

HEMMKÖRPER

Andreas Tiede

Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie,
Onkologie und Stammzelltransplantation
Medizinische Hochschule Hannover

Hemmkörper ist nicht gleich Hemmkörper

Angeborene Hämophilie A

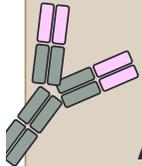
F8 Gendefekt



Substitution



Alloantikörper in 10-30 %
(„Hemmkörper“)

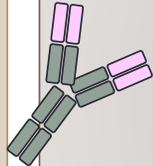


Erworbene Hämophilie

Autoimmunität



Autoantikörper
(„Hemmkörper“)



Klinisches Bild

Angeborene Hämophilie A



Erworbene Hämophilie



Klinisches Bild

Angeborene Hämophilie A

- Klinik
 - V.a. Kinder in den ersten 50 Expositionstagen
 - V.a. Gelenkblutungen

Erworbene Hämophilie

- Klinik
 - V.a. ältere Männer und Frauen (MW: 74 Jahre)
 - V.a. subkutane Blutungen
 - Grunderkrankungen (ca. 50%):
 - Malignome
 - Autoimmunerkrankungen
 - Schwangerschaft

Diagnostik

Angeborene Hämophilie A

- **Verdacht**
 - Ansprechen auf Substitution klinisch schlechter als erwartet
 - Pharmakokinetik des Konzentrates schlechter als erwartet

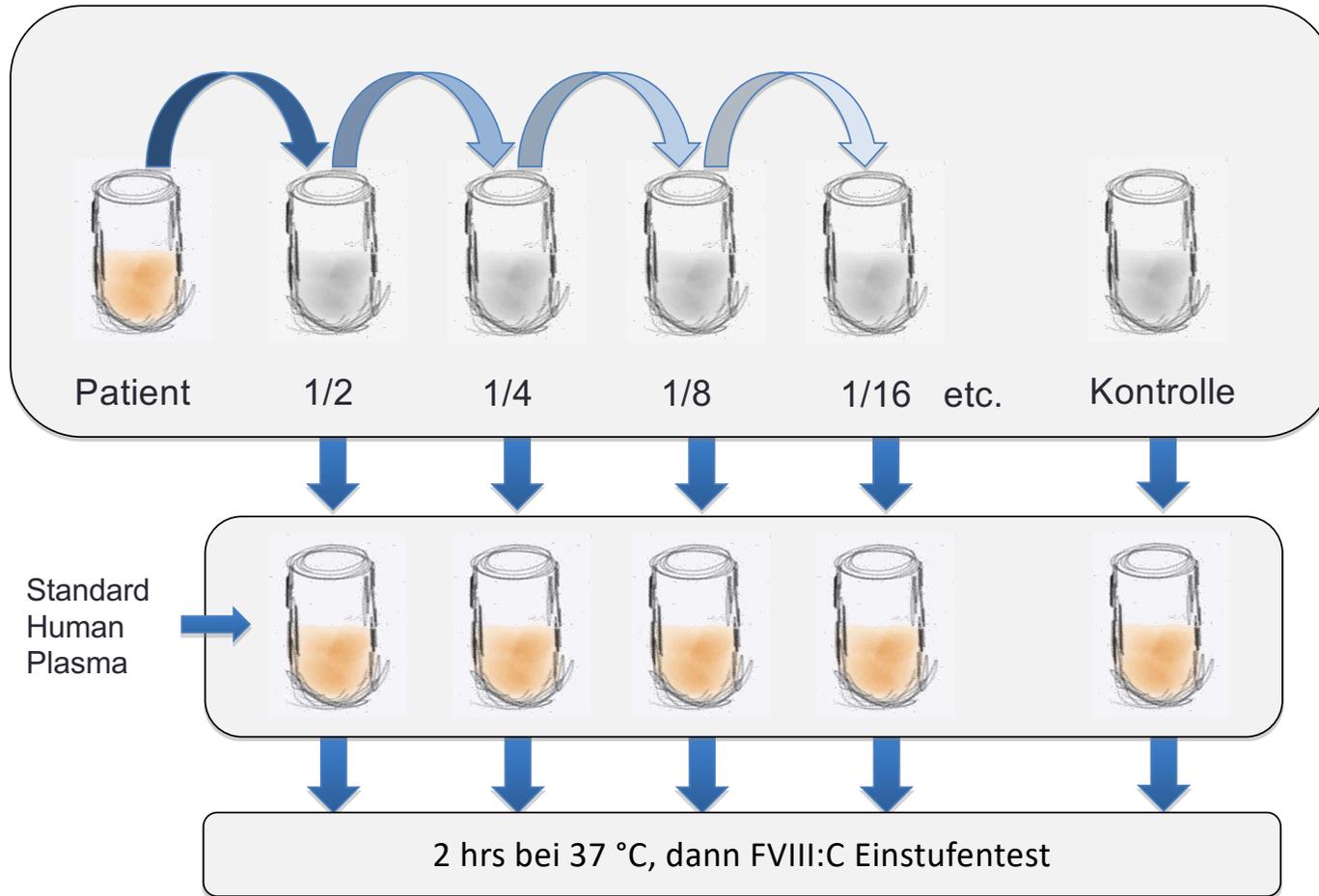
- **Bestätigung**
 - Bethesda-Test positiv ($>0,6$ BE/ml)

Erworbene Hämophilie

- **Verdacht**
 - Isolierte APTT-Verlängerung
 - Neu aufgetretene Blutungsneigung
 - FVIII vermindert

- **Bestätigung**
 - Bethesda-Test positiv ($>0,6$ BE/ml)

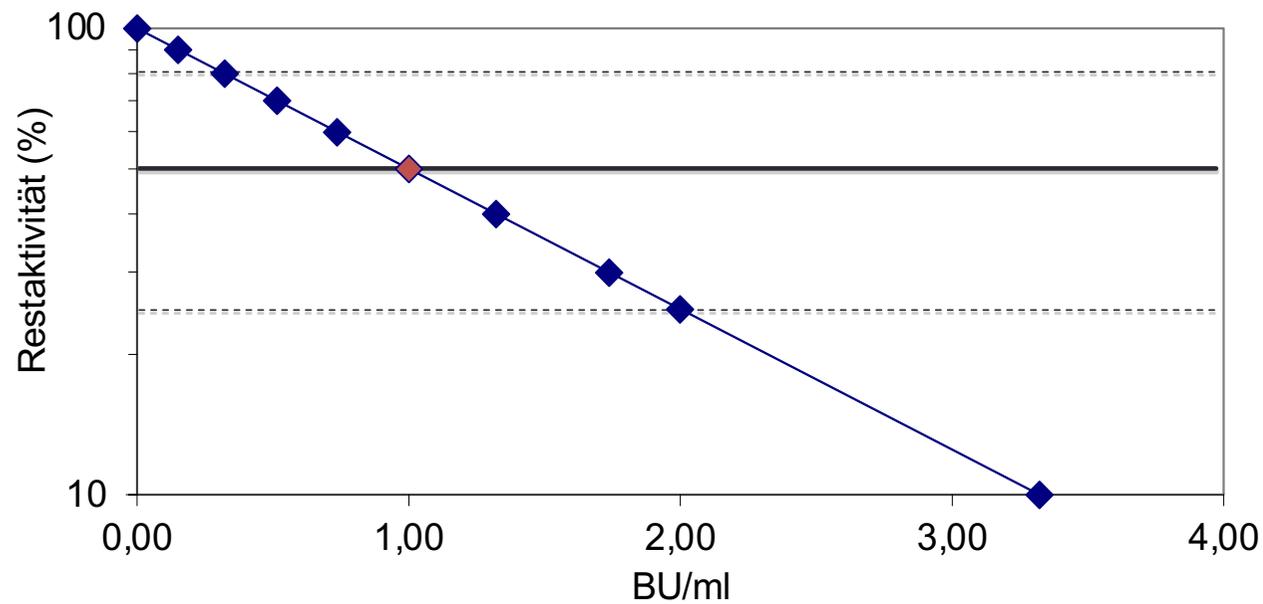
Bethesda-Test



lijmegen-Modifikation: Verdünnung nicht in Puffer, sondern in FVIII-Mangelplasma

$$\text{Restaktivität: } [FVIII:C_{\text{Mischung}}] : [FVIII:C_{\text{kontroll-Mischung}}]$$

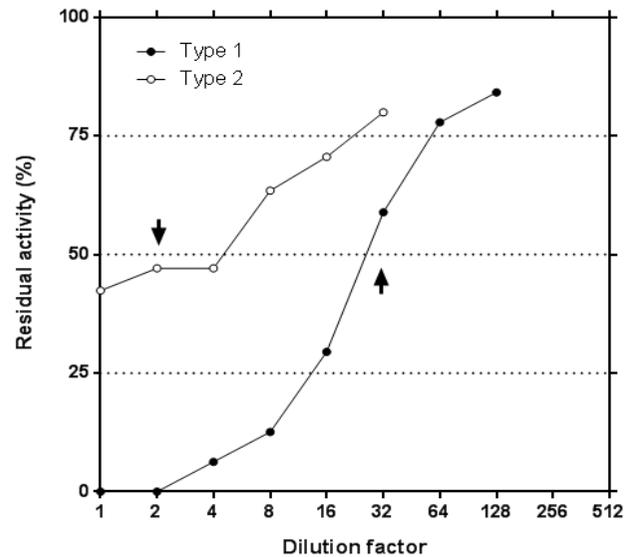
Inhibitor-Stärke wird an Nomogramm abgelesen oder mit logarithmischer Formel berechnet:



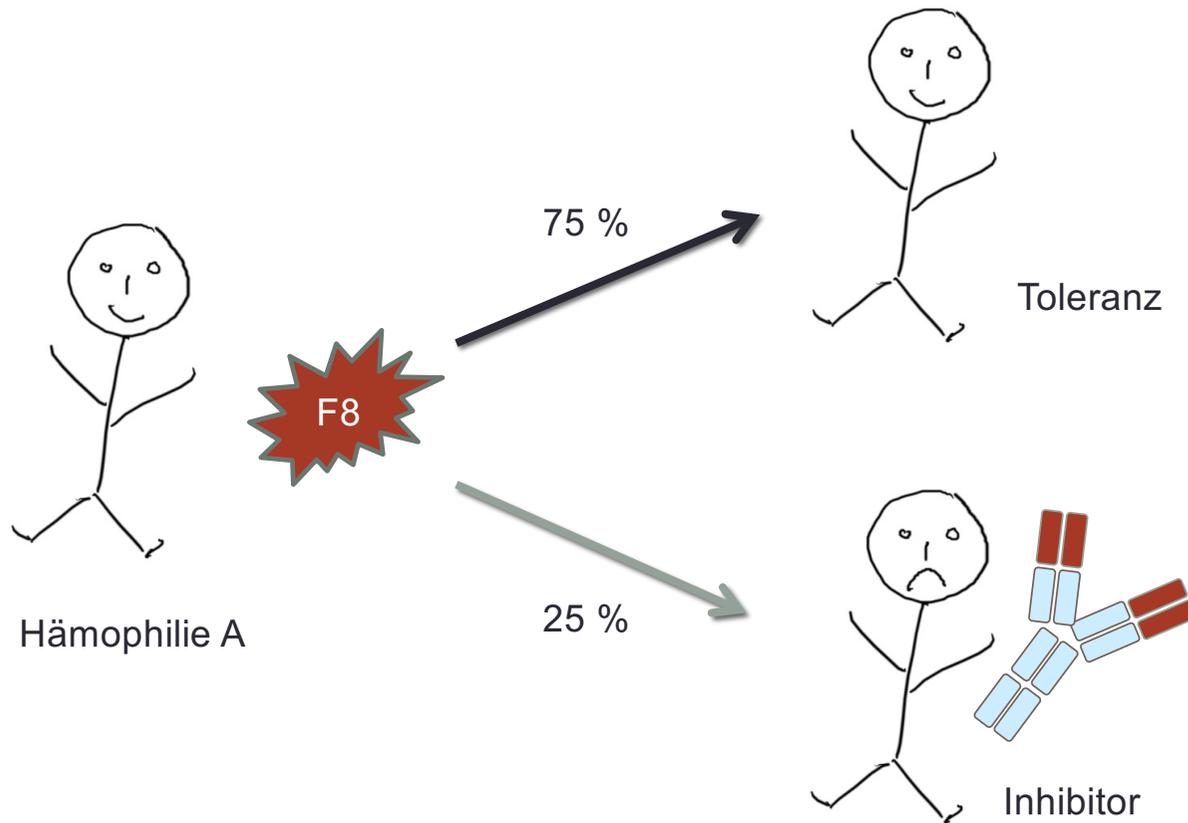
$$\text{Finales Ergebnis: } [\text{Verdünnung}] \times [\text{Inhibitorstärke in der Verdünnungsstufe}]$$

Typ 1 vs. 2 Hemmkörper

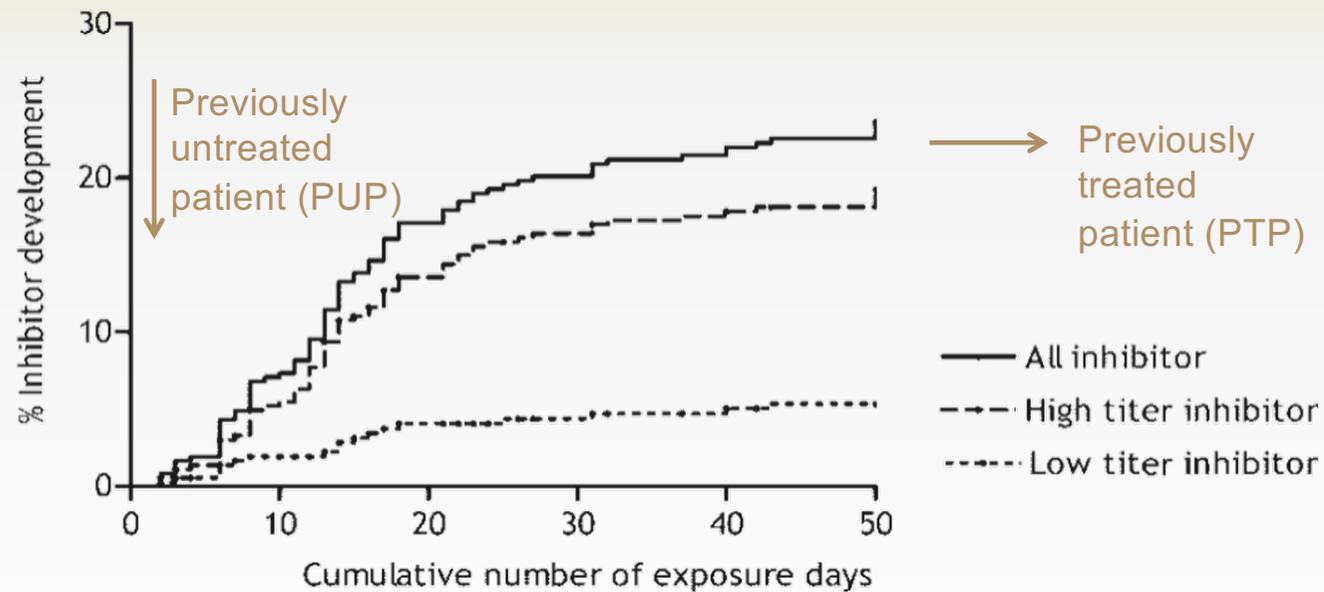
- Typ 1 Hemmkörper
 - FVIII:C <1% in niedrigster Verdünnung
 - Log-linear Beziehung zwischen Inhibitor-Konzentration und Restaktivität
- Typ 2 Hemmkörper
 - Eines der obigen Kriterien nicht erfüllt
 - Hemmkörper-Stärke wird bei der Restaktivität abgelesen, die 50% am nächsten kommt



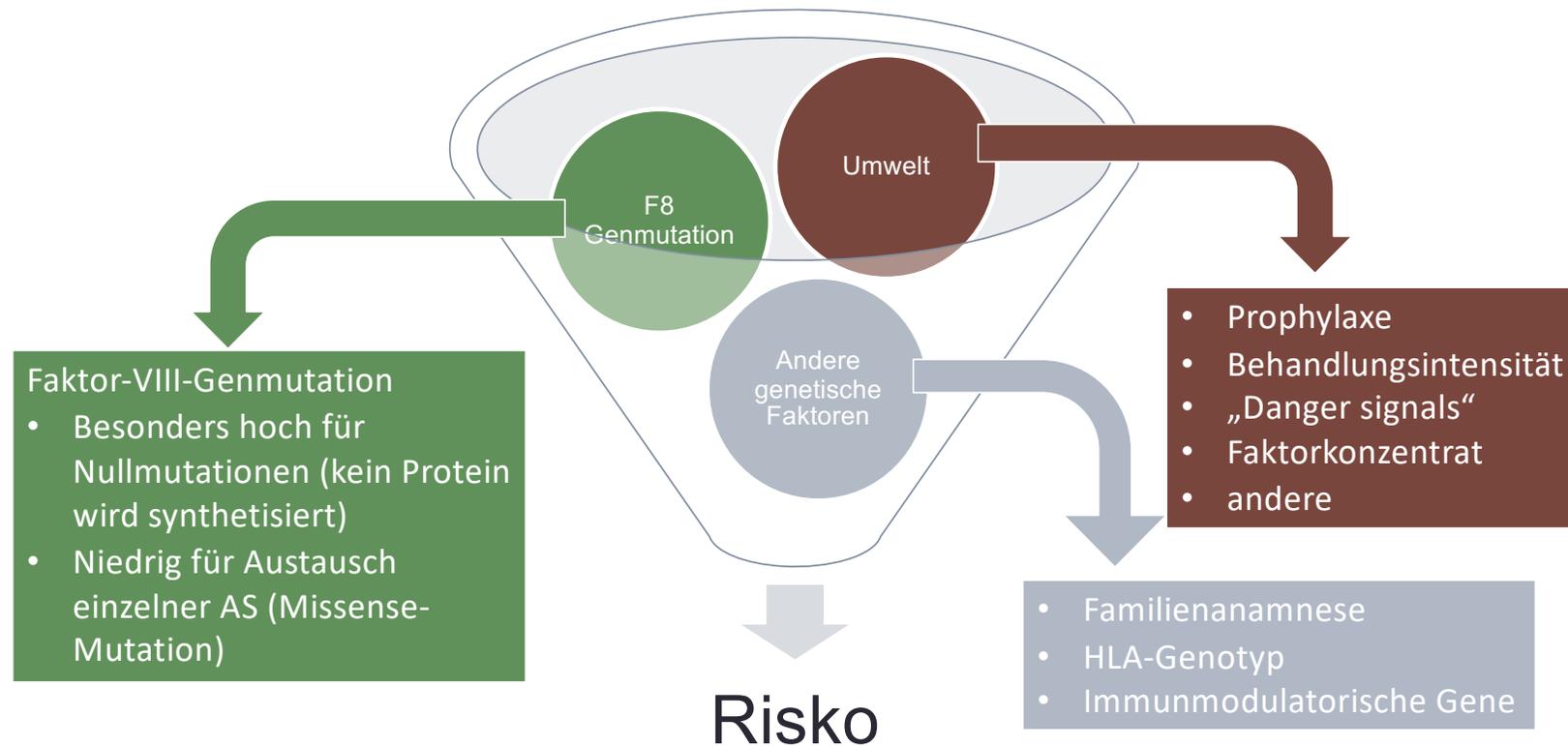
Angeborene Hämophilie: Risikofaktoren für Hemmkörperbildung



Angeborene Hämophilie: Risikofaktoren für Hemmkörperbildung



Angeborene Hämophilie: Risikofaktoren für Hemmkörperbildung



Daten von 686 US-Patienten

Nach F8-Mutationstyp:

- Große Deletionen 57.1%
- Splice-Stelle 35.7%
- inv22 26.8%
- Nonsense 24.5%
- Frameshift 12.9%
- inv1 11.1%
- Missense 9.5%



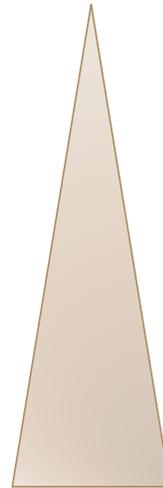
Nach Ethnizität:

- White non-Hispanics (Weiße) 19.6%
- Black non-Hispanics (Farbige) 37.1%
- Hispanics 46.9%



Malmoe International Brother Study

- 388 Patienten mit schwerer HA
- Hemmkörper gesamt: 32%
- Positive Familienanamnese: 48%
- Hemmkörper bei Bruder: 78%



Intensität der Behandlung

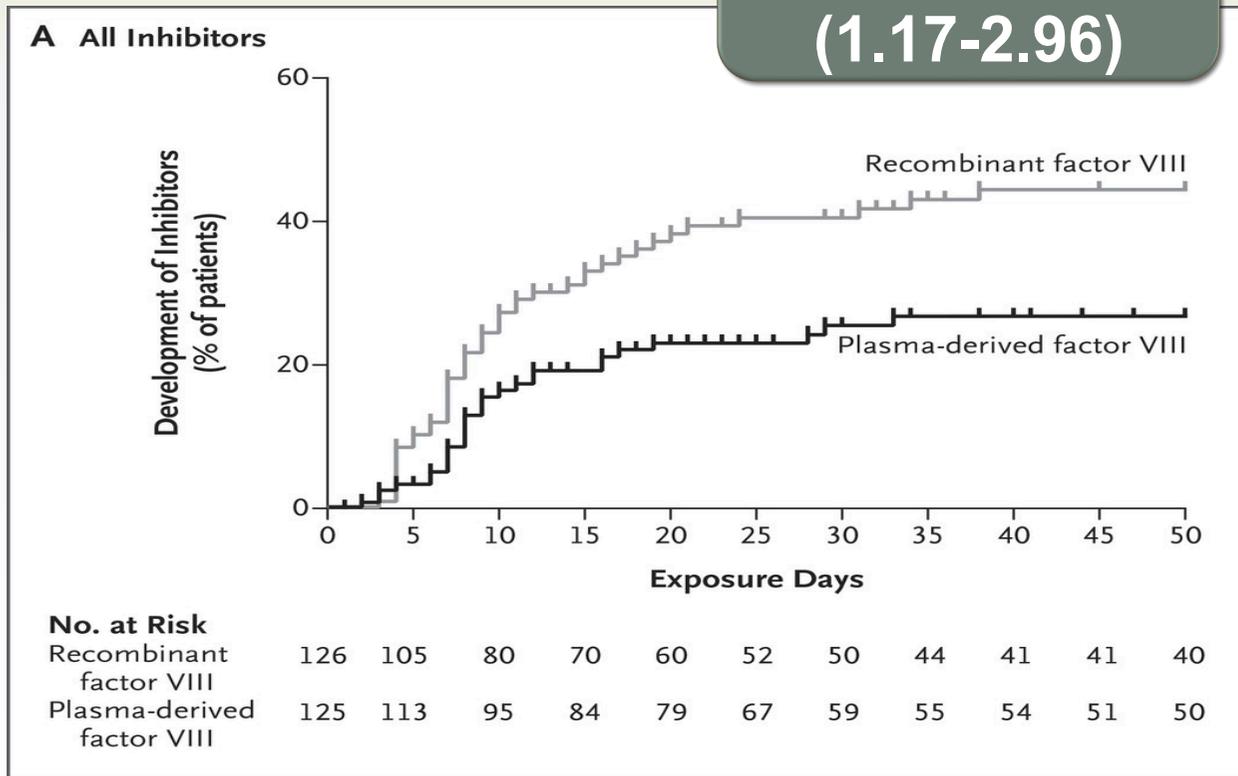
Cox regression	rFVIII vs pdFVIII HR (95 % CI)	P-value	High-intensity vs Low-intensity HR (95 % CI)	P-value
Univariate	2.2 (1.6–2.9)	<0.001	2.9 (2.0–4.2)	<0.001
Bivariable*	1.9 (1.4–2.6)	<0.001	2.4 (1.6–3.5)	<0.001
Bivariable* with interaction f	If high-intensity: 1.0 (0.6–1.7)	0.970	If rFVIII: 1.6 (1.0–2.6)	0.048
	If low-intensity: 2.5 (1.8–3.6)	<0.001	If pdFVIII: 4.1 (2.4–6.9)	<0.001
Multivariable (covariate-adjusted)	1.3 (0.8–2.0)	0.268	1.9 (1.3–2.8)	0.002

Marcucci et al. Thromb Haemost 2015; Jan 29;113(5).

Risiko Faktorkonzentrat

SIPPET RCT

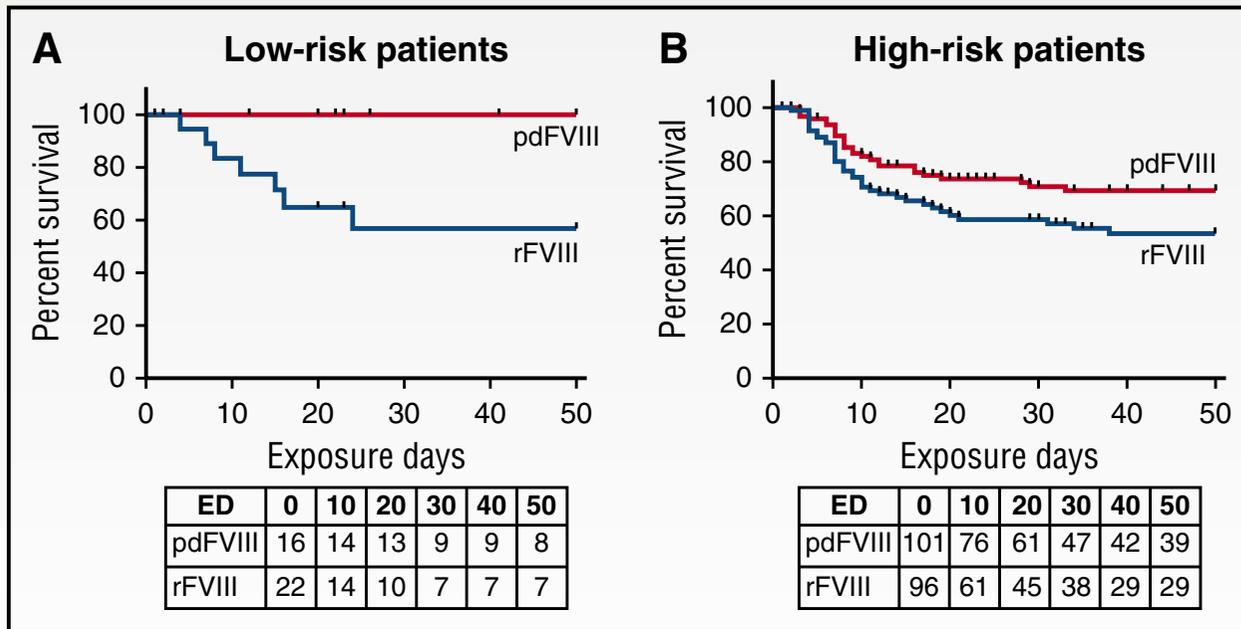
26.8% vs. 44.5%
HR 1.87
(1.17-2.96)



Peyvandi et al. N Engl J Med. 2016; 374: 2054-2064.

Risiko Faktorkonzentrat

SIPPET RCT



Rosendaal et al. Blood. 2017;130(15):1757-1759)

Erworbene Hämophilie: Risikofaktoren?

	UK Study ¹	EACH2 ²	SACHA ³	GTH ⁴
N	134	331	82	102
Mittleres Alter bei Diagnose	78	74	77	74
Autoimmunerkrankungen	17%	13%	15%	20%
Maligne Erkrankungen	15%	12%	20%	13%
Schwangerschaft	2%	8%	7%	5%
Medikamente	-	3%	-	-
Idiopathisch	63%	52%	55%	67%

1. Collins PW, et al. Blood 2007;109:1870-7

2. Knöbl et al. J Thromb Haemost 2012; 10: 622–31

3. Borg et al. Haemophilia 2013;19:564-70

4. Tiede et al. Blood 2015; 125(7):1091-7

Prinzipien der Therapie

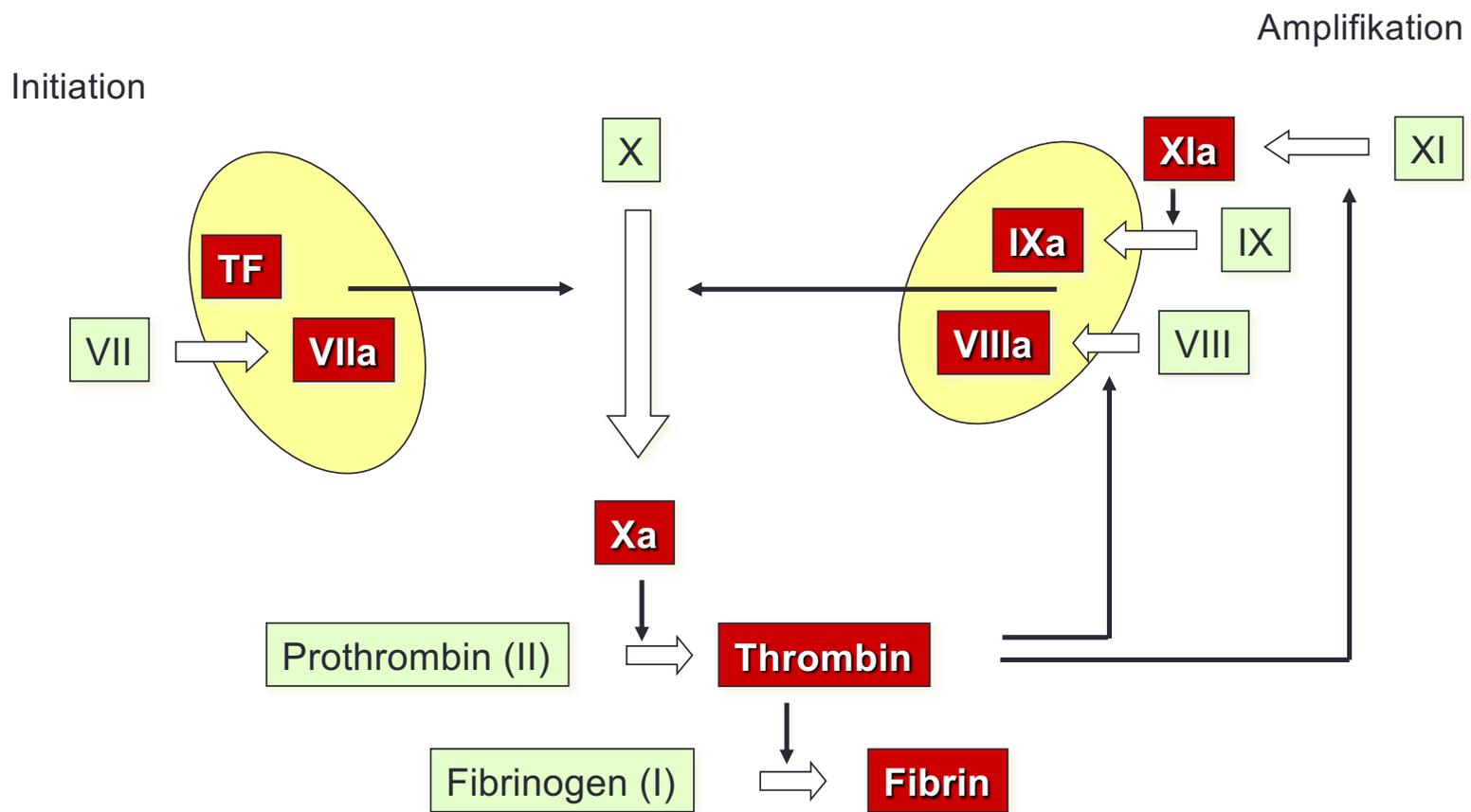
Angeborene Hämophilie A

- Hämostatische Therapie
 - Bypass-Produkte
 - Alternative Ersatztherapie
- Kausale Therapie
 - Immuntoleranz-Induktion (ITI)

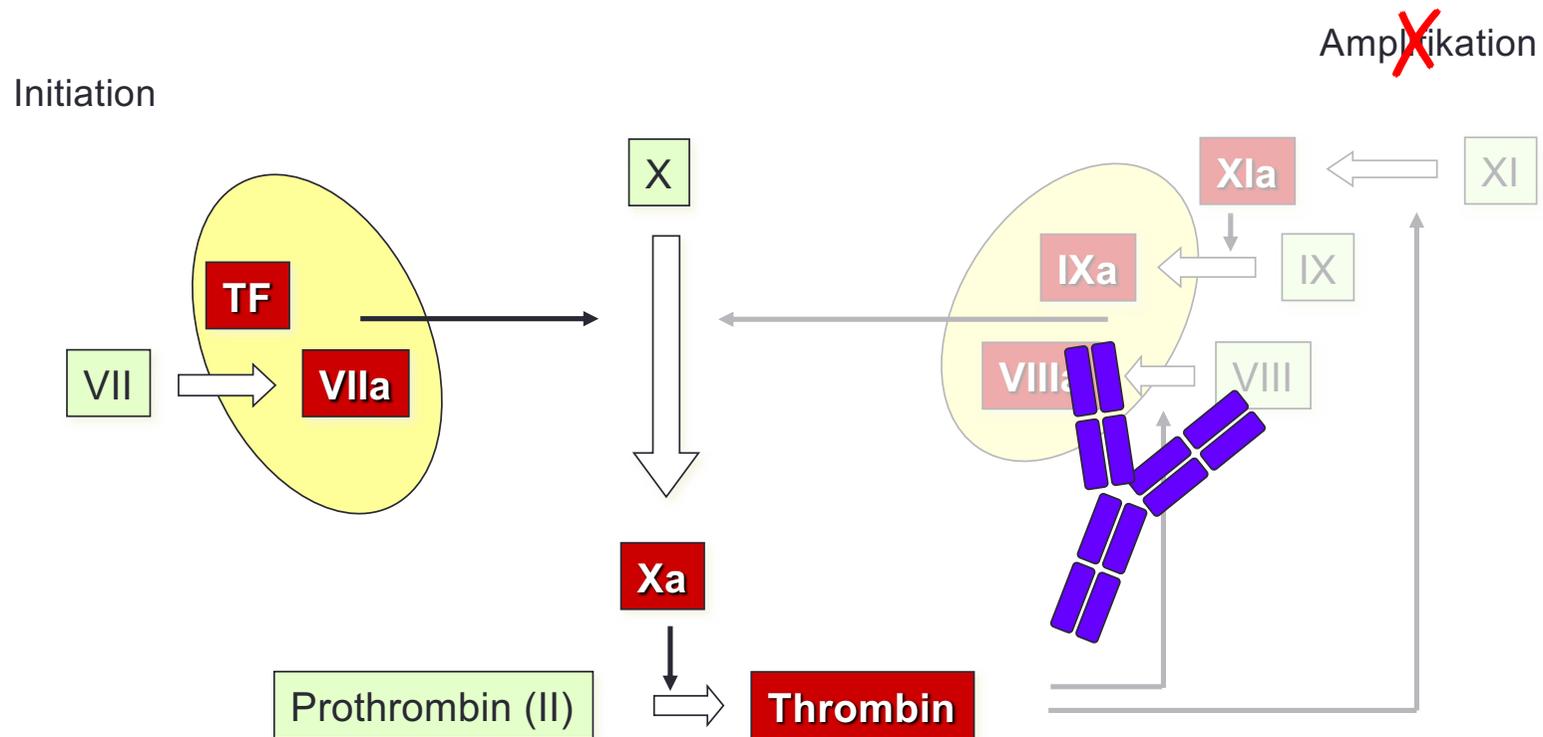
Erworbene Hämophilie

- Hämostatische Therapie
 - Bypass-Produkte
 - Susoctocog alfa
- Kausale Therapie
 - Immunsuppression

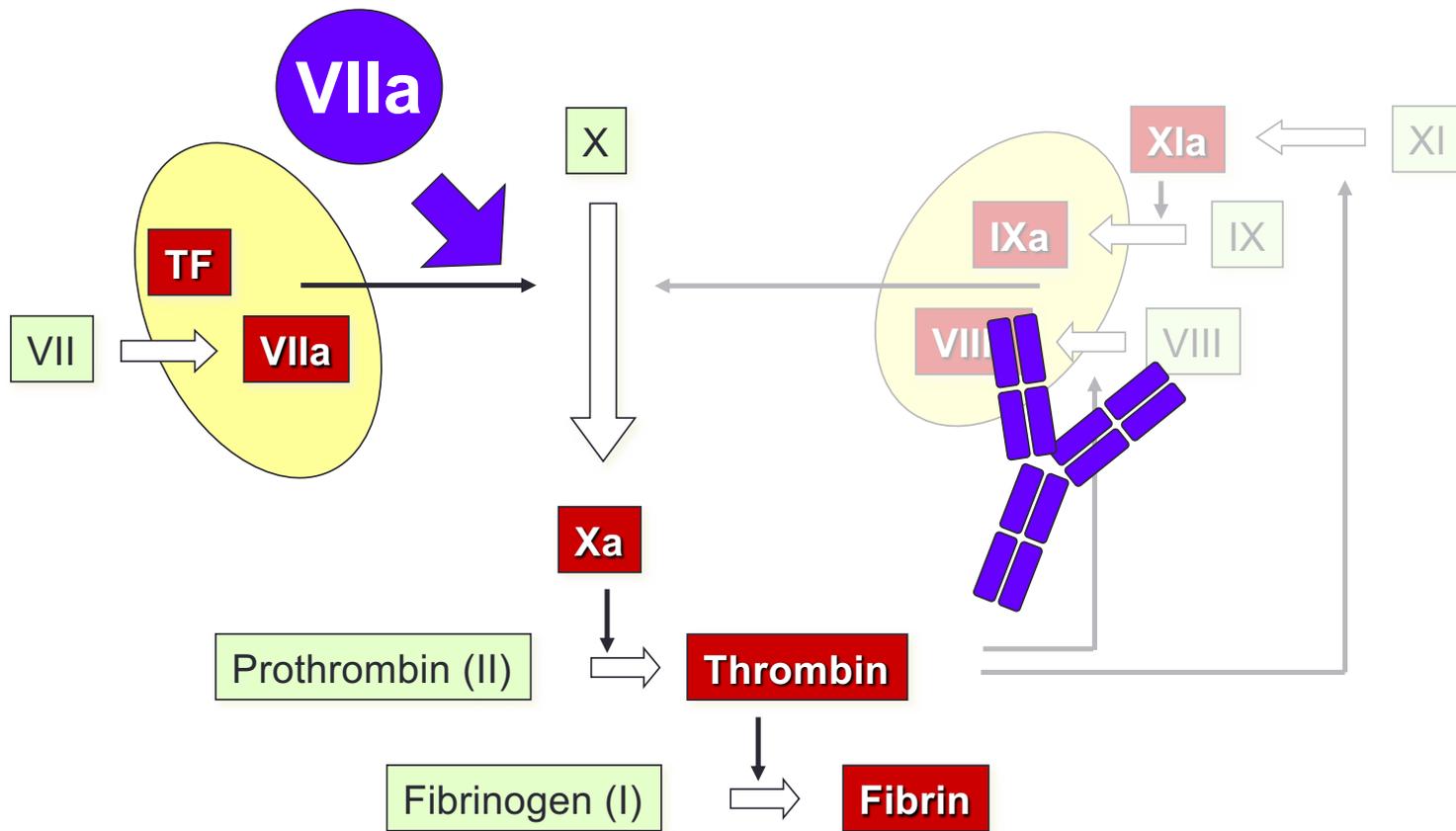
Normale Hämostase



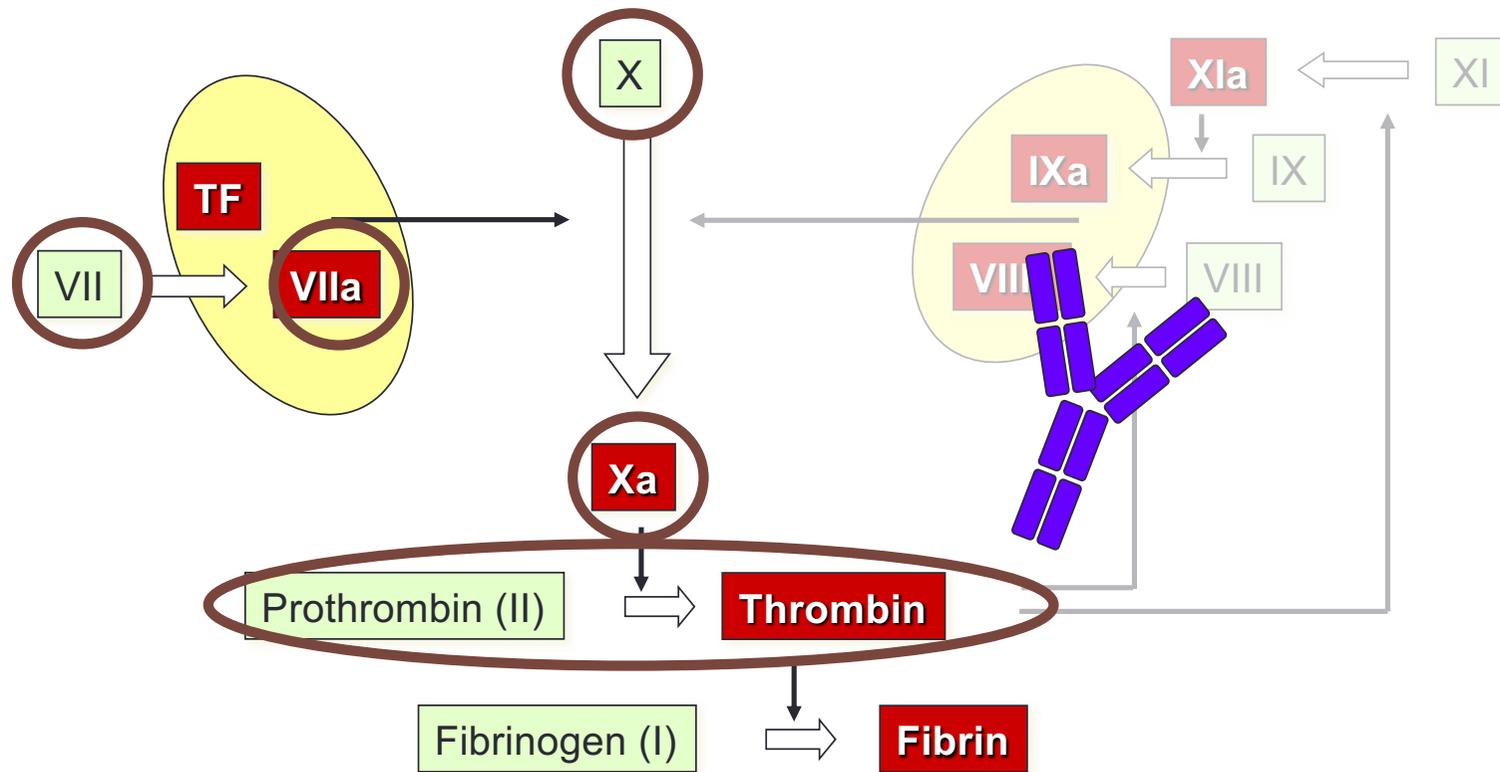
Hemmkörper: gestörte Amplifikation



Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)



Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat

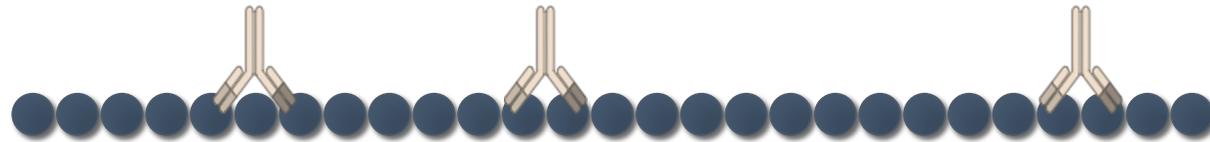


Bypass-Produkte

	Eptacog alfa activated (NovoSeven™)	Aktiviertes Prothrombin- Komplexkonzentrat (FEIBA™)
Aktive Substanz	Rekombinanter Faktor VIIa	Aktivierte F. VII, IX, X, II
Herstellung	CHO-Zellen (rekombinant)	Plasmatisch
Indikationen (EMA, FDA)	Behandlung von Blutungen, chirurgische Eingriffe	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen, chirurgische Eingriffe
Dosierung	90 µg/kg alle 2-3 h EMA: Milde und moderate Blutungen: 90 µg/kg für 2 bis 3 Dosen oder 270 µg/kg Einzeldosis	Behandlung: 50-100 U/kg pro Dosis (max. 200 U/kg pro Tag) Prophylaxe: 85 U/kg jeden zweiten Tag

Susoctocog alfa (rpFVIII)

human FVIII



rek. porciner FVIII



- Rekombinantes Produkt, das geringer als hFVIII mit Anti-FVIII-Antikörpern reagiert
- Zulassung für erworbene Hämophilie (AHA):
 - Startdosis 200 E/kg
 - Weitere Gaben alle 4-12 h, Anpassung nach Aktivität (Einstufentest)
 - Ziel-Talspiegel 50% (moderate Blutungen) bis 80% (schwere Blutungen)

Kruse Jarres et al. *Am J Hematol* 2017; 92: 695-705

Tiede. *Hämostaseologie* 2021; 41(4):240-245

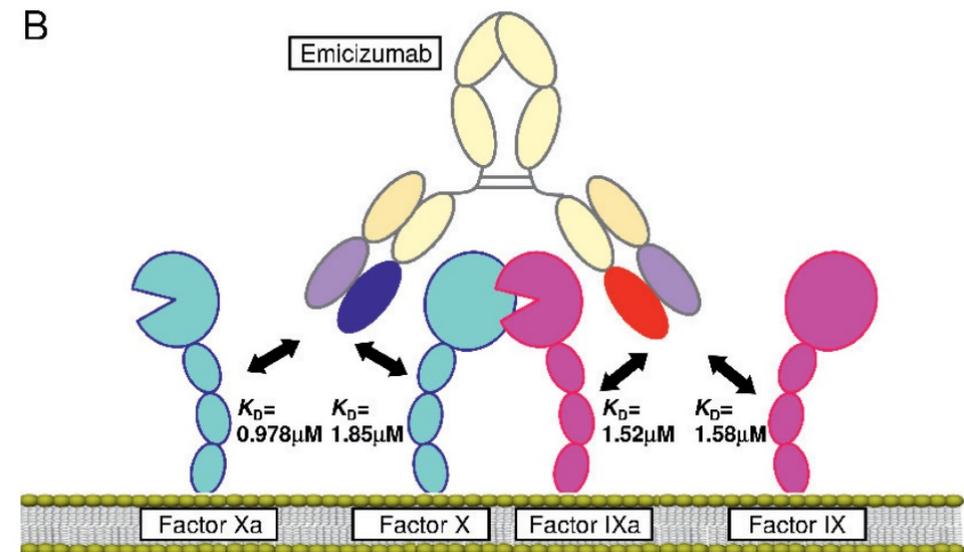
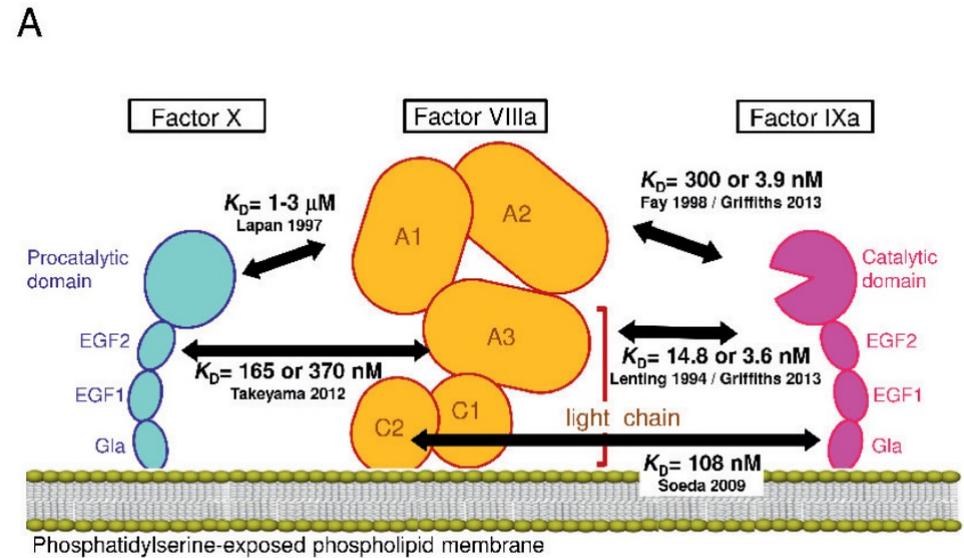
Non-factor Replacement Therapies (NFRT)

- **FVIIIa-Mimetikum**
 - Bispezifischer Antikörper, der die Funktion von FVIIIa ersetzt
- **Antithrombin-Suppression**
 - GlcNAc-konjugierte siRNA, die die Synthese von Antithrombin unterdrückt
- **TFPI-Inhibition**
 - Depletion des Tissue Factor Pathway Inhibitors
- **Eigenschaften**
 - Subkutane Applikation
 - Eher langwirksame Therapie-Ansätze
 - Primärer Einsatz zur Prophylaxe von Blutungen (nicht zur Bedarfstherapie)
 - Wirkung auch in Anwesenheit von Hemmkörpern
 - Risiko thromboembolischer Komplikationen?

Faktor-VIIIa-Mimetikum (Emicizumab)

- Emicizumab ersetzt die Funktion von FVIIIa
- Partielle Wiederherstellung der Thrombin-Generierung
- Wirkungsverstärkung durch APCC (Kontraindikation!)

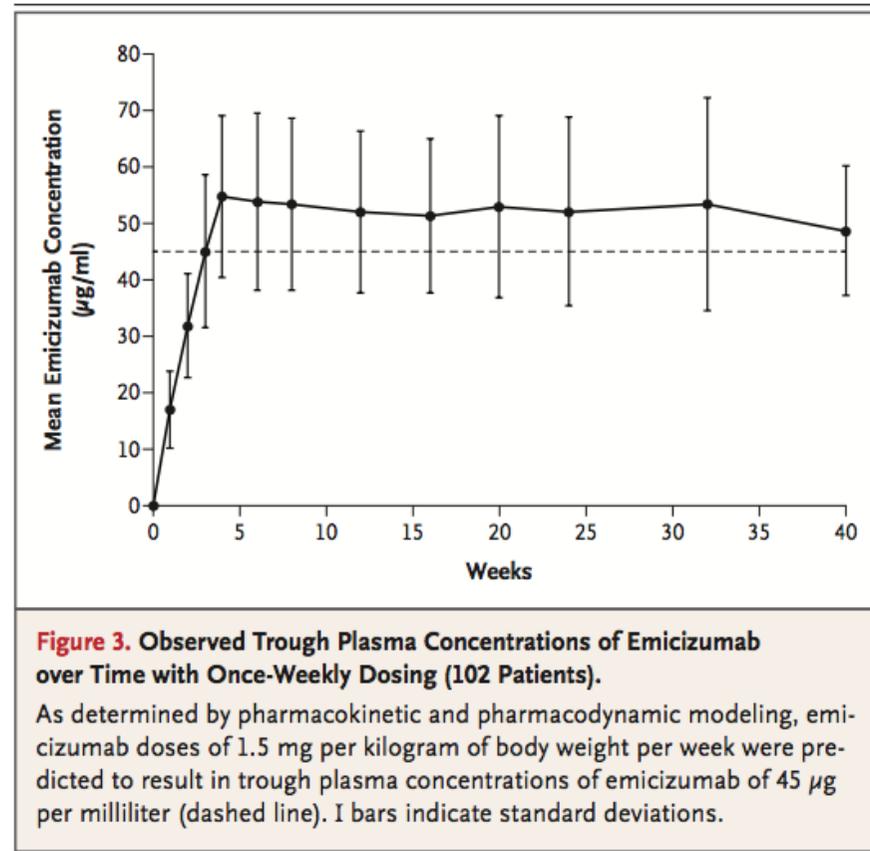
Shima M, et al. *N Engl J Med* 2016;374:2044-53.
 Kitazawa T, et al. *Thromb Haemost* 2017;117:1348-57



Faktor-VIIIa- Mimetikum (Emicizumab)

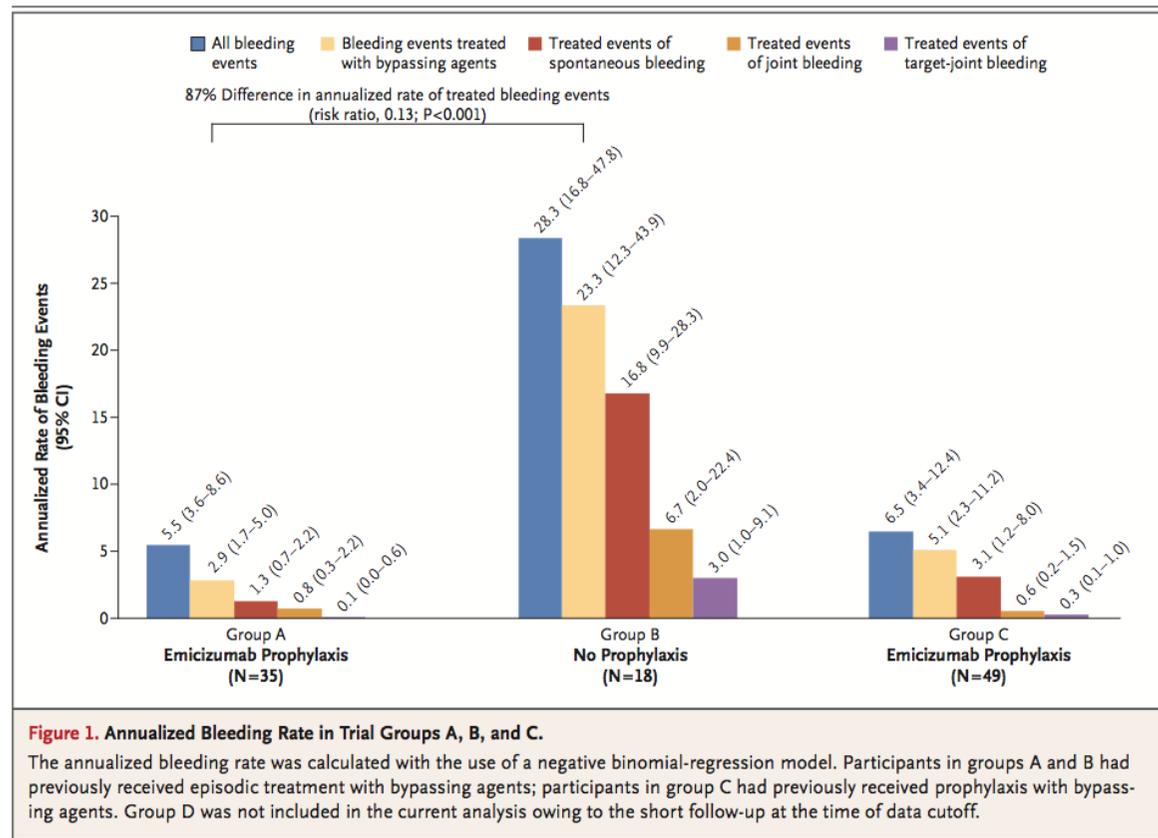
- Halbwertszeit nach subkutaner Applikation ca. 5 Wochen
- Aufsättigung mit 3 mg/kg für 4 Wochen, dann Erhaltungsdosis von 1,5 mg pro Woche

HAVEN 1 Studie



Faktor-VIIIa-Mimetikum (Emicizumab)

- Patienten mit vorheriger BPA-Bedarfstherapie, randomisiert:
 - **Arm A:** Emicizumab
 - **Arm B:** BPA bei Bedarf
- Patienten mit vorheriger Prophylaxe:
 - **Arm C:** Emicizumab



Prinzipien der Therapie

Angeborene Hämophilie A

- Hämostatische Therapie
 - Bypass-Produkte
 - Alternative Ersatztherapie
- Kausale Therapie
 - Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Erworbene Hämophilie

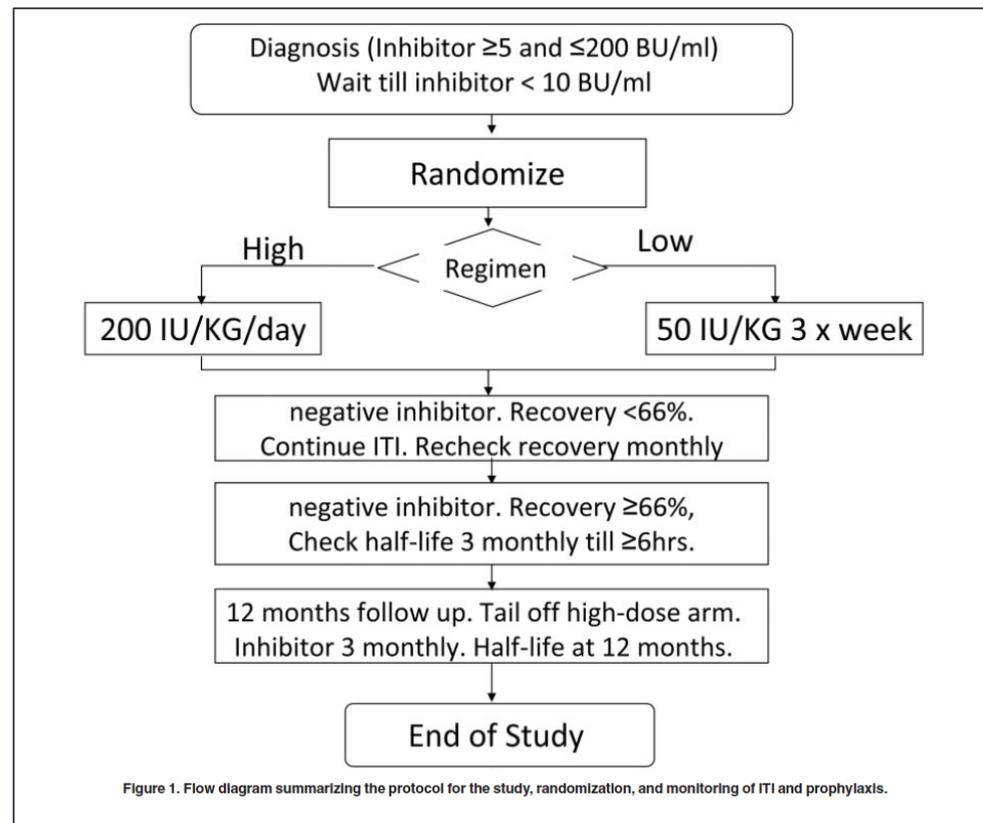
- Hämostatische Therapie
 - Bypass-Produkte
 - Susoctocog alfa
- Kausale Therapie
 - Immunsuppression

Immuntoleranz-Induktion

- Immunologische Toleranz gegenüber FVIII wird durch kontinuierliche Exposition mit dem Antigen erzeugt
- Therapie durch ein bis zwei Injektionen pro Tag über Monate oder gar Jahre
- Kann durch immunsuppressive Therapie evtl. unterstützt werden (zz. überwiegend als Zweitlinien-Option)

Internationale ITI-Studie

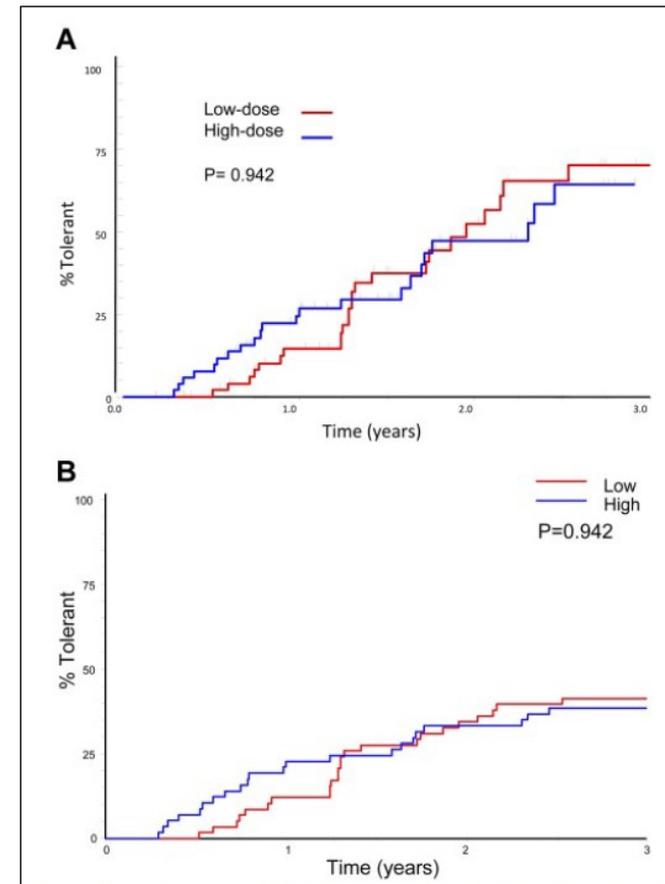
- Randomisierte Studie zum Vergleich zweier Dosier-Regime
- Inhibitor-Reduktion auf <10 BE/ml wurde vor Beginn abgewartet (wenngleich es keinen Beleg für den Nutzen dieses Vorgehens gibt)



Internationale ITI-Studie

- Studie vorzeitig gestoppt, da Überlegenheit eines Arms nicht mehr zu erwarten war und Blutungshäufigkeit in beiden Armen signifikant unterschiedlich war
- 115 Patients randomisiert, 66 (57%) erreichten einen Studienendpunkt:
 - Success 70%
 - Partial response 5%
 - Failure 26%
- Erfolgsrate nicht signifikant unterschiedlich
- Patienten im niedrig dosierten Arm bluteten verstärkt (OR 2.2)

Hay et al. Blood. 2012; 119(6):1335-1344



Wann ITI?

- Möglichkeit einer Bedarfsbehandlung mit Faktor VIII
 - Operationen
 - Schwere Blutungen
- Toleranzinduktion mit Blick auf zukünftige Therapieoptionen
 - Faktor VIII mit sehr langer HWZ („Super EHL“)
 - Gentherapie

Prinzipien der Therapie

Angeborene Hämophilie A

- Hämostatische Therapie
 - Bypass-Produkte
 - Alternative Ersatztherapie
- Kausale Therapie
 - Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Erworbene Hämophilie

- Hämostatische Therapie
 - Bypass-Produkte
 - Susoctocog alfa
- Kausale Therapie
 - Immunsuppression

Immunsuppression bei AHA

- Steroide
- Zytostatika
- Rituximab

GUIDELINE ARTICLE

International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A

 Ferrata Storti Foundation

Andreas Tiede,¹ Peter Collins,² Paul Knoebl,³ Jerome Teitel,⁴ Craig Kessler,⁵ Midori Shima,⁶ Giovanni Di Minno,⁷ Roseline d'Oiron,⁸ Peter Salaj,⁹ Victor Jiménez-Yuste,¹⁰ Angela Huth-Kühne¹¹ and Paul Giangrande¹²

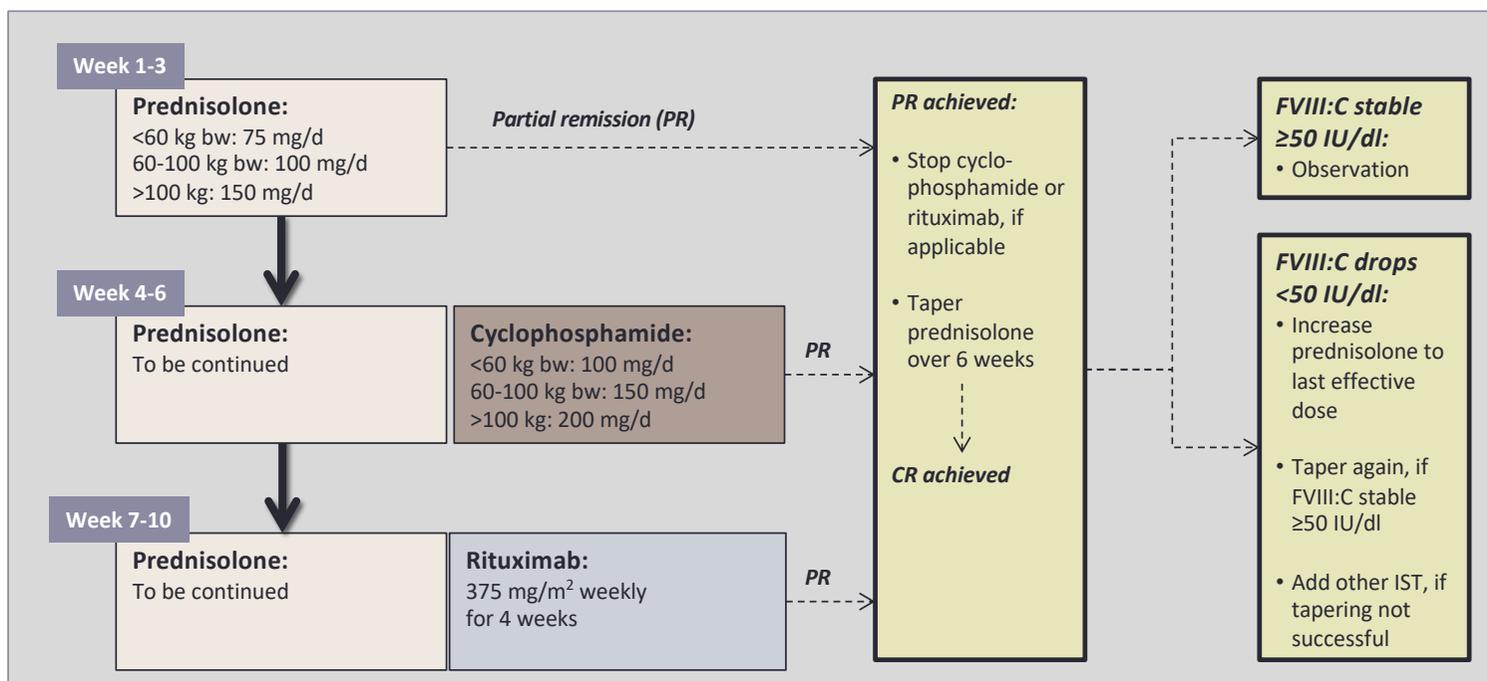
¹Hannover Medical School, Department of Hematology, Hemostasis, Oncology and Stem Cell Transplantation, Hannover, Germany; ²Arthur Bloom Haemophilia Centre, University Hospital of Wales School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, UK; ³Department of Medicine 1, Division of Hematology and Hemostasis, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ⁴Division of Hematology and Oncology, St. Michael's Hospital, Toronto, and

Haematologica 2020
Volume 105(7):1791-1801

Alle Patienten sollten eine immunsuppressive Therapie erhalten, Vorsicht ist jedoch bei alten und gebrechlichen Patienten geboten.¹

International Recommendations: Haematologica 2020; 105: 1791-1801

GTH-AH 01/2010 Studie



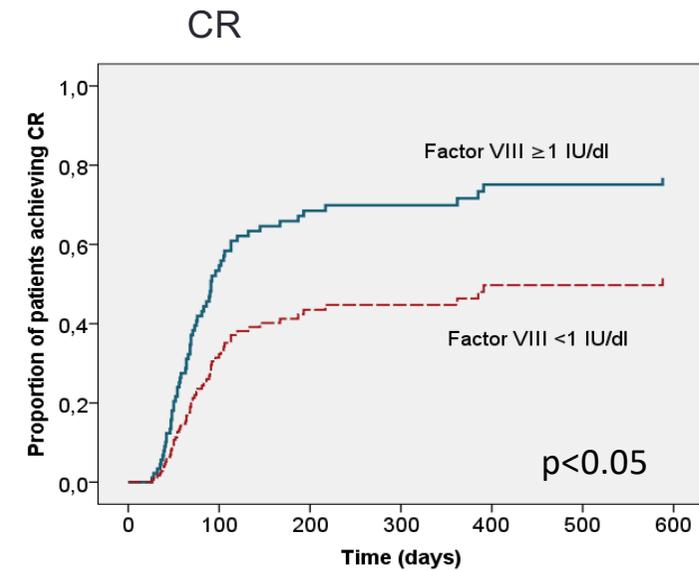
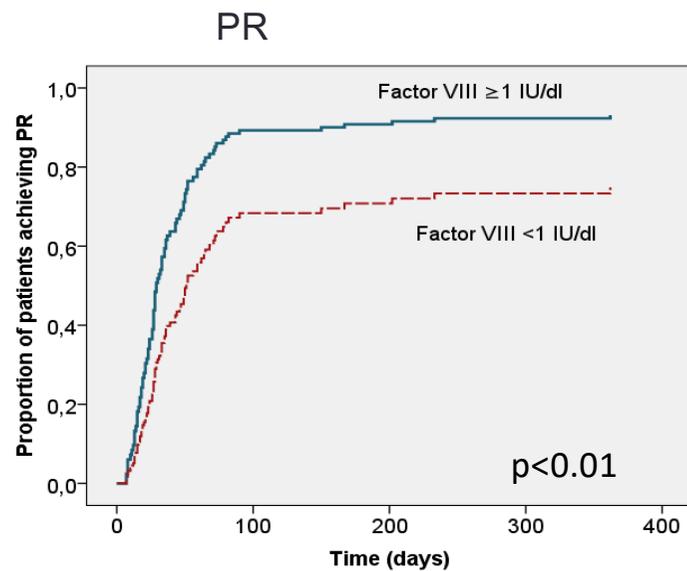
Exceptions in case of contraindications:

- Steroids contraindicated: use rituximab alone
- Cyclophosphamide contraindicated: use rituximab + steroids
- Rituximab contraindicated: continue on cyclophosphamide + steroids

Exception for patients developing AHA while on steroids:

- If prednisolone >15 mg/d or equivalent: use prednisolone + rituximab

Prognostische Faktoren

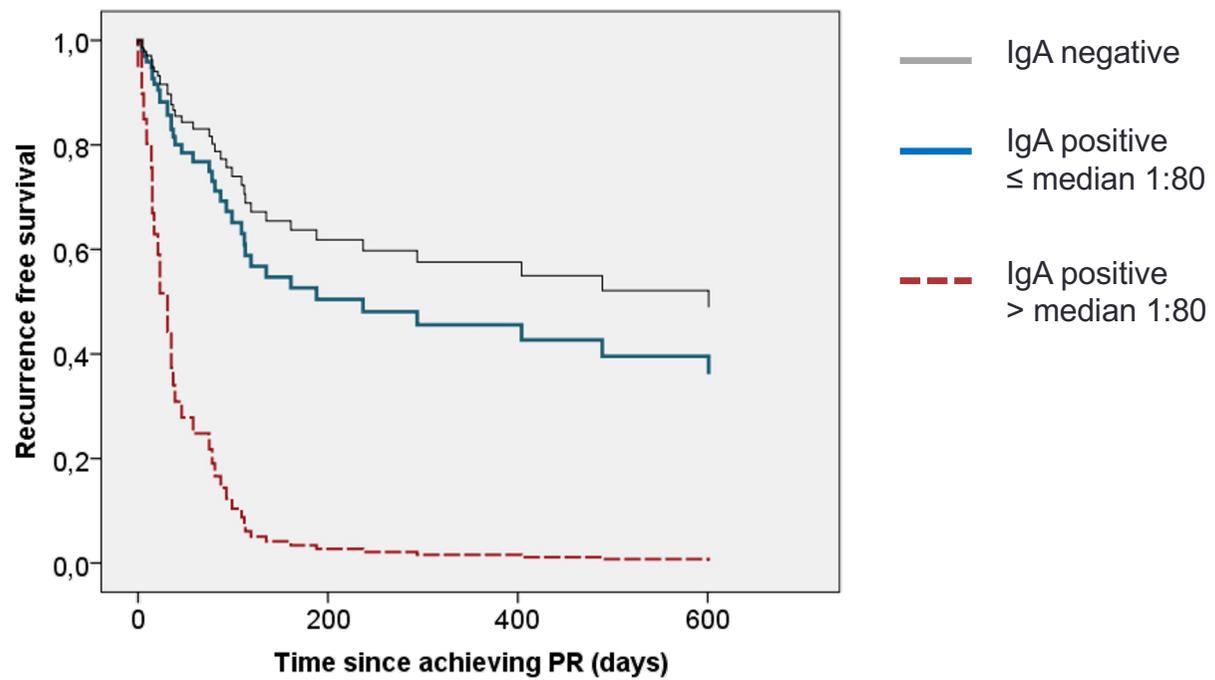


Multivariates Model mit Adjustierung für Inhibitor, Geschlecht, Alter, Grunderkrankung und WHO Performance Status

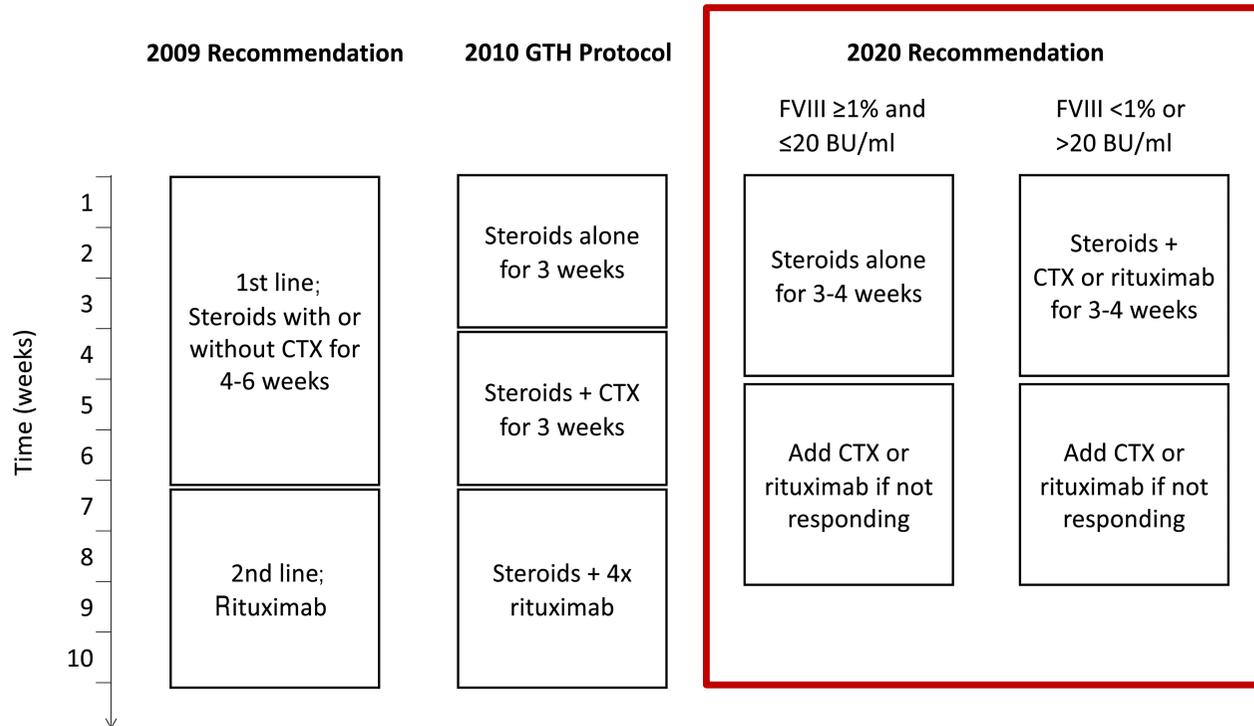
Tiede et al Blood 2015; 125: 1091-1097

Prognostische Faktoren

Recurrence-free survival



Aktuelle internationale Empfehlung



Take Home

- **Hemmkörper bei angeborener Hämophilie**
 - Alloantikörper
 - Risikofaktoren: F8-Genmutation, andere genetische Faktoren, Umweltfaktoren
 - Hämostatische Therapie: Emicizumab, rFVIIa
 - Kausale Therapie: Immuntoleranzinduktion

- **Hemmkörper bei erworbener Hämophilie:**
 - Autoantikörper
 - Risikofaktoren: Faktor VIII <1%, Inhibitor >20 BE/ml, IgA
 - Hämostatische Therapie: Bypass-Produkte, Susoctocog alfa
 - Kausale Therapie: Immunsuppression

GTH | Akademie
Highlights
Aktuelle Entwicklungen
in der Hämostaseologie

GTH | Akademie
Laborkurs
Methoden der
Hämostaseologie

GTH | Akademie
Mediathek
Das Wissensportal
der Hämostaseologie

11.-13. Mai 2023

Immer wieder neue Filme!

GTH | Akademie
Intensivkurs
Einstieg in die
Hämostaseologie

GTH | Akademie
**Hämostaseologie
Assistenz**
Modularer Zertifikatslehrgang
für medizinisches Fachpersonal



Die GTH Akademie

