

Hämothilotherapie erlebt Wendepunkt

Ein Antikörper revolutioniert die Blutungsprophylaxe

Dr. Isabell Pekrul und Prof. Dr. Michael Spannagl, Klinikum der Universität München

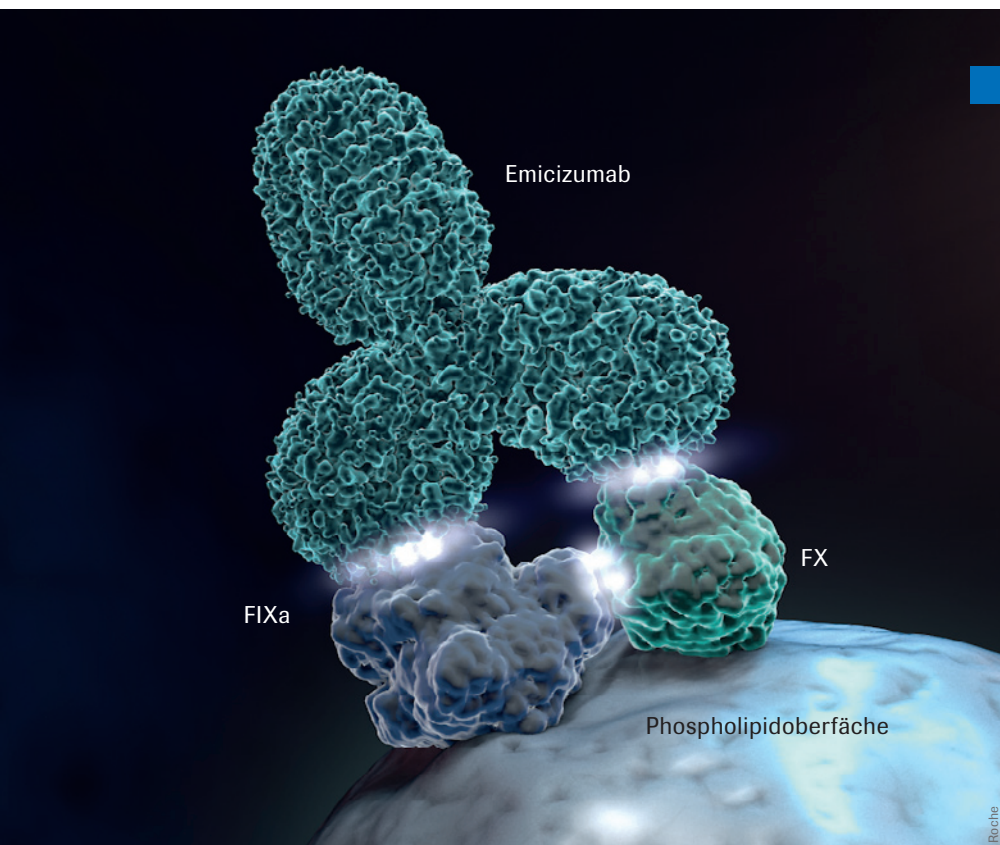


Abb. 1: Wirkungsweise von Emicizumab

Emicizumab wird in der Blutungsprophylaxe bei Hämophilie A (HA)-Patienten mit und ohne Inhibitoren angewendet. Der bispezifische Antikörper übernimmt die Aufgabe des bei HA verminderten aktivierten Faktor VIII (FVIII) und stabilisiert aktivierten FIX sowie FX auf Phospholipidoberflächen. Zwei wesentliche Vorteile zeichnen sich gegenüber den konventionellen FVIII-Konzentraten ab. Zum Ersten wird der Wirkstoff subkutan verabreicht, zum Zweiten baut sich, bedingt durch die lange Halbwertszeit von Emicizumab, ein Wirkplateau mit gleichbleibendem Schutz vor Blutungen auf. Der folgende Artikel gibt einen Überblick zu den aktuellen Therapieoptionen der HA und vertieft die Informationen zu Emicizumab, seinem klinischen Einsatz sowie die Besonderheiten des Labormonitorings.

Die HA betrifft in ihrer schweren Ausprägung (FVIII-Aktivität < 1 %) ca. 3000 Menschen in Deutschland. Wegen der X-chromosomalen Vererbung sind die Patienten fast ausschließlich männlichen Geschlechts. Morbidität und Lebensqualität der Betroffenen haben sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Es stehen zahlreiche Faktorkonzentrate zur Verfügung, die nach individuellen Bedürfnissen verabreicht werden können. Darüber hinaus werden die Patienten motiviert, geschult und ermächtigt, eine Faktorprophylaxe im Selbstmanagement durchzuführen. Durch die maßgeschneiderte und regelmäßig angewendete Prophylaxe mit FVIII-Konzentraten lässt sich ein Leben mit guter privater und beruflicher Integration erreichen. Die Existenzsicherung durch Berufsausübung ohne aus-

gedehnte Ausfallzeiten bis ins Rentenalter, ein sportlich aktiver Lebensstil und Reisen in ferne Länder sind gut möglich.

Blutungen trotz FVIII-Prophylaxe

Trotz verbesserter Behandlungsmöglichkeiten bleibt die Therapiebelastung mit zwei bis max. 4–5 tägigem intravenösen (i.v.) FVIII-Applikationsintervall erheblich und Blutungsereignisse treten auch bei konsequent umgesetzter Therapie auf. Um ein hohes Maß an Sicherheit vor Blutungen zu erreichen, muss der Patient in der Lage sein

- Situationen hinsichtlich ihres (Verletzungs-) Risikos zu antizipieren,
- den Blutungsschutz nach Substitution richtig abzuschätzen,
- für einen ausreichenden Vorrat und die korrekte Lagerung der Konzentrate zu sorgen.

Nach aktueller Datenlagen treten auch bei konsequenter i.v. FVIII-Prophylaxe 1–6 Blutungen im Jahr auf.^{1–3} Gelenkblutungen bzw. Einblutungen in die Muskulatur sind der typische Blutungsphänotyp von Patienten mit schwerem FVIII-Mangel. Langfristig führen Gelenkblutungen zur sogenannten Hämophiliearthropathie, die in ihrem höchsten Ausprägungsgrad bis zur völligen Destruktion und Dysfunktionalität des Gelenks reicht. Ziel einer Substitutionstherapie sollte daher sein, Gelenkblutungen zu vermeiden („Zero-bleeds“-Strategie).

Komplikation der FVIII-Prophylaxe

Der Erhalt der Gelenkgesundheit fordert seinen Tribut: die FVIII-Prophylaxe muss früh beginnen. Sofern das Neugeborene bzw. der Säugling keine Spontanblutungssymptome zeigt, richtet sich die Substitutionstherapie an der motorischen Entwicklung des Jungen aus und beginnt meist mit dem Krabbelalter. Die Eltern werden von ihren behandelnden Kinderhämostaseologen und auch von Homecare-Teams unterstützt, dennoch ist diese Situation oftmals durch Unsicherheit geprägt.

Darüber hinaus kann die Konfrontation des Immunsystems mit dem bei schwerer HA „unbekannten“ FVIII zu einer der gefürchtetsten Therapieebenenwirkungen führen: der Entwicklung eines Inhibitors (Alloantikörper) gegen FVIII, der den i.v. applizierten FVIII neutralisiert. Als Folge davon ist eine effektive Blutungsprophylaxe je nach Krankheitsaktivität nur noch mit sehr hohen Dosen FVIII-Konzentrat oder gar nicht mehr möglich. Die Inhibitoren werden durch die sogenannte Immuntoleranztherapie überwunden. Dies ist eine intensivierte FVIII-Therapie, oftmals in Kombination mit einer Bypasstherapie mit rekombinantem FVIIa oder aktivierten Prothrombinkomplexfaktoren zur Behandlung von akuten Blutungen. Zur Umsetzbarkeit der Therapie müssen im Kleinkindalter oftmals Port- oder Kathetersysteme implantiert



„Zero-bleeds“-Strategie: Hämophiliearthropathie mit Destruktion und Dysfunktionalität von Gelenken vermeiden.

werden. Gelingt es nicht, den Inhibitor zu eliminieren, haben diese Patienten im Vergleich zu anderen Betroffenen mit schwerer HA aber ohne Antikörper ein höheres Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.⁴

Blutungsprophylaxe auf neuem Level

Die Erforschung sogenannter Non-Faktor-Präparate, die im Vergleich zu den konventionellen Konzentraten andere pharmakologische Eigenschaften zeigen, eröffnet Perspektiven für eine neuartige Hämophiliebehandlung. Dabei sind die lange Halbwertszeit und die subkutane Applikation als besondere Vorteile hervorzuheben.

Als erstes Non-Faktor-Präparat ist Emicizumab in Europa seit Februar 2018 (für HA-Patienten mit Inhibitoren) bzw. März 2019 (für alle Patienten mit schwerer HA) für die Routineprophylaxe von Blutungsereignissen zugelassen. Der bispezifische Antikörper übernimmt die Aufgabe des aktivierten FVIII (Abb. 2). Er stabilisiert dessen Bindungspartner, den aktivierten FIX sowie FX auf Phospholipidoberflächen (Abb. 1), wodurch eine partielle Normalisierung der Gerinnungskapazität erreicht werden kann.

Die Pharmakokinetik von i.v. appliziertem FVIII einerseits und Emicizumab anderer-

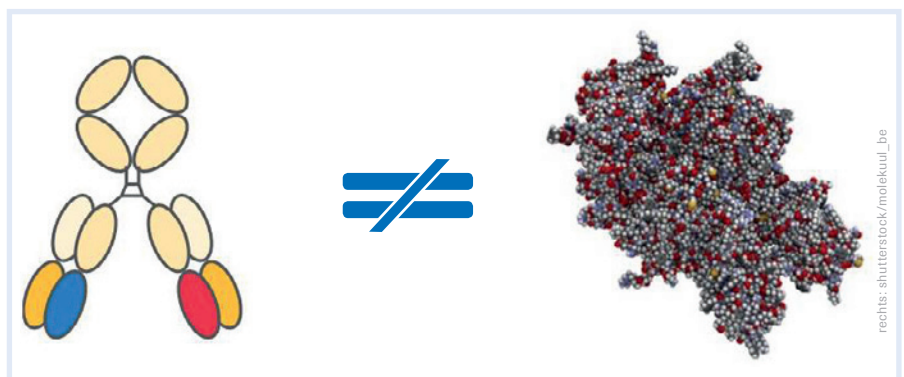


Abb. 2: Vergleich Emicizumab und FVIII (mod. aus 9)

Wie FVIII (rechts) besitzt der Antikörper (links) keine eigene enzymatische Aktivität, sondern erfüllt seine Aufgabe durch Lokalisierung des Gerinnungsgeschehens. Im Gegensatz zu FVIII benötigt der Antikörper keine Aktivierung für seine Cofaktor-Aktivität.

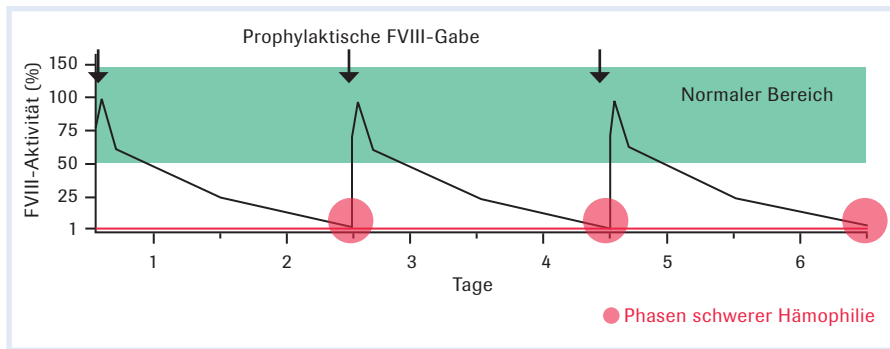


Abb. 3: FVIII-Aktivität im Plasma und Pharmakokinetik herkömmlicher FVIII-Konzentrate (mod. aus 10)

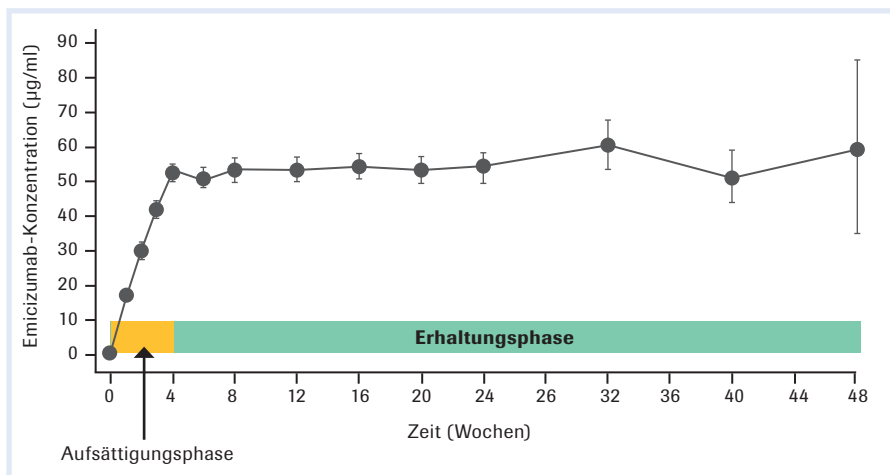


Abb. 4: Plasmaspiegel und Pharmakokinetik von Emicizumab (mod. aus 7)

seits ist fundamental unterschiedlich. FVIII-Konzentrate zeigen Spitzen- und Talspiegel-Aktivitäten, sodass die Wahrscheinlichkeit einer Blutung zwischen zwei Anwendungen mit abnehmender FVIII-Aktivität ansteigt (Abb. 3). Bei Therapie mit Emicizumab schließt sich nach einer Aufsättigungsphase von vier Wochen die therapeutische Erhaltungsphase an. Je nach den Bedürfnissen des Patienten kann die subkutane Gabe des Medikaments jede Woche, aber auch zwei- oder vierwöchentlich angewendet werden.⁵ Aufgrund der Halbwertszeit von circa 28 Tagen erreicht der Wirkspiegel nach der Aufsättigungsphase ein Plasmaspiegel-Plateau, das stabil über die Anwendungsdauer gehalten wird (Abb. 4).

Vermutlich resultieren die vorteilhaften Ergebnisse der Emicizumab-Zulassungsstudien hinsichtlich Blutungsinzidenz aus dem pharmakologischen Unterschied der Substanzhalbwertszeiten. Die Daten aus den HAVEN-Studienprogrammen zeigen deutlich weniger jährliche Blutungsereignisse im Vergleich zu keiner bzw. der jeweiligen konventionellen Therapie:

- Reduktion der Blutungsrate von 15,7 [KI* 11,08–22,29] auf 3,3 [KI 1,33–8,08] unter Emicizumab bei HA-Patienten *mit* Inhibitoren; 70,8% dieser Patienten haben dabei das Ziel der *Zero-bleeds* erreicht.⁶
- Reduktion der Blutungsrate von 4,8 [KI 3,2–7,1] auf 1,5 [KI 1,0–2,3] unter Emicizumab bei HA-Patienten *ohne*

Inhibitoren; die Nullblutungsrate lag hier bei 55%.⁷

Ein Kritikpunkt am HAVEN-Studienprogramm ist der fehlende *Head-to-head*-Vergleich zur konventionellen Therapie, was allerdings für viele Studien in dem Indikationsgebiet *Orphan diseases* (seltene Erkrankungen) als Limitation gilt.

Im Falle einer akuten Blutung oder einer anstehenden Operation unter subkutaner Routineblutungsprophylaxe mit Emicizumab ist eine zusätzliche Begleittherapie zur Behandlung bzw. zum Schutz vor Blutungen erforderlich:

- für HA-Patienten *mit* Inhibitoren Gabe von rekombinantem FVIIa,
- für HA-Patienten *ohne* Inhibitoren Verabreichung eines konventionellen FVIII-Konzentrats.

Emicizumab und Gerinnungsdiagnostik

Akute Blutungen, Traumata oder Operationen zählen zu den Situationen, in denen eine Gerinnungsdiagnostik angezeigt ist. Allerdings beeinflusst das Wirkprinzip von Emicizumab die Gerinnungsdiagnostik stark. Diese ist auf den Nachweis von FVIII optimiert. Da Emicizumab strukturelle und funktionelle Unterschiede zu FVIII aufweist, sind deutliche Interferenzen mit den üblicherweise angewendeten Gerinnungstesten zu beobachten. Sowohl Durchführung als auch Interpretation der Laborergebnisse erfordern daher eine besondere Expertise.

Aus Laborsicht beruht einer der wesentlichen Unterschiede zwischen Emicizumab und FVIIa auf der Tatsache, dass der Antikörper nicht durch Thrombin aktiviert werden muss (Abb. 2). Daher interferiert Emicizumab mit *allen* aPTT-basierten Tests: die Zeit bis zur detektierbaren Fibrinpolymerisation verkürzt sich. Dieser Effekt besteht bereits nach der ersten Gabe von Emicizumab, obwohl der Wirkspiegel noch nicht im Therapiebereich liegt. Die aPTT-basierte

Fragestellung	Test
Emicizumab-Spiegel zu Beginn der Erhaltungsphase und bei Kontrolluntersuchungen	Modifizierter FVIII-Einstufentest
FVIII-Aktivität bei begleitender Therapie mit FVIII-Konzentraten	Chromogener, boviner FVIII-Test
Nachweis und Monitoring von FVIII-Inhibitoren bei begleitender Therapie mit FVIII-Konzentraten	Chromogener, boviner Bethesda-Test

Tab. 1: Tests zur Abklärung klinisch relevanter Fragestellungen unter Emicizumab-Therapie

FVIII-Einstufenanalyse resultiert demnach in falsch hohen FVIII-Werten. Die Interpretation der Laborergebnisse aus klinischer Perspektive suggeriert dem Behandler eine normalisierte Gerinnungsfunktion.

Durch Modifikation des FVIII-Einstufentests mittels Probenverdünnung sowie der Kalibration auf Emicizumab kann der Plasmaspiegel des Antikörpers in µg/ml bestimmt werden.⁸ Hierbei ist wichtig zu beachten, dass das Messergebnis nicht einer korrespondierenden FVIII-Aktivität entspricht. Eine Begleittherapie mit rekombinatem FVIIa stört das Messergebnis nicht; ist FVIII in der Probe vorhanden, empfiehlt sich vor Bestimmung des Emicizumab-Plasmaspiegels die Denaturierung der Probe.

Alle aPTT-unabhängigen Gerinnungstests bleiben in ihrer Aussage unverändert.

Testempfehlungen aus klinischer Sicht

Zur Abklärung klinischer Fragestellungen bei Emicizumab-Therapie stehen folgende Labortests zur Verfügung (Tab. 1):

- **Modifizierter FVIII-Einstufentest:** Die Basismessung zur Bestimmung des Emicizumab-Spiegels sollte in der Erhaltungsphase erfolgen, weitere Testungen sind bei Auftreten unerwarteter Blutungsereignisse angezeigt. Sinkt der Plasmaspiegel trotz guter Compliance des Patienten, kann durch den Vergleich der Messwerte indirekt die (seltene) Entwicklung von Antikörpern gegen Emicizumab nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden.

- **Chromogener FVIII-Test (CSA**):** Soll während einer laufenden Begleitmedikation mit FVIII-Konzentraten, beispielsweise im peri-operativen Verlauf, die FVIII-Aktivität im Plasma unabhängig von Emicizumab bestimmt werden, eignet sich ein CSA, der die Reaktionspartner des FVIIa aus *bovinem* Ursprung bereitstellt, da Emicizumab spezifisch mit humanen, nicht jedoch mit bovinen CSAs interferiert. Umgekehrt ergibt sich daraus, dass humane CSAs theoretisch zur qualitativen bzw. nach entsprechender Kalibration zur quantitativen Bestimmung von Emicizumab herangezogen werden könnten, was der Hersteller allerdings nicht empfiehlt.
- **Chromogener, boviner Bethesda-Test:** Die Methode eignet sich zur Kontrolle der Entwicklung oder des Verlaufs von FVIII-Inhibitoren bei Emicizumab-Therapie. Die FVIII-Aktivität ist hier allein von der Inhibitorstärke in der Probe abhängig. Wird fälschlicherweise ein *gerinnungsbasierter* Bethesda-Test durchgeführt, besteht die Gefahr einer falsch negativ bewerteten Probe. Folge in der klinischen Praxis: ein HA-Patient würde, insbesondere peri-operativ, einem erhöhten Blutungsrisiko ausgesetzt, da ein vormals wirksames FVIII-Konzentrat durch den neu aufgetretenen Inhibitor nicht mehr oder sehr abgeschwächt wirksam wäre. Wir empfehlen die Durchführung des bovinen CSA im Rahmen der halbjährlichen Kontrolluntersuchungen bzw. bei klinischem Verdacht auf eine Inhibitorentwicklung gegen FVIII.

Essentieller Patientenpass

Patienten, Behandler und Labormediziner sollten zu den Besonderheiten der Emicizumab-Therapie geschult werden. Dies betrifft die im Vergleich zur herkömmlichen FVIII-Substitution unterschiedliche Pharmakokinetik, die Interferenzen mit der Gerinnungsdiagnostik sowie die Interpretation der Befunde im klinischen Kontext. Für die eigene Sicherheit ist es unerlässlich, dass die Betroffenen ihren Emicizumab-Patientenpass mit den Kontaktdaten des behandelnden Hämostaseologen stets mitführen. Hierin sind in Kürze die wichtigsten Informationen enthalten.

Im Spektrum verfügbarer Substanzen zur Behandlung der HA ist Emicizumab als erstes zugelassenes Non-Faktor-Präparat eine sehr gute Option im Therapiemanual der Hämostaseologie. Der Wirkstoff fügt dem Bestreben, die Substitutionstherapie an den medizinischen und persönlichen Bedürfnissen des Patienten auszurichten, einen neuen Freiheitsgrad hinzu.

* **KI:** Konfidenzintervall

** **CSA:** Chromogenic substrate assay

Literatur

- 1 Shapiro AD et al: Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia (2017); 23:392-399
- 2 Skotnicki A et al: Thrombosis research (2016); 137:119-125
- 3 Powell J et al: Thrombosis and haemostasis (2012); 108:913-922
- 4 Walsh CE et al: American journal of hematology (2015); 90:400-405
- 5 Pipe SW et al: The Lancet Haematology (2019); 6:e295-e305
- 6 Oldenburg J et al: The New England journal of medicine (2017); 377:809-818
- 7 Mahlangu J et al: The New England journal of medicine (2018); 379:811-822
- 8 Calatzis A et al: Thromb Haemost. (2019); 119:1084-1093
- 9 Lenting P et al: Blood (2017); 130:2463-2468
- 10 Jimenez-Yuste et al: Blood Transfus (2014); 12:314-319

Korrespondenzadresse

Dr. med. Isabell Pekrul
Hämostaseologie, Hämophiliezentrum
und Hämostaseologisches Speziallabor
Klinikum der LMU
Ziemssenstr. 1
80336 München
isabell.pekrul@med.uni-muenchen.de