

## Neuigkeiten bei der Behandlung der kongenitalen Hämophilie

Zusammenfassung von ao.Prof.Dr.P.Knöbl, Medizinische Universität Wien, Univ.Klinik für Hämatologie und Hämostaseologie

Bei der Behandlung der kongenitalen Hämophilie haben sich in den letzten Jahren einige wichtige Neuerungen ergeben, die besondere Beachtung erforderlich machen, da sich dadurch die Interpretation von Laborergebnissen und das Management dieser Patienten entscheidend geändert haben.

Neben den Faktor VIII und -IX Konzentraten mit deutlich verlängerter Halbwertszeit (die spezielle Labortests, andere Dosierungen und Therapieintervalle erfordern) sind vor allem die non-factor Therapien und die Gentherapie im klinischen Alltag angelangt.

**Emicizumab (Hemlibra®)** ist ein bispezifischer monoklonaler therapeutischer Antikörper, der die Funktion des FVIII imitiert. Es ist bereits zur Behandlung der Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren zugelassen und wird klinisch eingesetzt. Auch Patienten mit erworbener Hämophilie A wurden schon damit behandelt, die Substanz wird auch in dieser Indikation weiterhin oft verwendet werden.

Emicizumab wird in Dosierungen von 1,5 – 3 mg/kg KG alle 1 – 4 Wochen (je nach klinischer Situation) sc. verabreicht. Damit kann die jährliche Blutungsrate von Hämophilen oft auf 0 reduziert werden, ohne dass zusätzlich FVIII Konzentrate iv gegeben werden müssen. Mit der sc. Gabe von Hemlibra® werden steady-state Plasmaspiegel erzielt, die FVIII Aktivitäten von ca. 10-20 % entsprechen (also nicht komplett normalisiert werden).

Eine spezielle Eigenheit von Hemlibra® ist, dass schon nach der ersten Dosis die APTT bei Patienten mit Hämophilie (angeboren oder erworben) komplett normalisiert wird. Diese APTT ist somit falsch normal, man erkennt also die immer noch vorliegende schwere Gerinnungsstörung nicht. Auch konventionelle FVIII Aktivitätsbestimmungen, die auf dem Einstufen-Gerinnungstest basieren, liefern falsch hohe (teilweise sogar sehr hohe) FVIII Werte. Hier sind nur chromogene FVIII Bestimmungen aussagekräftig, dem Labor muss also mitgeteilt werden, dass der/die Patient/in mit Hemlibra® behandelt wird. Die Substanz ist schon nach der ersten Dosis über mehrere Wochen und Monate im Plasma nachweisbar und beeinflusst APTT und FVIII Werte.

Wenn also ein Patient unter Hemlibra® einen akuten chirurgischen Eingriff benötigt, zeigt eine normale APTT nicht, dass die Gerinnung normal funktioniert. Unter Hemlibra® sind zwar kleinere Eingriffe ohne erhöhtes Blutungsrisiko möglich, bei größeren Eingriffen muss jedoch eine zusätzliche Faktorsubstitution erfolgen. Patienten mit angeborener Hämophilie A ohne Inhibitoren bekommen dazu FVIII Konzentrate (konventionelle oder mit verlängerter Halbwertszeit), die Dosierung erfolgt nach Körpergewicht, das Monitoring mit chromogenen FVIII Assays unter Verwendung boviner Reagenzien. Patienten mit Hämophilie A (angeboren oder erworben) mit Inhibitoren bekommen dazu Novoseven® in einer situationsadaptierten Dosierung (40 – 90 mcg/kg iv alle 2 – 8 Stunden). Die Verwendung von FEIBA® bei Hemlibra®-behandelten Patienten ist strikt kontraindiziert.

In jedem Fall sollte bei Kontakt mit solchen Patienten unbedingt Kontakt mit dem Gerinnungsdienst und dem Labor aufgenommen werden um die individuelle Situation besprechen zu können.

Weitere non-Faktor Therapien sind zur Zeit noch nicht zugelassen, aber in weit fortgeschrittener klinischer Entwicklung. Substanzen wie Fitusiran oder Concizumab haben wieder andere spezifische Eigenheiten, die nach Zulassung und Verfügbarkeit kommuniziert werden. Gleiches gilt auch die Gentherapie, die für die angeborene Hämophilie A oder B knapp vor der Zulassung steht.