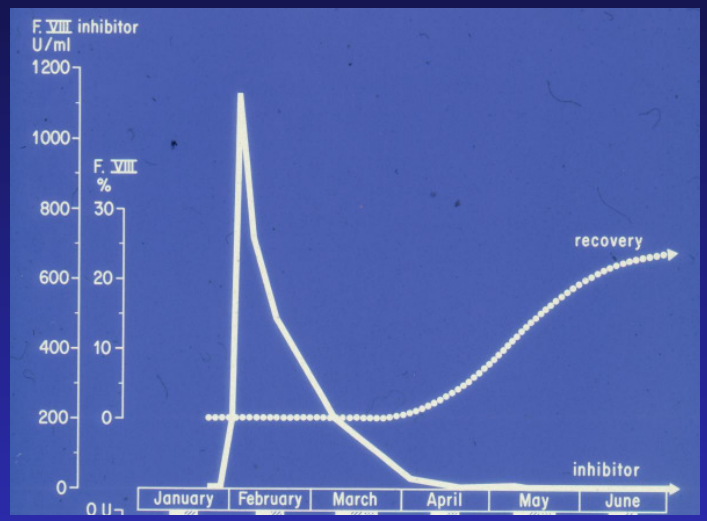
Diagnostik und Behandlungskonzepte bei Hemmkörperentwicklung im Rahmen der Hämophilie-Therapie



Johannes Oldenburg

Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin

Hämophilie-Symposium Homburg, Schlossberg-Hotel 24.11.2007

Gliederung

- Bildung des Hemmkörpers
- Diagnostik
- Therapie des Hemmkörpers
  - Blutungsbehandlung
  - Eradikation
- Was tun bei erfolgloser Therapie?

Bildung von Faktor VIII-Alloantikörper bei Hämophilie A

- Häufigste schwere Komplikation der Behandlung
- 20-30% der Patienten mit schwerer Hämophilie A
- Neutralisation des substituierten Faktor VIII-Proteins (Hemmkörperbildung)
- Alternative (Bypass-)Behandlungsoptionen im Blutungsfall
- aber prophylaktische Vermeidung von Blutungen mit Bypass-Präparaten sehr eingeschränkt
- Eradikation des Hemmkörpers (1 - 2 Mio. Euro)
- Erfolg bei 80% der Patienten

Vor der Hemmkörperbildung

Prädiktive Parameter für Hemmkörperbildung?

Lässt sich die Hemmkörperbildung vermeiden?

Nach der Hemmkörperbildung

Wie kann man den Erfolg der Eradikation verbessern?

Was tun wenn Eradikation versagt?

Mutationstyp und Hemmkörperprävalenz
n = 1068 (mit Hemmkörper n=188)

HK-Prävalenz

100
75
50
25
0

Mehrere Domänen 88%

Große Deletionen 41%

Einzelne Domänen 25%

Leichte Kette 40%

Nonsense 31%

Schwere Kette 17%

Intron 22 Inversionen 21%

Non A-Run 21%

Kleine Deletionen 16%

A-Run 3%

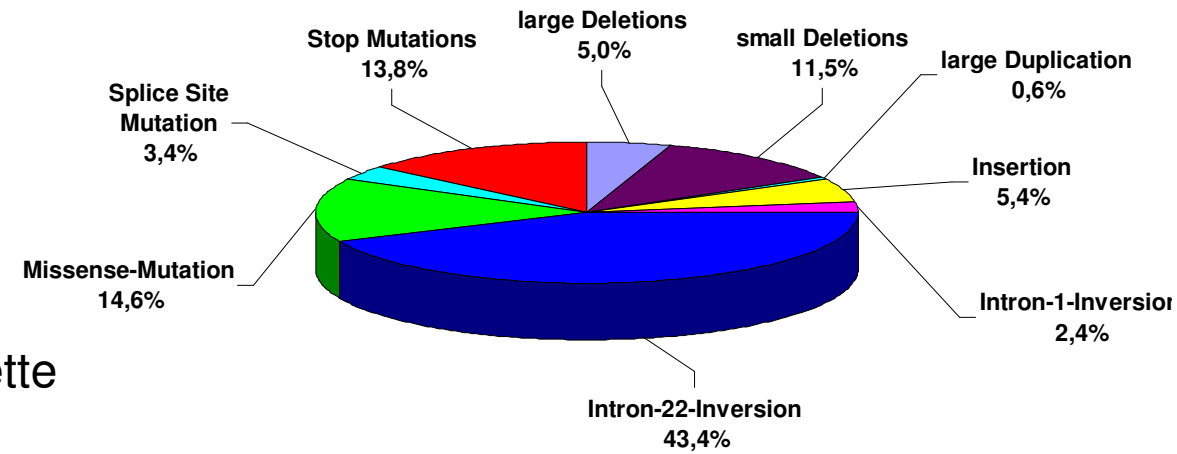
C1-C2 10%

Missense 5%

Non C1-C2 3%

Splice site 3%

Severe Haemophilia A, n = 892, inh. 202 (22,5%)



Schwaab et al. Thromb Haemost 1995, Oldenburg et al., Haematologica, 2000

Pathomechanismen der Hemmkörperbildung

1. Mutationen ohne endogene Faktor VIII-Proteinsynthese

→ Substituierter FVIII ist ein fremdes Protein und führt zu der Immunantwort einer FVIII Alloantikörperbildung

2. Lokalisation der Mutation im Faktor VIII-Protein

→ FVIII Proteinbereiche mit hoher Bedeutung für Immunogenität

Oldenburg et al., Sem Haematol, 2004

Schwere-grad

Familienanamnese für Inhibitoren

Rasse und Ethnizität

FVIII-Gen

Mutation

Genetik

Immun

Antwort

Gene

Umwelt/ Behandlung

Behandlung
Prophylaxe vs Bedarf
Früher vs später Beginn

Konzentart
Rekombinant vs pd
Mit VWF vs ohne VWF

Danger Signale
Inflammation
Impfung
Große Blutung/Gewebeschaden

Guter Risiko Patient versus Schlechter Risiko Patient

Gute Risiko Faktoren

Genetischer Hintergrund

- Negative Familienanamnese
- Nicht schwere Hamophilie
- Kaukasier
- Missense Mutation
- IL10 134 negativ
- TNF alpha A2 negativ
- CTLA4-318 T positiv

Umwelt/Behandlung

- Frühe Peophylaxe
- Keine Danger Signale
- (Konzentrat-Typ)

Schlechte Risiko Faktoren

Genetischer Hintergrund

- Positive Familienanamnese
- Schwere Hämophilile
- Afrikanischer Ursprung
- Null-Mutation
- IL10 134 positiv
- TNF alpha A2 positiv
- CTLA4-318 T negativ

Umwelt/Behandlung

- Frühe Blutungsbehandlung
- Hohe Dosis
- Kontinuierliche Infusion
- Danger Signale
- (Konzentrat-Typ)

Hemmkörperentwicklung

Bei vorgegebenen genetischen Hintergrund

Ist nicht Schicksal

Sondern kann vermieden werden

Durch die Wahl der geeigneten Behandlung

Gliederung

- Bildung des Hemmkörpers
- Diagnostik
- Therapie des Hemmkörpers
- Blutungsbehandlung
- Eradikation
- Was tun bei erfolgloser Therapie?

Diagnostik

Inhiboren manifestieren sich klinisch im Durchschnitt am 10-11 Substitutionstag mit FVIII-Konzentrat (kritisches Zeitfenster bis 20 evtl. bis 50 Substitutionstag)

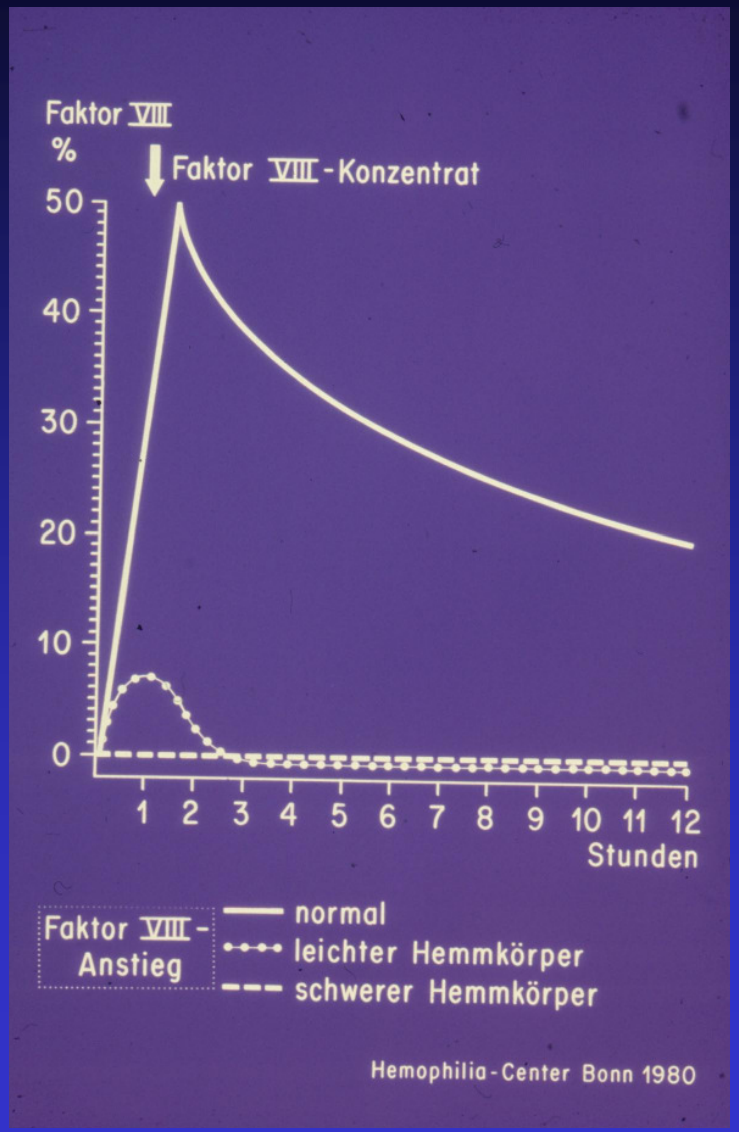
Ausbleibender FVIII-Anstieg nach Substitution (Revcovery)

Bei Blutung klinisch fehlendes Ansprechen auf Substitution

Bethesda-Test

1 BU = Hemmwirkung, welche FVIII:C um 50% reduziert

Nijmegen-Modifikation


Faktor VIII
%
Faktor VIII-Konzentrat
50
40
30
20
10
0
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12
Stunden
Faktor VIII-Anstieg
normal
leichter Hemmkörper
schwerer Hemmkörper
Hemophilia-Center Bonn 1980

Gliederung

- Bildung des Hemmkörpers
- Diagnostik
- Therapie des Hemmkörpers
  - Blutungsbehandlung
  - Eradikation
- Was tun bei erfolgloser Therapie?

Hemmkörperbehandlung

Zwei generelle Konzepte

1. Behandlung der akuten Blutung
2. Eradikation des Hemmkörpers

Behandlung der akuten Blutung

- FVIII-Konzentrat
  Hohe Dosis um Hemmkörper zu überspielen
  (nur bei nierigtitrigen Hemmkörpern möglich)

- Bypass-Präparate
- aPCCs (FEIBA)
  Bis zu 200 IE kg KG
- Rekombinanter FVIIa (Novo Seven)
  90µg kg KG alle 2 h oder
  270 µg kg KG als Einzeldosis (Single Shot)

- (Porciner FVIII)

- Immunapherese
  Protein A Säule oder Therasorb

Eradikation des Hemmkörpers

1. Bonn Protokoll
   Hohe Dosis FVIII, > 1000 Patienten, 85% Erfolg

2. Malmö Protokoll
   Kombination Immunapherese, Immunsuppression mit Cortison, Endoxan, IgG, hohe Dosis FVIII
   Erfolg 10 (62%) von 16 Patienten

3. Van Crefeldt Protokoll
   niedrige Dosis 50 IE / Tag, Hemmkörpertiter < 10 BU bei Therapiebeginn, Erfolg 21 (87%) von 24 Patienten
   aber: andere Definition von Therapieerfolg, weniger Erfolgreich bei hohen Hemmkörpertitern

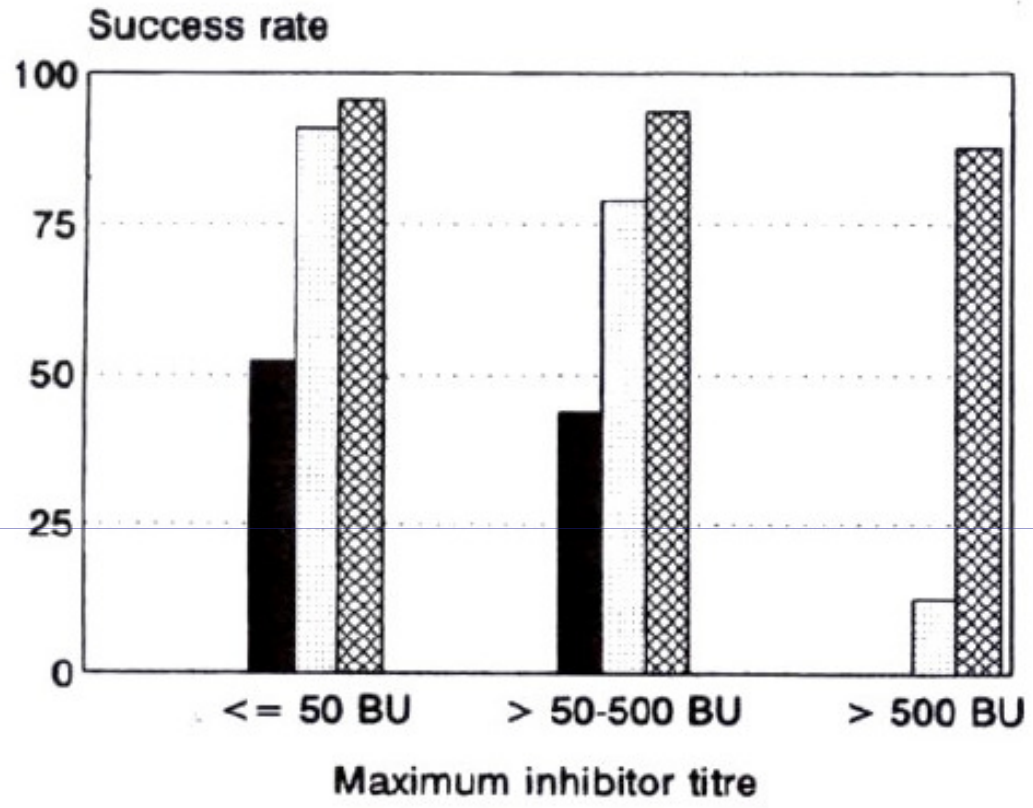


Fig. 1 Success rate is expressed in function of the maximum titre of inhibitor when patients were treated with < 50 (■), 50–<200 (□) or ≥200 IU/kg/day FVIII (⊠)

Mariani et al. 1994

Pre-ITI predictors of ITI success
Einflussfaktoren der ITT

Variable	Einfluss	χ^2	"p"
Maximaler historischer Titer	Negativ	6.5	0.01
Pre-ITT-Titer	Negativ	4.6	0.03
Zeit zwischen Diagnose und Beginn	Negativ	21.5	0.0001
Alter	Negativ	7.9	0.005
Dosis	Positiv	15.8	0.001

…großer Einfluss, insbesondere bei hochtitrigen Hemmkörpern

Mariani and Kroner, Haematologica, 2001

Geburt des Bonn Protokolls

1974 1 ½ jähriger Junge mit sehr schwerer Blutung an Schulter, Arm und Brust, Hemmkörper > 500 BE

Bedrohliche Situation, Kombination von PCC und hoher Dosis FVIII zweimal tgl.

Nach 3 Wochen vollständiger Rückgang der Blutungen Hemmkörper auf 40 BE abgefallen

Ähnlicher Verlauf bei anderen Patienten, bei allen Hemmkörper-Reduktion. Bei einigen nach initialer Boosterung

Fortführung der Therapie bis zur Hemmkörpereradikation

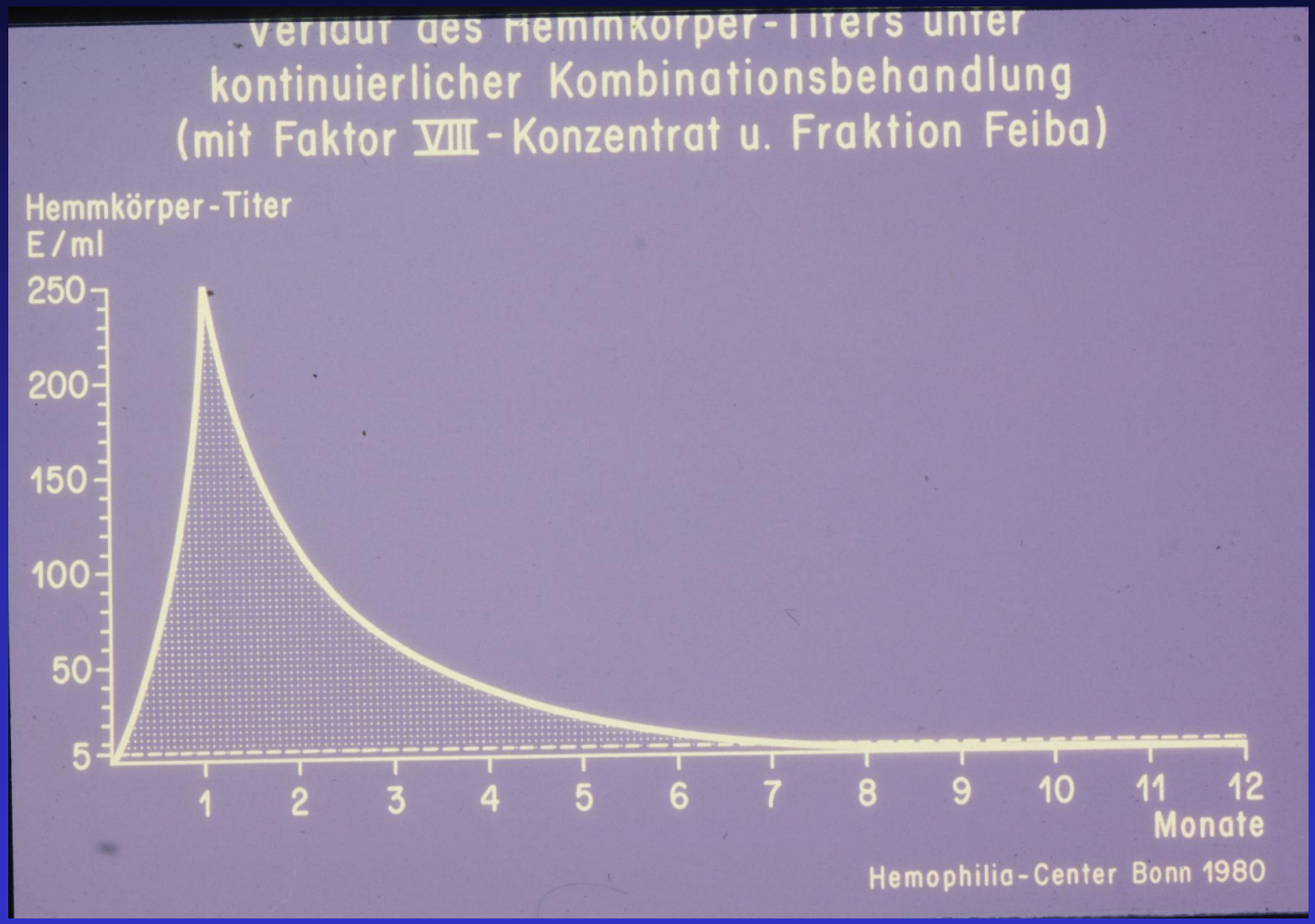
T. A. 20 Jahre

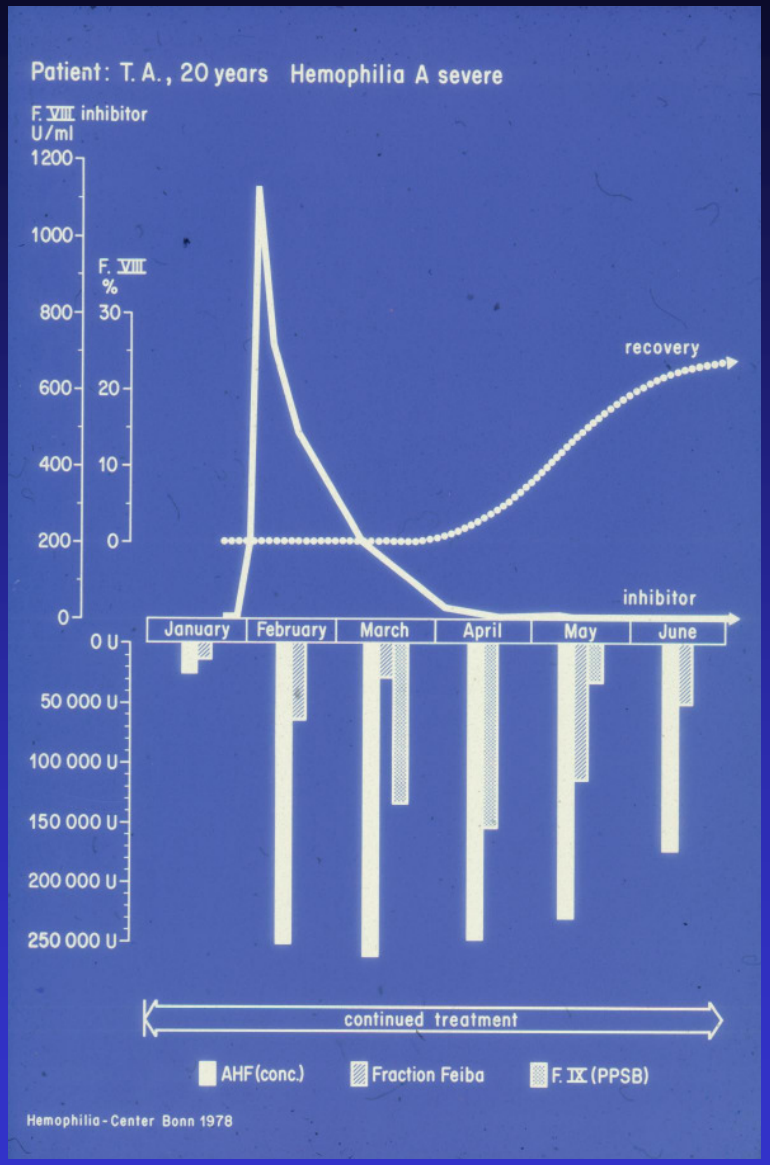
(Bonn Protocol)

Schedule	Phase	Dosages (U / kg / BW) FVIII	FEIBA	Application
I*	1.	100	50	twice a day, until inhib. titer < 1
	2.	150		twice a day, until inhib. titer neg.**
II		150		twice a day, until inhib. titer neg. **

* = for patients with high bleeding tendency

** = normalization of t 1/2


Verlauf des Hemmkörper-Titers unter
kontinuierlicher Kombinationsbehandlung
(mit Faktor VIII-Konzentrat u. Fraktion Feiba)
Hemmkörper-Titer
E/ml
250
200
150
100
50
5
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Monate
Hemophilia-Center Bonn 1980


Patient: T. A., 20 years Hemophilia A severe
F. VIII inhibitor
U/ml
1200
1000
800
600
400
200
0
F. VIII
%
30
20
10
0
recovery
inhibitor
January
February
March
April
May
June
0 U
50 000 U
100 000 U
150 000 U
200 000 U
250 000 U
continued treatment
AHF (conc.)
Fraction Feiba
F. IX (PPSB)
Hemophilia-Center Bonn 1978

Erfolgsoptimierung

- Unmittelbarer Beginn der ITT nach Diagnose

- Start der ITT wenn Hemmkörpertiter < 10 BE (rFVIIa)
  → Hohe Dosis FVIII
  → „Freier“ nicht an AK gebundener FVIII induziert Toleranz

Smith et al. (1999) Thromb and Haemost 81:35-38

Gliederung

- Bildung des Hemmkörpers
- Diagnostik
- Therapie des Hemmkörpers
  - Blutungsbehandlung
  - Eradikation
- Was tun bei erfolgloser Therapie?

Was tun bei erfolgloser Therapie?

Rituximab

- Anti-CD20 mAb
- Gegen B Zellen gerichtet
- 53 Patienten (Einzelfälle mit unterschiedlichen Verläufen)

Immunapherese

Dauerbehandlung mit FEIBA/rFVIIa

DiMichele et al. (2007) Haemophilia

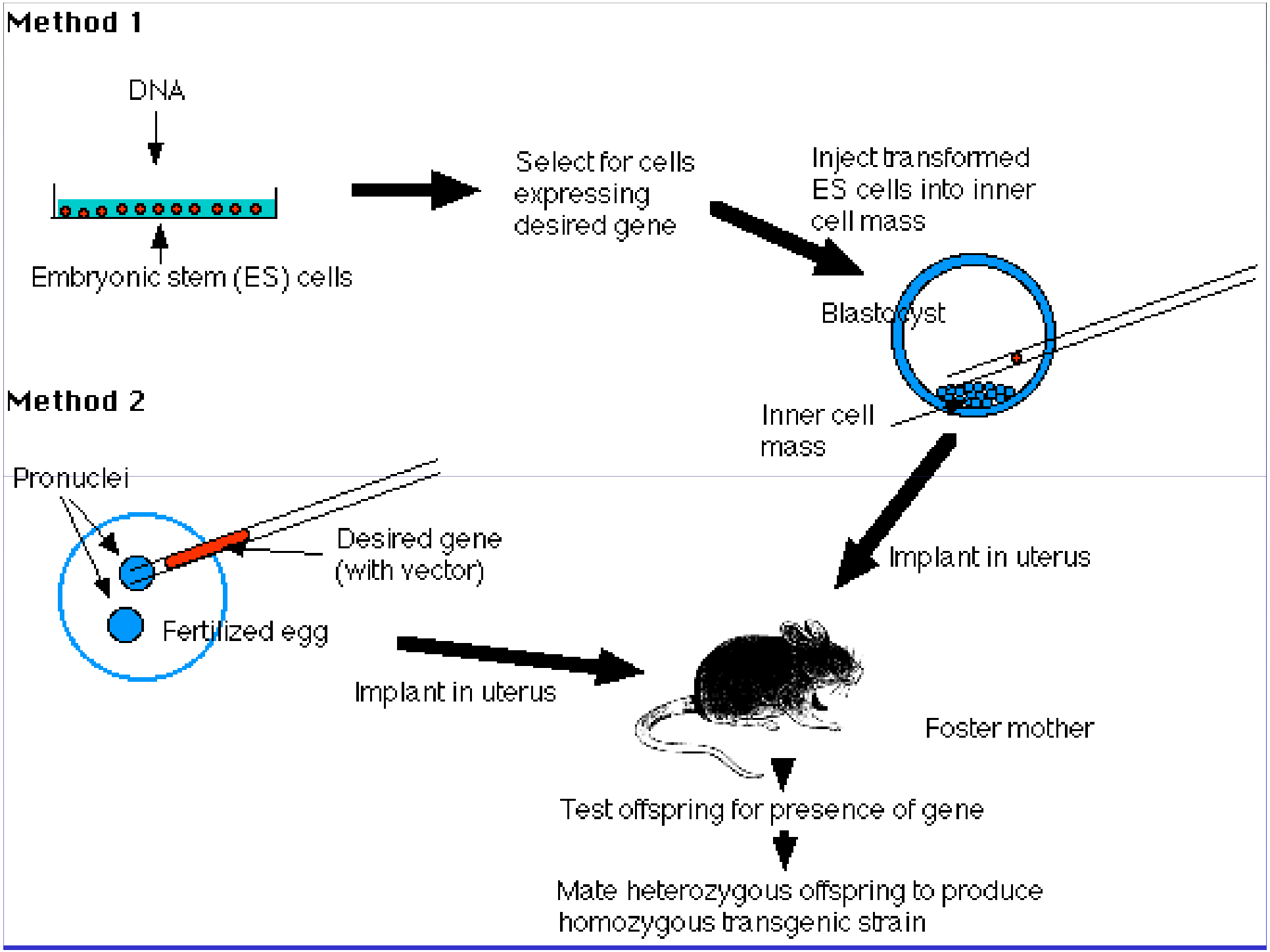
Factor VIII ectopically targeted to platelets is therapeutic in hemophilia A with high-titer inhibitory antibodies

Qizhen Shi,1,2,3 David A. Wilcox,1,2,3 Scot A. Fahs,1 Hartmut Weiler,1,2 Clive W. Wells,2Brian C. Cooley,2 Drashti Desai,1,2,3 Patricia A. Morateck,1 Jack Gorski,1,2and Robert R. Montgomery1,2,3.

1 Blood Research Institute, BloodCenter of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA.

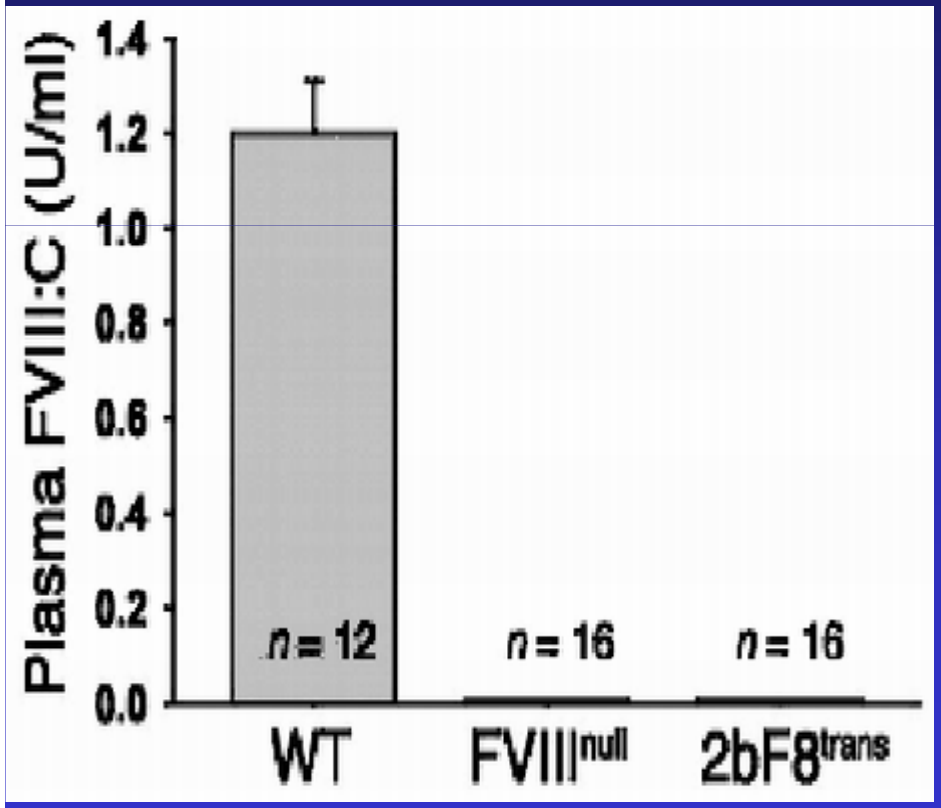
2 Departments of Pediatrics, Physiology, Microbiology, and Orthopedics,Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA.

3 Children's Research Institute, Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA.

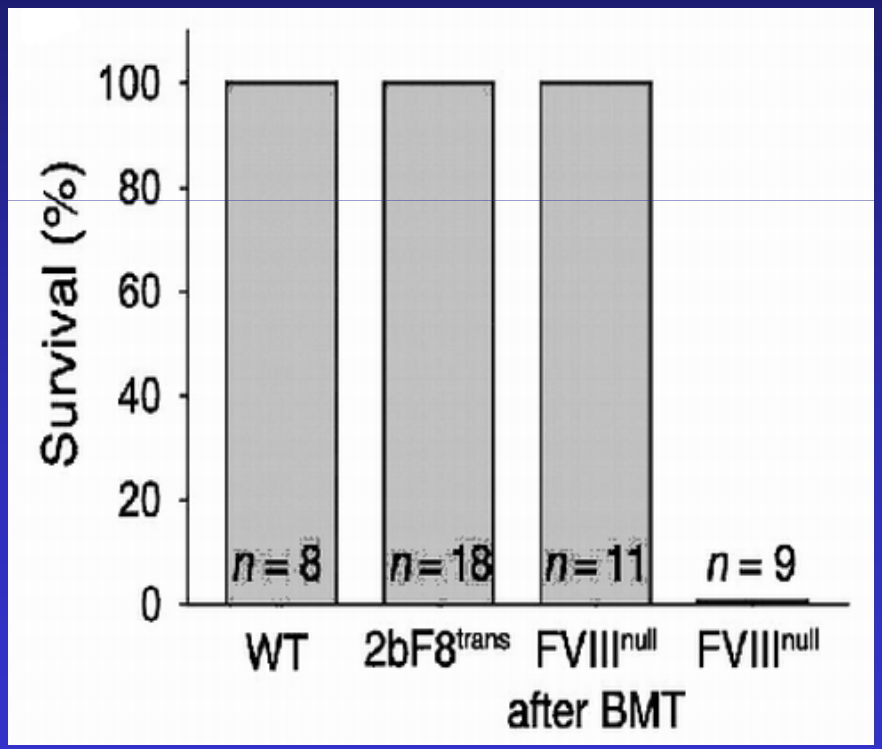

Method 1
DNA
Embryonic stem (ES) cells
Select for cells expressing desired gene
Inject transformed ES cells into inner cell mass
Blastocyst
Inner cell mass
Method 2
Pronuclei
Desired gene (with vector)
Fertilized egg
Implant in uterus
Implant in uterus
Foster mother
Test offspring for presence of gene
Mate heterozygous offspring to produce homozygous transgenic strain

Platelet-derived FVIII can function in hemostasis:

-Quantitative evaluation of FVIII:C levels in mouse plasma by chromogenic assay.

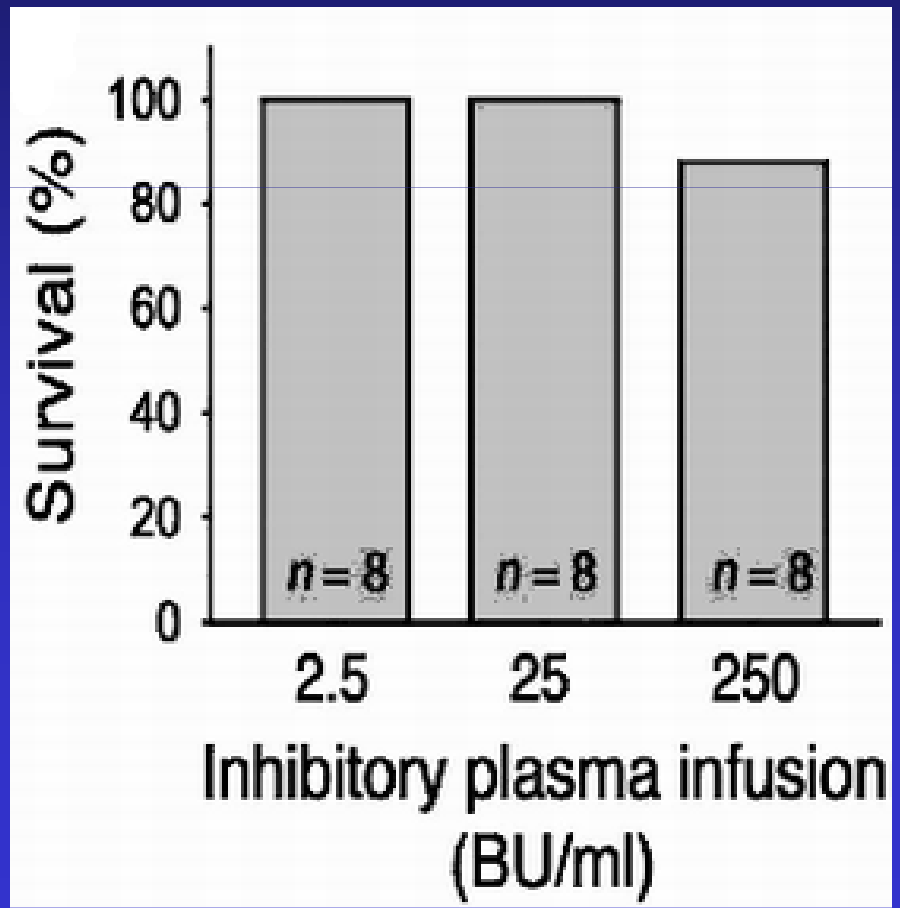


-Tail clip survival test assessing phenotypic correction of hemophilia A mice:



Platelet-derived FVIII can function in the presence of FVIII inhibitory antibodies

-Dose response to FVIII inhibitory Ab. infusion in 2bF8$_{trans}$ mice:



Fazit/Ausblick

- Hemmkörper sind eine häufige und schwerwiegende Komplikation
- Erfordern Eradikation wegen Prophylaxeoption
- Sehr hohe Kosten aber notwendig und sinnvoll, auch ökonomisch
- 80% Erfolg mit Bonn Protokoll
- „Salvage-Therapie (Rituximab, Immunapherese)
- Prophylaxe mit FEIBA/rFVIIa
- Zukunft mit neuen Therapieoptionen

Institute für Experimentelle Hamatologie und Transfusionsmedizin (IHT)
Universitätsklinikum Bonn

Vielen Dank !