

Genetisch determiniert, doch auch beeinflussbar

Hemmkörperbildung bei Hämophilie A: ein komplexes Problem

WIESBADEN – Die Entwicklung rekombinanter Faktor-VIII-Präparate hat entscheidend dazu beigetragen, die Substitutionstherapie für Patienten mit Hämophilie A sicher und effektiv zu gestalten. Schwerste Komplikation ist heute die Entwicklung von Hemmkörpern gegen Gerinnungspräparate. Beeinflusst wird das Inhibitorrisiko durch genetische Faktoren. Doch auch die Art der Behandlung spielt eine wichtige Rolle, hiess es am Symposium der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).

„Die Hemmkörperbildung hat vielfältige Ursachen, wobei genetische

Faktoren wie die Art der FVIII-Mutation, aber auch Polymorphismen in den Immunantwortgenen eine wichtige Rolle spielen“, konstatierte **Professor Dr. Johannes Oldenburg** vom Hämophilie-Zentrum am Universitätsklinikum Bonn. Mit bis zu 75% besonders hoch ist die Inhibitorprävalenz bei grossen Mutationen, z.B. Deletionen über mehrere FVIII-Domänen, bei denen überhaupt kein endogener Gerinnungsfaktor synthetisiert wird. Rund 85% der Hämophilie-Patienten besitzen jedoch genetische Anomalien wie Intron-22-Inversionen oder Stopp-Mutationen,

die durch ein mittleres Hemmkörperisiko um 25% charakterisiert sind. Ein geringes Risiko von nur etwa 5–20% haben Missense-Mutationen oder kleinere Deletionen.

Als einen der stärksten genetischen Risikofaktoren charakterisierte Prof. Oldenburg eine positive Familienanamnese für Hemmkörper. Auch die Lokalisation des FVIII-Gendefekts beeinflusst die Inhibitorprävalenz. Es ist auch anzunehmen, dass das FVIII-Molekül mehr oder weniger stark immunogene Regionen besitzt.

Grossen Einfluss auf das Hemmkörperisiko haben ausserdem Gene des Immunsystems. Ein wichtiger Kandidat ist das Allel 134 im IL10-Gen, das das Risiko um das 4,5-Fache erhöht. Einzelne Polymorphismen im TNF α -Gen treten bei Inhibitorpatienten vermehrt auf. Protektiv wirken dagegen Varianten des CTLA4-Gens: Patienten mit dem Allel C haben ein dreifach niedrigeres Risiko. Das

HLA-System spielt bei der Inhibitorbildung eine eher untergeordnete Rolle. „Doch ist die Genetik nicht alles“, betonte Prof. Oldenburg. Denn man kennt eineiige Zwillinge mit diskordantem Hemmkörperstatus, sodass auch Umweltfaktoren die Inhibitorbildung modifizieren können. Als „Lichtblick“ bezeichnete er neue Daten, denen zufolge das Hemmkörperisiko durch die Art der Behandlung signifikant gesenkt werden kann.¹⁻⁴ So hat sich ein früher Prophylaxebeginn als günstig herausgestellt.

Fazit für die Praxis

Die Hemmkörperbildung bei mit FVIII-Präparaten behandelten Hämophilie-Patienten ist ein ernstes Problem, da häufigere und schwerere Blutungen die Folge sind. Besonders hoch ist das Inhibitorrisiko bei einer längeren und hoch dosierten Bedarfstherapie, während eine frühe Prophylaxe risikosenkend wirkt. Rekombinante FVIII-Präparate erhöhen das Inhibitorrisiko nicht.

nete er neue Daten, denen zufolge das Hemmkörperisiko durch die Art der Behandlung signifikant gesenkt werden kann.¹⁻⁴ So hat sich ein früher Prophylaxebeginn als günstig herausgestellt.

Akronyme
FVIII: Faktor VIII
IL10: Interleukin 10
TNF α : Tumornekrosefaktor α
CTLA4: Cytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen
PUP: previously untreated patient
CANAL: Concerted Action on Neutralizing Antibodies in severe haemophilia A
PTP: previously treated patient
HLA: Humanes Lymphozyten-Antigen

Hemmkörper auch bei älteren Patienten möglich

Bei Präparatewechsel kein erhöhtes Inhibitorrisiko

WIESBADEN – Bei den PTPs, den bereits behandelten Hämophilie-Patienten, wird das Risiko für eine Inhibitorbildung allgemein als gering eingeschätzt. Neue Daten zeigen jetzt aber, dass Hemmkörper im Prinzip lebenslang gebildet werden können.

PTPs mit mehr als 150 Expositionstagen werden als tolerant gegenüber Gerinnungsfaktorpräparaten mit einem niedrigen Risiko für eine Inhibitorentwicklung betrachtet, so Dr. Charles M. Hay vom Haemophilia Comprehensive Care Center in Manchester. Studien weisen jedoch darauf hin, dass Inhibitoren bei 2,6% pro 1000 Patientenjahren auftreten können.⁵

Britische Daten⁶ von über 1800 Patienten sprechen für eine bimodale Verteilung der Inhibitorentwicklung: Oft sind es Kinder bis zu zehn Jahren, die erstmals Hemmkörper entwickeln; danach sinkt die Inhibitorinzidenz auf ein sehr niedriges Niveau. Bei den über 50-Jährigen steigt sie jedoch wieder an. „Eine Hemmkörperentwicklung bei älteren Patienten ist keine Seltenheit. Inhibitoren können in jedem Lebensalter auftreten“, betonte Dr. Hay. Bislang ist noch unklar, ob es sich um De-novo-Inhibitoren oder um Rückfälle nach Immuntoleranztherapie handelt. Dokumentiert sind derartige Rückfälle nach z.T. sehr langer Nachbeobachtung in bis zu 12% der Fälle.^{7,8}

In der Literatur gibt es Einzelberichte über eine Hemmkörperentwicklung⁹ nach dem Wechsel von plasmatischen auf rekombinante FVIII-Präparate. Dr. Hay schätzt sie eher als Zufallsbefund ein. Daten des kanadischen und irischen Surveillance-Systems widerlegen die Annahme, dass die Umstellung auf ein anderes Präparat das Hemmkörperisiko relevant erhöht.¹⁰⁻¹² Bestätigt werden diese Beobachtungen durch die CANAL*-Studie: Bei den 104 Patienten, die auf ein anderes Gerinnungspräparat umgestellt wurden, war die Inhibitorinzidenz

nicht höher als bei Patienten ohne Umstellung.

Noch umfangreichere Daten von rund 1200 Patienten stammen aus Grossbritannien⁶: Einer ersten Analyse zufolge wechselten etwa 26% von ihnen pro Jahr ihr Präparat, insgesamt konnten etwa 3000 Umstellungen ausgewertet werden. Das Ergebnis: Das Hemmkörperisiko wurde durch den Switch nicht erhöht; auch die Art des Präparats beeinflusste das Risiko nicht. Um diese Fragestellung genauer abzuklären, regte Dr. Hay die Schaffung internationaler Pharmakovigilanz-Netzwerke an. In ihnen könnten die Daten grosser Patientenzahlen ausgewertet werden, sodass unerwünschte Ereignisse präzise zu erfassen wären.

* concerted action on neutralizing antibodies in severe hemophilia A

Referenzen:

- Morado M et al., Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. Haemophilia 2005; 11: 79–83
- Escuriola Ettingshausen C et al., The Role of Therapy Regimen and Age at First Exposure on Inhibitor Development in Patients with Severe Hemophilia A. Scharrer I, Schramm W eds. 34th Hemophilia Symposium Hamburg 2003, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 2005
- Santagostino E et al., Environmental risk factors for inhibitor development in children with hemophilia A: a case-control study. Brit J Haematol 2005; 130: 422–427
- Gouw SC, van der Bom JG, van der Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 2007; 109: 4648–4654, 2007
- McMillan et al., Blood 1988, 71
- UKHDO Unpublished data
- Mariani and Kroner. Haematologica 2001; 86: 1186–1193
- Di Michele DM, Kroner BL Thromb Haemost (Germany), Jan 2002, 87(1) p52–57
- Scharrer & Ehrlich. Haemophilia 2001, 7, 346–348
- Giles et al. Transfusion Science 1998, 19 (2) 139–138
- Rubinger et al. Haemophilia 2008, 1–6
- Singleton et al. Thrombosis and Haemostasis 2007, 98. Pre-published on-line

Die gekürzte Fachinformation finden Sie auf der Indexseite

IMPRESSUM

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Grosspeterstrasse 23,
Postfach, 4002 Basel
Information: Bayer (Schweiz) AG, Baxter AG
Objektleitung: Dr. med. Christine Mücke
Redaktion: Dr. Katharina Arnheim, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patrik Brunner
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlages

MT 17/2007

Rekombinante Präparate: kein erhöhtes Inhibitorrisiko

Frühe Prophylaxe schützt vor Hemmkörperbildung

WIESBADEN – Dass die Gabe von rekombinanten FVIII-Präparaten ein erhöhtes Hemmkörperisiko mit sich bringt, kann aufgrund zuverlässiger Daten ausgeschlossen werden. Entscheidend ist vielmehr die Art der Therapie: Eine frühe Prophylaxe kann das Risiko erheblich senken, während eine Bedarfsbehandlung – in hoher Dosierung – ein erhöhtes Inhibitorrisiko darstellt.

Der genetische Hintergrund eines Patienten ist nicht modifizierbar, wohl aber die therapeutischen Gegebenheiten, betonte **Dr. Günter Auerswald** von der Prof.-Hess-Kinderklinik des Klinikums Bremen-Mitte. Dass Letztere von Bedeutung sind, zeigen übereinstimmend

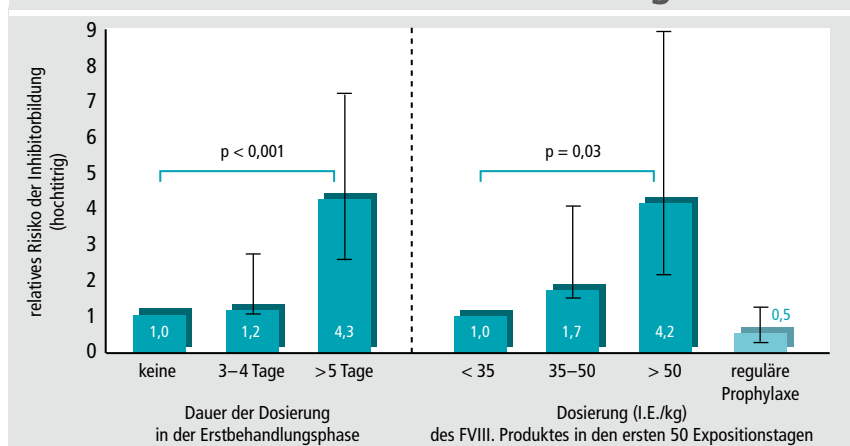
Daten mehrerer europäischer Zentren⁴: Während Hämophilie-Patienten, die bereits vor der ersten Blutung eine Prophylaxe erhielten, selten oder nie Inhibitoren entwickelten, war die Inhibitorinzidenz im Fall einer Bedarfstherapie oder bei sekundärer Prophylaxe nach aufgetretenen Blutungen erheblich höher. Um Risikofaktoren für eine Inhibitorbildung bei bisher unbehandelten Patienten, den sogenannten PUPs, prospektiv zu erfassen, initiierte eine Gruppe pädiatrischer Hämophilie-Therapeuten die internationale CANAL-Studie. Sie umfasste 366 Patienten mit schwerer Hämophilie A, d.h. einer FVIII-Restaktivität unter 2%. 87 dieser Patienten (24%) entwickelten klinisch relevante Hemmkörper – eine Rate, die mit früheren Studiendaten übereinstimmt, berichtete Dr. Auerswald.

Wesentliche Risikofaktoren für eine Hemmkörperentwicklung sind Dauer und Dosierung des Gerinnungsfaktors bei der Bedarfstherapie: Patienten, die länger als fünf Tage oder mit mehr als 50 I.E./kg behandelt worden waren, hatten ein gut vierfach erhöhtes Risiko. Bei regelmässiger Prophylaxe dagegen war das Inhibitorrisiko halbiert (Grafik). „Eine frühe Prophylaxe scheint also vor einer Inhibitorbildung zu schützen“, so Dr. Auerswald.

Die Art des FVIII-Präparats hatte keinen Einfluss auf die Hemmkörperentwicklung. Differenzierte man zwischen rekombinanten Präparaten, die keinen von-Willebrand-Faktor enthalten und plasmatischen Faktorkonzentraten mit geringem oder hohem Anteil dieses Faktors, so zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zur Inhibitorinzidenz.

Aus diesen Ergebnissen können Empfehlungen für das künftige Vorgehen abgeleitet werden: Günstig erscheint eine frühzeitige Prophylaxe, da diese gegenüber der Bedarfstherapie mit einem niedrigeren Inhibitorrisiko einhergeht. Dr. Auerswald plädierte dafür, die Prophylaxe früh in mittlerer Dosierung bereits nach wenigen Expositionstagen und nicht während akuter Blutungen zu starten. Grundsätzlich sollte auf längere Therapiephasen (über drei bis fünf Tage) mit hoher Dosierung (> 50 I.E./kg) vor Prophylaxebeginn verzichtet werden. Als rekombinante FVIII-Präparate stehen z.B. Advate® und Kogenate® SF BioSet zur Verfügung.

CANAL-Studie: Bedarfsbehandlung



Quelle: Gouw SC et al., Blood 2007; 109: 4648–54

Dosierung und Therapiedauer spielen eine wesentliche Rolle in der Bedarfstherapie.