches Geschehen [20]. Somit ist das pathophysiologische Korrelat der pulmonalen Hypertonie einerseits ein rezidivierendes thrombembolisches Geschehen, andererseits auch eine direkte Wirkung des Hämolyse-bedingten NO-Verbrauchs.

4.1.6 Unspezifische klinische Manifestationen

Im klinischen Vordergrund der Patient*innen mit PNH steht die ausgeprägte Fatigue. Diese ist typischerweise häufig nicht proportional zum Ausmaß der Anämie, sondern zum Ausmaß der Hämolyse. Zusätzlich treten intermittierend Ösophagusspasmen, Thoraxschmerzen, Übelkeit und Schluckbeschwerden auf, letzteres insbesondere im Zusammenhang mit hämolytischen Episoden. Männliche Patienten berichten mitunter auch über erektile Dysfunktion. Darüber hinaus treten moderate bis teilweise intensive Schmerzen, insbesondere Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen und Bauchschmerzen in Zusammenhang mit hämolytischen Krisen auf. Diese Symptome sind durch Behandlung mit Komplement-blockierenden Medikamenten wie Eculizumab oder Ravulizumab positiv beeinflussbar [21].

5 Diagnostik

Die diagnostische Abklärung bei Verdacht auf PNH sollte folgende Schritte umfassen [21]:

Tabelle 1: Basisdiagnostik bei Verdacht auf PNH

Untersuchungen	Anmerkungen
Anamnese	<ul style="list-style-type: none"> • Ausführliche Familienanamnese und Eigenanamnese zur Diskriminierung, ob von einer erworbenen Störung auszugehen ist oder Hinweise auf kongenitale Differentialdiagnosen z. B. Membranopathien, Enzymopathien etc. vorliegen • Eigenanamnese einschließlich gezielter Befragung zu PNH-typischen Symptomen wie Anämie-Symptomatik, Fatigue, Dyspnoe, Urinverfärbung, rezurrenente abdominelle Schmerzkrisen, Dysphagie, Kopfschmerzen, erektile Dysfunktion, thromboembolische Ereignisse, Blutungszeichen
Körperliche Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Anämie-Zeichen, Ikterus, Hinweise für akute oder abgelaufene Thrombosen, Blutungszeichen, konstitutionelle Auffälligkeiten wie bei kongenitalen aplastischen Anämien, Splenomegalie
Laboruntersuchungen [21]	<ul style="list-style-type: none"> • Differentialblutbild und Retikulozytenzählung, Erythrozytenmorphologie, vor allem wichtig zum Ausschluss von Fragmentozyten in der differentialdiagnostischen Abgrenzung der PNH zu mikroangiopathischen Hämolysen. • Hämolyse-Parameter • Obligat: LDH, Bilirubin gesamt, Bilirubin direkt • Ergänzend: Haptoglobin, Hämopexin, Harnstatus mit Nachweis von Hämoglobin. Fakultativ: freies Hämoglobin im Serum; Hämosiderin im Urin • Direkter (monospezifischer) Antiglobulin-Test (DAT), Blutgruppe. • Hochsensitive Durchflusszytometrie aus peripherem Blut: GPI-verankerte Proteine, siehe Tabelle 3
Knochenmarkdiagnostik	<ul style="list-style-type: none"> • Zytologie, Zytogenetik, Molekulargenetik und Histologie, wenn gleichzeitig eine Zytopenie eines solchen Ausmaßes besteht, dass der Verdacht auf eine PNH im Kontext einer anderen hämatologischen Erkrankung (v. a. aplastische Anämie, MDS) besteht
Sonographie	<ul style="list-style-type: none"> • Oberbauchsonographie einschließlich Farbdoppler mit besonderer Beachtung folgender Aspekte: Leber- und Milzgröße, dopplersonographische Hinweise auf akute oder abgelaufene Lebervenen, Pfortader-, Milzvenen- oder Mesenterialvenenthrombosen); bei Verdacht auf akutes thrombotisches Ereignis ggf. auch Farbdoppler und Angiographie weiterer Stromgebiete (z. B. zerebrale Venen)

Tabelle 2: Erweiterte Diagnostik bei Verdacht auf PNH

Untersuchung	Anmerkungen
Laboruntersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin, Kreatinin-Clearance • Ferritin, Eisen, Transferrin, Transferrinsättigung, Retikulozytenhämoglobin, löslicher Transferrin-Rezeptor • Bei Ferritin-Werten >1.000 ng/ml weitere Abklärung von möglichen Organschäden durch Eisenüberladung (Echokardiographie, Blutzucker/Blutzuckertagesprofil, Schilddrüsenwerte, TSH, ggf. FerriScan). • Plasma-Spiegel von Folsäure und Vitamin B₁₂ • NT-proBNP im Serum zur Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion • Bei jungen Patient*innen mit Indikation zu Stammzelltransplantation: HLA-Typisierung Patient*in und Geschwister • Bei positiver Familienanamnese für thromboembolische Ereignisse: Thrombophilie-Screening (Faktor V-Leiden, Prothrombin-Mutationen, Protein C, Protein S etc.). • Genetische Analysen (PIG-A Gen) zur Diagnosesicherung in der Routine-Diagnostik bei typischen Befundkonstellationen sind nicht erforderlich. • Bei atypischen klinischen Manifestationen/atypischen durchflusszytometrischen Befunden kann eine erweiterte molekulare Defektdiagnostik sinnvoll sein [22] • Bei AA/PNH-Syndrom: Ausschluss Telomeropathie (siehe Leitlinie Aplastische Anämie)

Die Standardmethode zum Nachweis des PNH-typischen GPI-Anker-Defektes ist die hochsensitive durchflusszytometrische Untersuchung von Blutzellen (Minimum 2x2 Regel: 2 Zellreihen wie z. B. Granulozyten und Retikulozyten, jeweils untersucht mit je 2 separierbaren Reagenzien; idealerweise mit dem hochsensitiven Einsatz von FLAER (fluorescein-labeled proaerolysin, ein direkt an das GPI-Ankermolekül bindendes Reagenz) [23, 24]. Die in [Tabelle 3](#) genannten Konstellationen sollten Anlass für eine durchflusszytometrische Analyse der GPI-verankerten Proteine auf Blutzellen sein.

Tabelle 3: Indikationen für durchflusszytometrische Diagnostik der Expression GPI-verankerter Proteine [23, 24]

Erworbene, Coombs-negative hämolytische Anämie (ohne Zeichen einer mikroangiopathischen hämolytischen Anämie)
<ul style="list-style-type: none"> Intravasale Hämolyse (Haptoglobin nicht nachweisbar, Hämoglobinurie, erhöhtes freies Plasmahämoglobin)
<ul style="list-style-type: none"> Thrombosen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: <ul style="list-style-type: none"> "Atypische" Lokalisation (Sinusvenenthrombose, Budd-Chiari-Syndrom, Mesenterial- oder Pfortader- oder Milzvenenthrombose, dermale Thrombosen) Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) bei Patient*innen mit Zeichen einer hämolytischen Anämie (LDH-Erhöhung) Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation) in Verbindung mit unklarer Zytopenie Thrombosen (unabhängig von ihrer Lokalisation, auch arteriell) in Abwesenheit von Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> Patienten mit unklarer Eisenmangelanämie (nach sorgfältigem Ausschluss anderer Ursachen) in Verbindung mit Zeichen einer hämolytischen Anämie
<ul style="list-style-type: none"> Diagnose oder dringender Verdacht auf aplastische Anämie
<ul style="list-style-type: none"> Diagnose oder dringender Verdacht auf Niedrigrisiko-MDS
<ul style="list-style-type: none"> Rezidivierend auftretende abdominelle Schmerzkrisen unklarer Genese oder Dysphagie, insbesondere bei gleichzeitigen Zeichen einer Hämolyse

Verlaufskontrollen der durchflusszytometrischen Analyse sind in Abhängigkeit von der aktuellen klinischen Situation anzusetzen. So sollte bei Nachweis einer signifikanten GPI-defizienten Population (siehe <https://doi.org/10.1182/hematology.2021000245>) die Analyse im Abstand von 6 Monaten, bei stabilem Verlauf dann jährlich wiederholt werden. Unter einer Komplement-Inhibitions-Therapie sollte die Diagnostik ebenso in 3 bis 6-monatlichen Abständen wiederholt werden. Bei schwankendem Anteil der GPI-defizienten Zellen bzw. einer geänderten klinischen Symptomatik sind die Untersuchungsintervalle individuell anzupassen. Nach allogener Transplantation ist die durchflusszytometrische Analyse bei positivem Empfängeranteil in der Chimärismanalyse alle drei Monate empfohlen, bis die GPI-defiziente Population nicht mehr nachweisbar ist. Bei klinischem Verdacht auf Rezidiv nach Transplantation ist eine erneute Analyse ebenfalls sinnvoll. Bei der Verlaufskontrolle nach Diagnosestellung einer aplastischen Anämie ist eine Wiederholung der durchflusszytometrischen Analyse in zwölfmonatlichen Abständen empfohlen, sofern keine Hinweise auf eine signifikante Hämolyse vorliegen.

Tabelle 4: Durchflusszytometrische Analyse GPI-verankerter Proteine [23, 24]

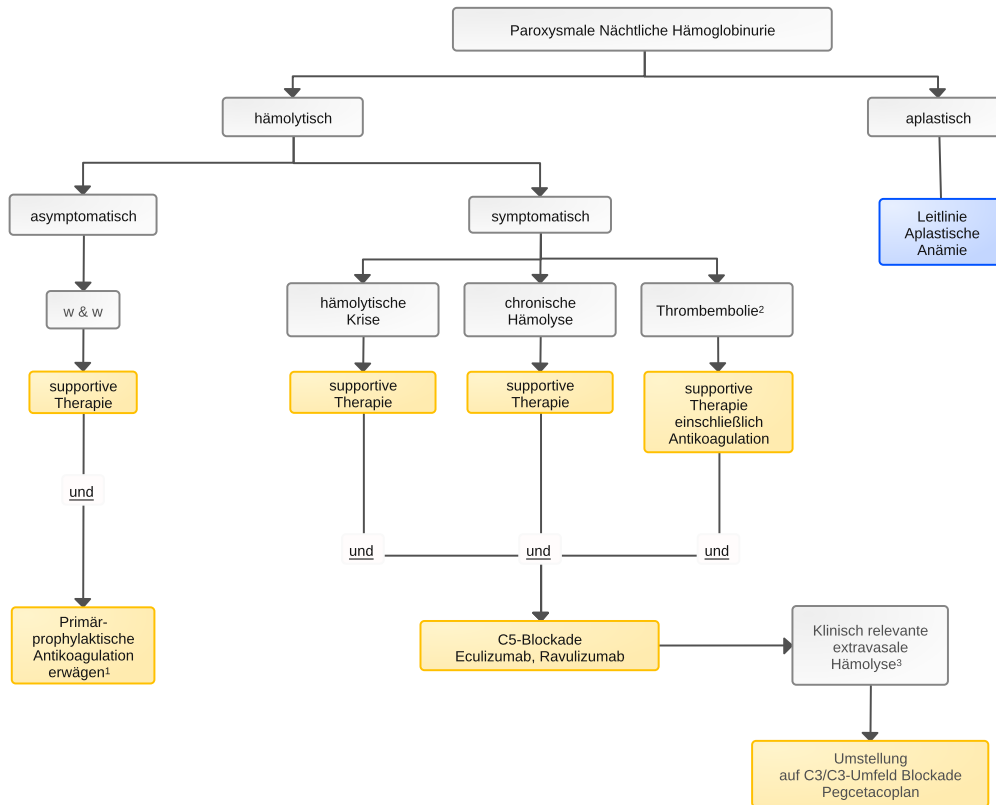
Kriterium	Anmerkungen
Material	Peripheres Blut (bevorzugt EDTA-antikoaguliert) (zur Routine-Diagnostik keine Untersuchung von Knochenmark (!), da die Interpretation wegen physiologischer Veränderungen der Expression GPI-verankerter Proteine im Rahmen der hämatopoietischen Differenzierung sehr schwierig ist).
Intervall zwischen Entnahme und Untersuchung	Möglichst < 48 Stunden, maximal 72 Stunden Bei Transportzeiten > 24 Stunden sollte die Probe gekühlt werden (+1 bis +10°C).
Untersuchte Zellreihen	Z. B. Granulozyten und Retikulozyten; Pro Zellreihe sollten mindestens 2 verschiedene Marker (GPI-verankerte Proteine oder GPI-Anker selbst) untersucht werden. Die untersuchte Zellpopulation soll mit einem nicht-GPI-verankerten Marker identifiziert werden.
Befund	Im Befund sollten quantitative Angaben für die untersuchten Zellreihen ausgewiesen werden mit getrennter Angabe des Anteils von Zellen (PNH-Klongröße) mit völlig fehlender Expression GPI-verankerter Proteine (PNH-Typ III-Zellen) und reduzierter Expression (PNH-Typ II-Zellen).
Sensitivität	Bei Routineuntersuchungen soll ein Nachweis einer GPI-defizienten Population ab einem relativen Anteil von 1% möglich sein. Bei der Untersuchung von Patient*innen mit aplastischer Anämie sollte eine Herabsetzung der Sensitivitätsgrenze auf 0,001% erwogen werden.

Zu methodischen Aspekten der Durchführung der Untersuchung wird auf Spezialliteratur verwiesen [23, 24]. Die Teilnahme an Ringversuchen zur durchflusszytometrischen PNH-Diagnostik wird empfohlen.

6 Therapie

6.1 Therapiestruktur

Abbildung 1: Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



Legende:

¹ Antikoagulation siehe Abschnitt 6.2.1.2

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.1.2)

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Abschnitt 6.2.3.4).

6.2 Therapiemodalitäten

6.2.1 Supportive Therapie

6.2.1.1 Allgemeines

Die folgenden Empfehlungen beziehen sich im Wesentlichen auf die Therapie der hämolytischen PNH. Bzgl. der Behandlung der aplastischen Anämie mit PNH-Klon siehe insbesondere auch [Onkopedia Leitlinie aplastische Anämie](#).

- Substitution von Erythrozytenkonzentraten (gewaschene Erythrozytenkonzentrate sind nicht notwendig oder sinnvoll). [25]
- Gabe von Folsäure (1-5 mg/Tag p.o.) und ggf. auch Vitamin B₁₂ (bei einem Mangel) aufgrund der kompensatorisch erheblich gesteigerten Erythropoese im Knochenmark.
- Orale Substitution von Eisen bei einem Mangel unter Kontrolle der Eisenspeicher (Ferritin, Transferrin-Sättigung, Retikulozytenhämoglobin), eine intravenöse Gabe von Eisen ohne laufende Komplementinhibition sollte vermieden werden, da hierdurch ein hämolytischen

Schub ausgelöst werden kann. Im Rahmen einer Komplement-blockierenden Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab wird durch die effektive Hemmung der intravasalen Hämolyse der chronische Eisenverlust durch die Hämoglobinurie bzw. Hämosiderinurie unterbunden. So sollte unter einer Komplement-blockierenden Therapie keine unkontrollierte Eisengabe erfolgen und bei einer möglichen Eisenüberladung (insbesondere bei einem residuellen Transfusionsbedarf) ggf. eine Eisendepletion eingeleitet werden.

- Bakterielle Infektionen sollten frühzeitig und konsequent antibiotisch therapiert werden, da diese zu Exazerbationen der PNH mit hämolytischen Krisen und den möglichen weiteren Komplikationen führen können [21].
- Ausreichende Hydratation im Rahmen von krisenhaften Hämolysen.

6.2.1.2 Antikoagulation

- Längerfristige bzw. lebenslange Antikoagulation nach stattgehabter Thrombose. Trotz effektiver Antikoagulation besteht ein Rezidivrisiko für thromboembolische Ereignisse, somit ergibt sich daraus bei den meisten Patienten die Indikation für eine Komplement-blockierende Therapie [26]. Bei diesen Patient*innen kann die Antikoagulation unter laufender Komplementinhibition entsprechend Standardempfehlungen für Thrombosen auch beendet werden [27].
- Bei PNH- Patient*innen, die für eine längere Zeit in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, sollte die Einleitung einer Komplement-blockierenden Therapie erwogen werden, um das erhöhte Thrombophilierisiko trotz suffizienter Antikoagulation abzuwenden.
- Therapie von Thrombosen an atypischer Lokalisation wie z. B. ein Budd-Chiari-Syndrom sollte in einem spezialisierten Zentrum erfolgen, ggf. mit lokaler oder systemischer Lyse-therapie, Einleitung einer Komplement-blockierenden Therapie [27]
- Eine primäre prophylaktische Antikoagulation sollte bei Patient*innen erwogen werden, bei denen eine Therapie mit Komplement-blockierender Therapie nicht durchgeführt wird.
- Sowohl Cumarine als auch Heparine können therapeutisch und prophylaktisch eingesetzt werden. Publierte Daten zum Einsatz von DOAKs liegen nur für sehr kleine Patientengruppen vor, ihr Einsatz vor allem bei gleichzeitiger Gabe von Komplement-Inhibitoren scheint aber auf der Grundlage von Erfahrungen in Zentren zu vergleichbaren Ergebnissen zu führen [28].

6.2.1.3 Immunsuppressive Therapie

- Eine immunsuppressive Therapie ist zur alleinigen Behandlung der Hämolyseaktivität nicht indiziert.
- Zur Therapie der aplastischen Anämie siehe [Onkopedia Leitlinie aplastische Anämie](#). Vor Durchführung einer Therapie mit ATG sollte die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Therapie mit Komplement-blockierender Therapie z. B. Eculizumab diskutiert werden, da in der Regel aufgrund der bestehenden Aplasie keine Indikation mehr besteht (keine oder nur geringe GPI-defiziente Retikulozyten/Erythrozyten). Bei einem relevanten Anteil an PNH-Retikulozyten/Erythrozyten kann die Komplement-blockierende Therapie z. B. mit Eculizumab fortgesetzt werden, ohne Hinweise auf ein schlechteres Ansprechen [29].

6.2.2 Kurative Therapie

Der einzige potentiell kurative Therapieansatz bei PNH ist die allogene Stammzelltransplantation. Eine **Indikation** für eine allogene Stammzelltransplantation ergibt sich bei einer PNH im Kontext einer schweren aplastischen Anämie, wenn aufgrund der aplastischen Anämie alleine

bereits eine Transplantationsindikation besteht (siehe [Onkopedia Leitlinie aplastische Anämie](#)). Komplikationen wie sekundäres Knochenmarkversagen analog dem Vorgehen bei schwerer aplastischer Anämie, Übergang in ein MDS oder eine akute Leukämie sowie rezidivierende thromboembolische Komplikationen trotz Thromboseprophylaxe, Eculizumab- oder Ravulizumabtherapie können mögliche Situationen darstellen aus denen sich eine Indikation zur allogenen Stammzelltransplantation (bei aplastischer Anämie präferenziell mit Knochenmark analog Leitlinie aplastische Anämie) ergibt.

Die allogene Stammzelltransplantation geht weiterhin mit einer erheblichen Transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität einher bedingt durch die hohen Raten an Transplantatabstoßungen insbesondere nach konventioneller Konditionierung, Infektkomplikationen und GVHD (Langzeitüberlebensraten ca. 50%-60%) [30, 31].

6.2.3 Medikamentöse Therapie

Sofern möglich, sollten unbehandelte sowie vorbehandelte PNH-Patient*innen in laufende Therapiestudien eingeschlossen werden. Der alleinige Nachweis eines PNH-Klons ergibt noch keine Indikation zur Einleitung einer Therapie. Häufig finden sich kleine PNH-Klone, wie bei Patient*innen mit aplastischer Anämie dargestellt. Relevant für eine Komplementinhibition ist die klinisch relevante Hämolyse, die sich typischerweise bei ausgedehnteren PNH-Klongrößen findet [32]. Dabei ist zu betonen, dass eine relevante Hämolyse nicht an einem fixen Parameter festzumachen ist, sondern das gesamte Bild aus klinischen und Laborparametern berücksichtigt werden sollte. **Der zu erwartende ‚Benefit‘ durch eine Komplement-Inhibition bei PNH in Abhängigkeit von der Klonggröße ist unter folgendem Link dargestellt [32]: <https://doi.org/10.1182/hematology>**

6.2.3.1 Inhibition der Komplement-Komponente C5 durch Eculizumab oder Ravulizumab

Eine zielgerichtete Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Die humanisierten monoklonalen Antikörper Eculizumab bzw. Ravulizumab binden den Komplementfaktor C5, verhindern dessen Spaltung in die Fragmente C5a und C5b und blockieren damit die nachfolgende Bildung des terminalen Komplementkomplexes C5b-9 [33- 38]. Bei Ravulizumab handelt es sich um eine molekulare Modifikation von Eculizumab. Durch den Austausch im Bereich der variablen Antigenbindungsstelle kommt es zu einer pH-abhängigen Dissoziation von C5 im Endosom. Andererseits kommt es durch den Austausch zweier Aminosäuren in der CH-3 Domäne der schweren Kette zu einer pH-abhängigen Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor. Dadurch kann nach Dissoziation von C5 im Endosom der Antikörper nach extrazellulär recycelt werden [33]. Dadurch wird eine Verlängerung der klinischen terminalen Halbwertszeit von 11,3 Tage für Eculizumab auf 49,7 Tage für Ravulizumab erreicht.

Im Rahmen der Therapie mit **Eculizumab** erfolgt die Gabe von 600 mg Eculizumab wöchentlich für 4 Wochen, gefolgt von 900 mg alle 2 Wochen über ca. 30 Minuten mit einer 60-minütigen Nachbeobachtung (siehe [Abbildung 2](#), [Anhang Therapieprotokolle](#) und Fachinformation von Eculizumab).

Die Therapie mit Ravulizumab erfolgt neu mit einer gewichtsabhängigen Dosierung: Zunächst wird eine Aufsättigung mit 2700 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 2400 mg; ≥ 100 kg KG = 3000 mg) und nach 2 Wochen eine Erhaltungstherapie mit 3300 mg (≥ 40 bis < 60 kg KG = 3000 mg; ≥ 100 kg KG = 3600 mg) durchgeführt, die dann alle 8 Wochen wiederholt werden muss. Die Rate und Dauer der Infusion wird entsprechend Fachinformation je nach Antikörpermenge angepasst, gefolgt von ein Nachinfusion von 100 ml NaCl zur vollständigen Applikation der

gesamten Menge (siehe [Abbildung 3](#), [Anhang Therapieprotokolle](#) und Fachinformation von Ravulizumab).

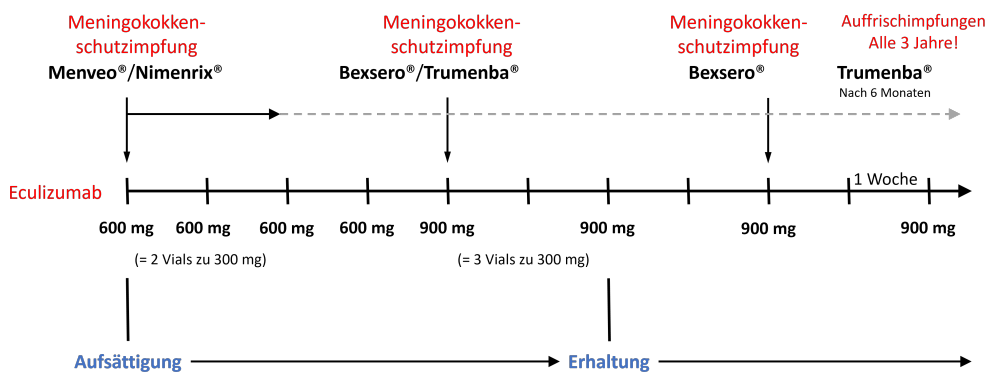
Bei Behandlung mit Komplement-Inhibitoren ist eine begleitende Impfung gegen Meningokokken obligatorisch. Nach Empfehlung der ständigen Impfkommission vom 26.08.2021 wird zusätzlich auch eine Impfung gegen den in Mitteleuropa prävalenten Meningokokkenstamm B mit Meningokokken-Gruppe-B-Impfstoff (Besero® oder Trumenba®) empfohlen.

Bei Neueinstellung mit Eculizumab oder Ravulizumab empfiehlt es sich entgegen ursprünglicher Empfehlung, diese obligatorische Impfung nicht vor der ersten Infusion durchzuführen, da durch die Applikation dieser Impfstoffe die Hämolyse bis hin zu einer hämolytischen Krise und schwerwiegenden Thrombosen verstärkt werden kann [36]. Entsprechend Fachinformation kann eine primäre antibiotische Prophylaxe bis zum Einsatz der Impfung erfolgen (siehe auch [Abbildung 2](#) und [3](#)).

Indikationen:

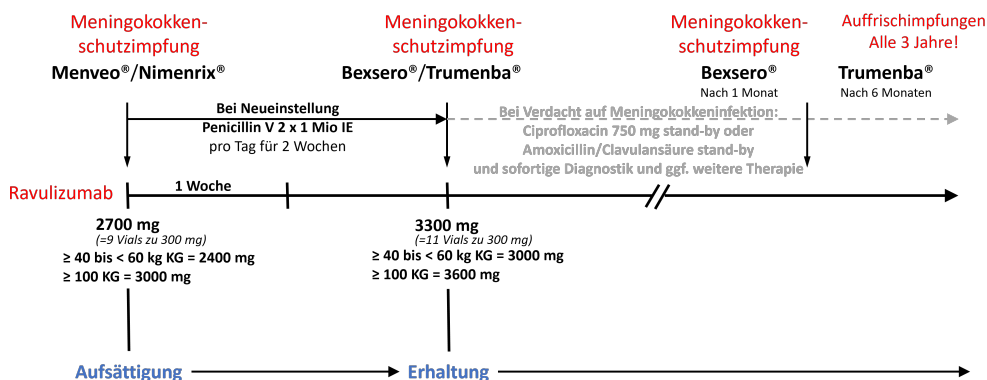
Eculizumab ist zur Behandlung von symptomatischen Patient*innen mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie vorgesehen [33]. Das Medikament sollte vor allem bei Komplikationen wie Hämolyse-bedingtem Transfusionsbedarf (hier sollte die Hämolyse- von der Zytopenie-bedingten Anämie unterschieden werden), nach stattgehabten thromboembolischen Ereignissen, PNH-assoziiertes Niereninsuffizienz, abdominalen Schmerzkrisen oder anderen schwerwiegenden PNH-bedingten Symptomen [33, 34] eingesetzt werden. In einigen Fällen ist die Einschätzung, ob eine symptomatische oder asymptomatische klinische Situation vorliegt, schwierig. Zur Klärung eines solchen Sachverhaltes stehen die Autoren der Leitlinien gern zur Verfügung. Die Therapie mit Eculizumab erfolgt in der Regel als Langzeittherapie, da der zu Grunde liegende Zelldefekt, gemessen an der Klonggröße, durch die Verabreichung des Antikörpers nicht ursächlich beeinflusst wird. Zuvor symptomatische Patient*innen (siehe Abschnitt 4.1) können von einer Eculizumab-Langzeittherapie durch Reduktion krankheitsassoziierter Symptome und Komplikationen wie renale Funktionsstörungen und pulmonale Hypertonie profitieren, auch das Überleben ist gegenüber einer historischen Kontrollgruppe am gleichen Behandlungszentrum signifikant verbessert [19, 26].

Abbildung 2: Therapieschema für den Einsatz von Eculizumab



Ravulizumab ist seit 07/2019 ebenfalls zur Therapie der Hämolyse bei Patient*innen mit PNH zugelassen, wenn ein oder mehrere klinische Symptome als Hinweis auf eine hohe Krankheitsaktivität vorliegt, sowie bei Patient*innen, die klinisch stabil sind, nachdem sie mindestens während der vergangenen 6 Monate mit Eculizumab behandelt wurden (siehe [Abbildung 3](#), [Anhang Therapieprotokolle](#) und Fachinformation Ravulizumab). Aufgrund der deutlich längeren Halbwertszeit von Ravulizumab (50 vs. 11 Tage) muss die Erhaltungstherapie nur alle 8 +/- 1 Wochen erfolgen [37, 39].

Abbildung 3: Therapieschema zur Neueinstellung bzw. Umstellung auf Ravulizumab



- Gewichts-abhängige Dosierung
- Verdünnung 1.1 mit NaCl 0,9%

- Haltbarkeit:
- im Kühlschrank 24 Stunden
- bei Raumtemperatur 5 Stunden
- Intravenöse Infusion mit 0,2 µm Fliter über 25 bis 45 Minuten, gefolgt von „Nachspülung“
- Halbwertszeit 49,7 Tage
- Erhaltungstherapie alle 8 Wochen ± 7 Tage
- Keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren oder bei Patient*innen mit höherer Eculizumab-Dosis in der vorausgehenden Therapie.

6.2.3.2 Risiken und Probleme unter Inhibition der Komplement-Komponente C5 (Eculizumab bzw. Ravulizumab)

- Aufgrund der Hemmung der terminalen Komplementstrecke besteht ein erhöhtes Risiko für eine Infektion mit kapselbildenden Bakterien insbesondere Meningokokken [35], entsprechend sollte mit Therapiebeginn eine Meningokokken-Schutzimpfung mit einem tetravalenten Konjugatimpfstoff (Nimenrix® oder Menveo®) durchgeführt werden (Wiederholung der Meningokokkenschutzimpfungen alle 3 Jahre). Eine Impfung vor Therapiebeginn ist aufgrund des Risikos für getriggerte hämolytische Krisen und möglichen Thrombosen problematisch. Es sollte dann mit Therapiebeginn/Impfung eine Prophylaxe mit geeigneten Antibiotika für 2 Wochen erfolgen. Unter einer stabilen Komplementinhibition sollte dann aufgrund deren höherer Immunogenität die Impfung gegen die häufigeren B-Stämme erfolgen (Trumenba® oder Bexsero®, siehe auch Anhang Therapieprotokoll). Eine Überwachung der Hämolyseparameter innerhalb von 2 Wochen nach jeder Impfung erscheint somit auch sinnvoll.
- Bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (insbesondere Fieber, aber auch Kopfschmerzen u. a. mit Übelkeit oder Erbrechen, Nackensteifigkeit, Hautausschlag, Verwirrheitszustand) umgehende ärztliche Abklärung im Rahmen des Risikoplans (Notfallausweis!). Weiterhin ist eine Stand-by-Therapie mit 750 mg Ciprofloxacin oder Amoxicillin/Clavulansäure bei Hinweisen auf eine Meningokokken-Infektion (plötzliches Fieber, Vigilanzstörungen, Kreislaufinsuffizienz etc.) sinnvoll.
- Unter Therapie mit Eculizumab/Ravulizumab sollten insbesondere regelmäßige Kontrolle des Blutbildes, Retikulozyten, Hämolyseparameter (insbesondere LDH und Bilirubin), Eisenparameter (insbesondere Ferritin), PNH-Klonggröße, Folsäure, Vitamin B₁₂ und monospezifischer Coombs-Test zum Nachweis von Komponenten des Komplementfaktors C3 auf der Erythrozytenoberfläche als Hinweis auf eine extravasale Hämolyse erfolgen [39].
- Klinische relevante Durchbruchhämolysen sind durch einen relevanten Anstieg des LDH-Wertes und klinische Symptome gekennzeichnet. Diese können aufgrund einer Unterdosierung (pharmakokinetisch) oder durch komplementverstärkende Faktoren/Umstände (pharmakodynamisch; z. B. Infektionen, Schwangerschaft) bedingt sein.
- Bei Hinweisen auf Durchbruchhämolysen sollte unter Eculizumab vorgezogen kurzfristig eine erneute Gabe der anstehenden Therapiedosis erfolgen. Längerfristig kann eine Anpassung der Eculizumab-Dosis durch Verkürzung des Zeitintervalls auf 12 Tage durchgeführte werden [37]. Alternativ kann eine Erhöhung der Dosis auf 1200 mg Eculizumab alle 14±2 Tage versucht werden.
- In den vorliegenden klinischen Studien hat die Behandlung mit Ravulizumab eine vorteilhaftere Pharmakokinetik sowie einen Trend zu weniger Durchbruchhämolysen ergeben. Somit ist eine primäre Einstellung auf Ravulizumab bzw. Umstellung der Patient*innen von Eculizumab auf Ravulizumab möglich.

- Bei Patient*innen, die mit Ravulizumab eingestellt sind, kann die Erhaltungstherapiedosis ab der zweiten Gabe nach Aufsättigung um jeweils 7 Tage nach vorn oder hinten geschoben werden. Damit sind auch Durchbruchhämolysen, die zum Ende der Acht-Wochenfrist auftreten, aufzufangen [37, 38]. Im Hinblick auf eine Erhöhung der Einzeldosis gibt es aktuell keine Erfahrungen.
- Elektive Operationen sollten direkt nach der letzten Gabe der Therapeutika geplant werden. Bei klinisch relevanten Durchbruchhämolysen sollte zunächst eine konsequente Unterbindung auslösender Faktoren wie Infektionen etc. erwogen werden. Zusätzliche Gaben der Komplement-Inhibitoren sind für Eculizumab belegt worden [42]. Unabhängig hiervon sollte perioperativ eine Thromboseprophylaxe z. B. durch ein niedermolekulares Heparin erfolgen.
- Bei einer gleichzeitigen Gabe von Hyperimmunglobulinen kann es sowohl bei Eculizumab und Ravulizumab durch den induzierten Hyperkatabolismus zu einem Abfall der therapeutischen Antikörperspiegeln kommen und damit zu einer Durchbruchhämolyse. Die betroffenen Patient*innen sollten daher engmaschig überwacht werden hinsichtlich eines Durchbruchs bzw. eine zusätzliche Dosis von Eculizumab bzw. Ravulizumab erhalten.
- Bei einem etwaigen Abbruch/Beendigung der Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab sollten engmaschige Kontrollen von Blutbild und Hämolyseparameter zur Früherkennung etwaiger schwerwiegender Hämolysen oder Hämolyse-assoziiierter Komplikationen erfolgen [37].

6.2.3.3 Beurteilung des Therapieansprechens

Die Anti-C5-Antikörper Eculizumab und Ravulizumab können aufgrund ihres Wirkmechanismus nur die intravasale Hämolyse der PNH beeinflussen. Die extravasale Hämolyse bleibt unbeeinflusst und bestimmt neben anderen Faktoren (Schwere des begleitenden Knochenmarkversagens, CR1-Polymorphismus etc.) das klinische Ansprechen unter diesen Therapien. Die Beurteilung des Ansprechens unter Komplementinhibition kann beurteilt werden anhand des Transfusionsbedarfs, des LDH-, des Hämoglobin-Wertes sowie der Retikulozytenzahl [40]. Das hämatologische Therapieansprechen bei PNH- Patient*innen wurde seitens der EBMT erarbeitet und sollte die Grundlage der Beurteilung sowohl des individuellen Ansprechens vor Therapieumstellung als auch der Maßstab innerhalb von klinischen Studien sein.

Tabelle 5: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen [^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen [^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°

Legende:

ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagenssyndrom

*A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse

°Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen

^Für Patienten, die die Transfusion von EKs ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥ 6 g/dl - < 8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin < 6 g/dl

Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden

6.2.3.4 Einsatz von Inhibitoren der Komplement-Komponente C3 bzw. seiner Amplifikatoren

Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es bei einem Anteil über 60% der Patient*innen zu einer fortbestehenden Anämie. Etwa ein Drittel der Patient*innen bedürfen unter laufender Therapie weiterhin Transfusionen [40]. Bei einigen dieser Patient*innen liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern [40].

Bei vielen dieser Patient*innen mit fortbestehender Anämie liegt jedoch als Grundlage eine signifikante extravasale Hämolyse vor [41, 42]. Weil die frühen Komponenten der Komplement-Kaskade durch die C5-Inhibitoren nicht geblockt werden, finden sich Produkte von C3 als C3d und C3c auf der Oberfläche der defekten Erythrozyten. Damit kann die Opsonisierung und Beseitigung dieser Zellen durch Makrophagen erfolgen, die die dazu gehörigen Komplement-Rezeptoren exprimieren und vor allem in der Leber (Kupffer-Zellen) lokalisiert sind. Im Gegensatz zur intravasalen Hämolyse findet dieser Prozess weitgehend außerhalb der Gefäße statt.

In den zurückliegenden Jahren wurden einige Inhibitoren von C3 bzw. seines Amplifikationsweges entwickelt. Die augenblicklich am weitesten entwickelte Substanz ist Pegcetacoplan, ein direkter Inhibitor von C3 und C3b, welches zusammen mit dem Fragment Bb und Properdin die C5-Konvertase aus dem alternativen Komplement-Weg bildet. In einer Phase III Studie konnte bei den PNH- Patient*innen mit Hämolysezeichen gemessen an einer signifikanten Retikulozytose, die unter Therapie mit Eculizumab weiterhin anämisch (Hämoglobin $< 10,5$ g/dl) geblieben sind, die klare Überlegenheit von Pegcetacoplan im Vergleich zu Eculizumab in der Verbesserung der Anämie, der Transfusionsfreiheit und auch hinsichtlich der Lebensqualität der Patient*innen gezeigt werden [41, 42].

Mittlerweile hat die EMA Pegcetacoplan zugelassen für die Patient*innen, die unter C5-Blockade für mindestens drei Monate eine symptomatische Anämie aufweisen, die auf dem Boden einer extravasalen Hämolyse entstanden ist. Kriterien für die Identifikation einer extravasalen Hämolyse unter aktiver C5-Blockade sind eine sichtbare Retikulozytose (> 100 Gpt/l), einer nur leicht erhöhten LDH ($\leq 1,5$ facher oberer Normwert), sowie einer Erhöhung des Bilirubins (indirektes Bilirubin) [40]. Dabei sollte eine neu aufgetretene Knochenmarkinsuffizienz jedoch ausgeschlossen werden.

Vor Einleitung der Therapie mit Pegcetacoplan muss der Impfstatus der Patient*innen geprüft werden. Eine Impfung gegen kapselbildende Bakterien (siehe oben), Meningokokken (sowohl tetravalenter Impfstoff gegen die Bakterienstämme A, C, W und Y, als auch gegen Stamm B) als auch gegen Pneumokokken (Konjugatimpfstoff PCV-13 gefolgt im Abstand von 6 bis 12 Wochen mit Polysaccharid-Impfstoff PPSV-23; z.B. als Prevenar-13 und Pneumovax) und Haemophilus influenzae Typ b (Hib) ist vor Umstellung obligat. Das entspricht auch den Empfehlungen der AGIHO [43]. Ist die Indikation für die Umstellung der Therapie von einem C5-Inhibitor auf Pegcetacoplan gegeben, erfolgt die Therapieeinleitung als sogenannte vierwöchentliche „run-in Phase“ [41]. Dabei werden die C5-Inhibitoren zusammen mit Pegcetacoplan für vier Wochen wie in der Pegasus-Studie koappliziert. Bei den Patient*innen sind es zwei weitere Gaben von Eculizumab für jeweils zwei Wochen, bei Ravulizumab sind es die letzten vier Wochen des letzten Behandlungsintervalls. Die Dosierung von Pegcetacoplan beträgt 1080 mg. Diese Dosis

wird in einem Volumen von 20 ml per Pumpe subkutan appliziert [41, 42]. Die Substanz wird in Europa von der schwedischen Firma Sobi vermarktet. Aktuell ist eine App zur Steuerung der Therapie und zur Verbesserung der Kommunikation zwischen Patient*in und spezialisiertem Behandler in Entwicklung, die auch bei weiteren Anreisestrecken die praktische Anwendung erleichtert. Die Verfügbarkeit im Handel soll im ersten Quartal 2022 starten.

Bislang sind die Erfahrungen zum Management der Durchbruchhämolysen bei Pegcetacoplan begrenzt. Innerhalb der Pegasus-Studie wurde die Therapie bei den Patient*innen unter Pegcetacoplan bei signifikanter Durchbruchhämolyse beendet [41]. Wenn diese voraussichtlich vorübergehend (z. B. im Rahmen von Infektionen) einsetzt, kann eine Überbrückung mit zusätzlicher Gabe eines C5-Inhibitors (z. B. Eculizumab) erwogen werden.

6.3 Besondere Situationen

6.3.1 Schwangerschaft

Schwangerschaften bei PNH-Patientinnen sind mit einer hohen maternalen und fetalen Letalität verbunden mit einem erhöhten Risiko für atypische Thrombosen (11,6 % bzw. 7,2 % [44]) und stellen in jedem Fall eine Hochrisiko-Schwangerschaft dar. In Fallberichten wurde über erfolgreiche Schwangerschaften unter Eculizumab berichtet ohne Hinweise auf Teratogenität bei jedoch kleiner Fallzahl [45]. Eine laufende Therapie mit Eculizumab sollte bei Diagnose einer Schwangerschaft nicht unterbrochen werden. Bei Kinderwunsch von PNH-Patientinnen sollte unter Abwägung aller Risiken und Komplikationen individuell eine Therapie mit Eculizumab erwogen werden. Ggf. muss aufgrund von Durchbruchhämolysen in der Schwangerschaft eine Dosisanpassung erfolgen (bis zu 900 mg wöchentlich). Daten zum Einsatz von Ravulizumab (Bindung an den fetalen Fc-Rezeptor) und Pegcetacoplan in der Schwangerschaft liegen im Gegensatz zu Eculizumab bislang nicht vor. Bei Schwangerschaft bzw. bereits bei Kinderwunsch sollte daher vorerst keine Therapie mit diesen beiden Substanzen erfolgen.

9 Literatur

1. Strübing P: Paroxysmale Haemoglobinurie. Dtsch Med Wochenschr 8:1-17, 1882.
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel H: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie: Klinische Erfahrungen bei 40 Patienten in einem Zentrum über 25 Jahre. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. [PMID:7628314](#)
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. [PMID:7566002](#)
4. Armstrong C, Schubert J, Ueda E, et al.: Affected paroxysmal nocturnal hemoglobinuria T lymphocytes harbor a common defect in assembly of N-acetyl-D-glucosamine inositol phospholipid corresponding to that in class A Thy-1- murine lymphoma mutants. J Biol Chem 267:25347-25351, 1992. [PMID:1460030](#)
5. Takeda J, Miyata T, Kawagoe K, et al.: Deficiency of the GPI anchor caused by a somatic mutation of the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Cell 73:703-711, 1993. [PMID:8500164](#)
6. Oni SB, Osunkoya BO, Luzzatto L: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. Blood 36:145-152, 1970. [PMID:5448520](#)
7. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, et al.: Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Blood 108:4232-4236, 2006. [PMID:16940417](#)

8. Shen W, Clemente MJ, Hosono N et al.: Deep sequencing reveals stepwise mutation acquisition in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J Clin Invest* 124:4529-4538, 2014. [PMID:25244093](#)
9. Nicholson-Weller A, Spicer DB, Austen KF: Deficiency of the complement regulatory protein, "decay-accelerating factor," on membranes of granulocytes, monocytes, and platelets in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 312:1091-1097, 1985. [PMID:3845321](#)
10. Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, et al.: Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 323:1184-1189, 1990. [PMID:1699124](#)
11. Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT: The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 293:1653-1662, 2005. [PMID:15811985](#)
12. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P: Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 121:4985-5105, 2013. [DOI:10.1182/blood-2012-09-311381](#)
13. Mathieu D, Rahmouni A, Villeneuve P, Anglade MC, Rochant H, Vasile N. Impact of magnetic resonance imaging on the diagnosis of abdominal complications of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 85:3283-3288, 1995. [PMID:7756661](#)
14. Lee JW, Jang JH, Kim JS, et al.: Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. *Int J Hematol* 97:749-57, 2013. [DOI:10.1007/s12185-013-1346-4](#)
15. Tichelli A, Gratwohl A, Nissen C, Speck B: Late clonal complications in severe aplastic anemia. *Leuk Lymphoma* 12:167-175. 1994. [PMID:8167549](#)
16. ShahYB, Priore SF, Li Y, et al.: The predictive value of PNH clones, 6p CN-LOH, and clonal TCR gene rearrangement for aplastic anemia diagnosis. *Blood Adv* 5:3216-3226, 2021. [DOI:10.1182/bloodadvances.2021004201](#)
17. Socie G, Rosenfeld S, Frickhofen N, Gluckman E, Tichelli A: Late clonal diseases of treated aplastic anemia. *Semin Hematol* 37:91-101, 2000. [PMID:10676914](#)
18. Araten DJ, Swirsky D, Karadimitris A, et al.: Cytogenetic and morphological abnormalities in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 115:360-368, 2001. [DOI:10.1046/j.1365-2141.2001.03113.x](#)
19. Hillmen P, Elebute M, Kelly R, et al.: Long-term effect of the complement inhibitor eculizumab on kidney function in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol* 85:553-559, 2010. [DOI:10.1002/ajh.21757](#)
20. Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al.: Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol* 158:409-414, 2012. [DOI:10.1111/j.1365-2141.2012.09166.x](#)
21. Parker C, Omine M, Richards S, et al.: Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 106:3699-3709, 2005. [DOI:10.1182/blood-2005-04-1717](#)
22. Almeida AM, Murakami Y, Layton DM, et al.: Hypomorphic promoter mutation in PIGM causes inherited glycosylphosphatidylinositol deficiency. *Nat Med* 12:846-851, 2006. [DOI:10.1038/nm1410](#)
23. Sutherland DR, Illingworth A, Marinov J, et al.: ICCS/ESCCA Consensus Guidelines to detect GPI-deficient cells in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) and related Disorders Part 2 – Reagent Selection and Assay Optimization for High-Sensitivity Testing. *Clinical Cytometry* 94: 23-48, 2017. [DOI:10.1002/cyto.b.21610](#)

24. Schrezenmeier H, Bettelheim P, Panse J, et al.: Recommendations for the diagnosis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a German-Austrian Consensus. *J Lab Med* 35(6):315-327, 2011. DOI:10.1515/JLM.2011.060
25. Brecher ME, Taswell HF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and the transfusion of washed red cells. A myth revisited. *Transfusion* 29:681-685, 1989. DOI:10.1046/j.1537-2995.1989.29890020439.x
26. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al.: Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 110:4123-4128, 2007. DOI:10.1182/blood-2007-06-095646
27. Gerber GF, DeZern AE, Chaturvedi S, Brodsky RA: A 15-year, single institution experience of anticoagulation management in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients on terminal complement inhibition with history of thromboembolism. *Am J Hematol.* 2022; 97: E59-E62, 2022. DOI:10.1002/ajh.26414
28. Dragoni F, Chiarotti F, Iori AP, Cafolla A: Antithrombotic therapy with rivaroxaban in five patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and thrombotic events. *Thromb J* 16:26, 2018. DOI:10.1186/s12959-018-0181-5
29. Pagliuca S, Risitano AM, De Fontbrune FS, et al.: Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 53:105-107, 2018. DOI:10.1038/bmt.2017.220
30. Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al.: Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 104:392-396, 1999. DOI:10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x
31. Matos-Fernandez NA, Abou Mourad YR, Caceres W, Kharfan-Dabaja MA: Current status of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Biol Blood Marrow Transplant* 15:656-661, 2009. DOI:10.1016/j.bbmt.2008.12.507
32. Babushok DV: When does a PNH clone have clinical significance? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 143-152, 2021. DOI:10.1182/hematology.2021000245
33. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al.: The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med* 355:1233-1243, 2006. DOI:10.1056/NEJ-Moa061648
34. Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, et al.: Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 111:1840-1847, 2008. DOI:10.1182/blood-2007-06-094136
35. Bozio CH, Isenhour C, McNamara LA: Characteristics of and meningococcal disease prevention strategies for commercially insured persons receiving eculizumab in the United States. *PLoS One* 15:e0241989, 2020. DOI:10.1371/journal.pone.0241989
36. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al.: Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. *Blood* 117:6786-6792, 2011. PMID:21460245
37. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. *Blood* 133:540-549, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-09-876805
38. Röth A, Hock C, Konik A, Christoph S, Dührsen U: Chronic treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with eculizumab: safety, efficacy, and unexpected laboratory phenomena. *Int J Hematol* 93:704-14, 2011. DOI:10.1007/s12185-011-0867-y

39. Lee JW, Sicre de Fontbrune F, Wong Lee L, et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood 133:530-539, 2019. DOI:10.1182/blood-2018-09-876136
40. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. DOI:10.3389/fimmu.2019.01157
41. Hillmen P, Szer J, Weitz I, et al.: Pegcetacoplan versus Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med 384:1028-1037, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2029073
42. de Castro C, Grossi F, Weitz IC, et al.: C3 inhibition with pegcetacoplan in subjects with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab. Am J Hematol 95:1334-1343, 2020. DOI:10.1002/ajh.25960
43. Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, et al.: Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol 29:1354-1365, 2018. DOI:10.1093/annonc/mdy117
44. Fieni S, Bonfanti L, Gramellini D, Benassi L, Delsignore R: Clinical management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pregnancy: a case report and updated review. Obstet Gynecol Surv 61:593-601, 2006. DOI:10.1097/01.ogx.0000234794.27485.59
45. Kelly R, Arnold L, Richards S, et al.: The management of pregnancy in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria on long term eculizumab. Br J Haematol 149:446-450, 2010. DOI:10.1111/j.1365-2141.2010.08099.x

13 Links

Ein Video zur Durchführung der Knochenmarkpunktion wurde vom Krankenhaus der Elisabethinen in Linz zur Ausbildung und für Pat. erstellt (<https://www.youtube.com/watch?v=3RgGmErO50g>).

Ringversuche: <http://www.instandev.de/ringversuche/>

Verein Aplastische Anämie e.V. <http://www.aplastische-anaemie.de/category/verein/>

Stiftung Lichterzellen: <https://www.lichterzellen.de/>

14 Anschriften der Experten

Prof. Dr. med. Jörg Schubert

Elblandklinikum Riesa

Innere Medizin II

Hämatologie/Onkologie & Gastroenterologie

Weinbergstr. 8

01589 Riesa

joerg.schubert@elblandkliniken.de

Prof. Dr. Peter Bettelheim

Krankenhaus der Elisabethinen Linz
Abteilung für Hämatologie,
internistische Onkologie
und Stammzelltransplantation
Fadingerstr. 1
A-4020 Linz
peter@bettelheim.eu

Univ.-Prof. Dr. med. Tim Henrik Brümmendorf

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
tbruemendorf@ukaachen.de

Dr. med. Britta Höchsmann

Universitätsklinik Ulm
Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
b.hoechsmann@blutspende.de

Dr. med. Jens Panse

Universitätsklinikum RWTH Aachen
Medizinische Klinik IV
Klinik für Onkologie, Hämatologie,
Hämostaseologie und Stammzelltransplantation
Pauwelsstr. 30
52074 Aachen
jpanse@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Alexander Röth

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Hämatologie
Westdeutsches Tumorzentrum
Hufelandstr. 55
45122 Essen
alexander.roeth@uk-essen.de

Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Universitätsklinikum Ulm
Institut für klinische Transfusionsmedizin
Helmholtzstr. 10
89081 Ulm
h.schrezenmeier@blutspende.de

PD Dr. med. Georg Stüssi

Servizio di Ematologia
Istituto oncologico della
Svizzera Italiana
Viale Ospedale
CH-6500 Bellinzona
georg.stuessi@eoc.ch

15 Erklärungen zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstellung¹	Beratung / Gutachten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheberrecht / Lizenz⁴	Honorare⁵	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen⁶	Andere finanzielle Beziehungen⁷	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten⁸
Bettelheim, Peter	Ordensklinikum Linz-Elisabethinen	Ja Advisory Board - Janssen	Nein	Nein	Ja Mikroskopierkurs-Sysmex Vortrag - Celgene Vortrag - Novartis	Nein	Ja FACS - Analysen - Amgen	Nein
Brümmendorf, Tim Henrik	Klinik für Hämatologie und Onkologie, Uniklinik RWTH Aachen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Höchsmann, Britta	Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, Universitätsklinikum Ulm DRK Blutspendedienst Baden-Württemberg - Hessen	Ja Advisory Boards für Alexion, Novartis, Apellis, Sobi	Nein	Nein	Ja Vorträge Alexion, Apellis, Novartis, Sobi, Roche	Ja Drittmittel für das Institut als Aufwandsentschädigung im Rahmen klinischer Studien Bitte Quelle angeben (siehe Text links)	Nein	Nein
Panse, Jens	Uniklinik RWTH Aachen Pauwelsstrasse 30 52074 Aachen	Nein	Nein	Nein	Ja Alexion, Apellis, Blueprint Medicines, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sobi	Nein	Ja Reisekostenerstattung: Alexion, Apellis, Blueprint Medicines, Boehringer Ingelheim, MSD, Novartis, Sobi	Nein
Röth, Alexander	Die Erklärung liegt noch nicht vor							
Schrezenmeier, Hubert	Die Erklärung liegt noch nicht vor							
Schubert, Jörg	Elblandklinikum Riesa	Ja Advisory Board bei Alexion, Roche, SOBI, Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Stüssi, Georg	Istituto Oncologico della Svizzera Italiana Ente Ospedaliero Cantonale Bellinzona, Svizzera	Ja Celgene, Daiichi, Vifor, Janssen, Gilead	Nein	Nein	Nein	Ja Novartis	Nein	Nein

Legende:

- ¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)
- ² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft
- ⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte
- ⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung
- ⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat
- ⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft