

GTH-Arbeitsgruppe „Erworbene Hämophilie“

Bericht: 10.09.2010

Ziele

In der Therapie der erworbenen Hämophilie sind heutzutage Infektionen und andere Nebenwirkungen der Immunsuppression das vorherrschende Problem. Während in neueren Kohortenstudien nur noch wenige Patienten an Blutungen versterben, wird die Häufigkeit von Sepsis mit bis zu 33 % angegeben (1). Die Arbeitsgruppe hat sich zum Ziel gesetzt, Verbesserungen in der immunsuppressiven Therapie zu erreichen. Dies ist schwierig vor dem Hintergrund der großen Variabilität des Krankheitsbildes, seiner Seltenheit und der daraus resultierend eingeschränkten Erfahrung eines einzelnen Behandlers selbst an großen Zentren.

Fortschritte können deshalb nur durch Kooperation möglichst vieler Zentren gelingen. Wichtigstes Projekt der Arbeitsgruppe war deshalb die Erstellung eines Konsensprotokolls, dessen Ziel eine Verbesserung der immunsuppressiven Therapie darstellt und in einer prospektiven GTH-Registerstudie, GTH-AH 01/2010, untersucht wird.

Gegenwärtige Situation

Zur immunsuppressiven Therapie werden heutzutage vor allem drei Substanzen verwendet:

- Steroide
- Cyclophosphamid
- Rituximab

Keine der Substanzen ist explizit für die erworbene Hämophilie zugelassen. Die einzige prospektive Studie, durchgeführt an 31 Patienten, zeigte ein Ansprechen auf Steroide bei einem Drittel der Patienten nach drei Wochen (2). In der weiteren Behandlung der verbleibenden Patienten, entweder mit Steroiden allein, Cyclophosphamid allein oder Steroiden und Cyclophosphamid in Kombination, zeigte sich bei sehr kleiner Fallzahl keine klare Überlegenheit eines Konzepts. Dagegen ergab eine Metaanalyse publizierter Fälle, dass die Dauer bis zum Ansprechen auf die Therapie mit Steroiden und Cyclophosphamid in der Kombination deutlich kürzer ist als mit Steroiden allein (3). Rituximab zeigte ähnliche Ansprechraten wie Steroide, sowohl bei Patienten, die mit Steroiden vorbehandelt waren, als auch bei Patienten ohne vorherige Immunsuppression (4).

Die Empfehlung einer internationalen Expertengruppe lautet deshalb (5):

- in der Erstlinie: Steroid oder Steroid und Cyclophosphamid
- in der Zweitlinie (bei Kontraindikation gegen Steroide oder wenn nach 4-6 Wochen keine Remission erreicht wird): Rituximab

Rationale für die GTH-Registerstudie

Schwerwiegende Infektionen sind eine der wichtigsten Todesursache bei Patienten mit erworbener Hämophilie. Aus anderen klinischen Situationen ist bekannt, dass das Infektrisiko nicht nur mit der Intensität der Immunsuppression steigt, sondern vor allem mit der Dauer der Anwendung. Eine entscheidende Zielgröße in der Therapieoptimierung ist deshalb die Dauer bis zum Erreichen der Remission. Es sind bislang keine Faktoren etabliert, die die Dauer bis

zum Erreichen der Remission vorhersagen könnten. Am ehesten dazu geeignet ist eine prospektive Studie mit einem einheitlichen Therapieschema.

Eine stärkere Vereinheitlichung des therapeutischen Vorgehens und die prospektive Erfassung der Therapieergebnisse sind auch deshalb dringend erforderlich, da selbst große Zentren Erfahrung nur an wenigen Patienten sammeln können.

Die GTH-Arbeitsgruppe hat deshalb ein Konsensprotokoll entwickelt, das auf der internationalen Empfehlung beruht. Dabei wurde besonders auf Maßnahmen zur Reduktion der Toxizität Wert gelegt (Tabelle). Spezifische Empfehlungen für besondere Patientengruppen, z. B. mit Kontraindikationen gegen Cyclophosphamid, wurden ebenfalls eingearbeitet.

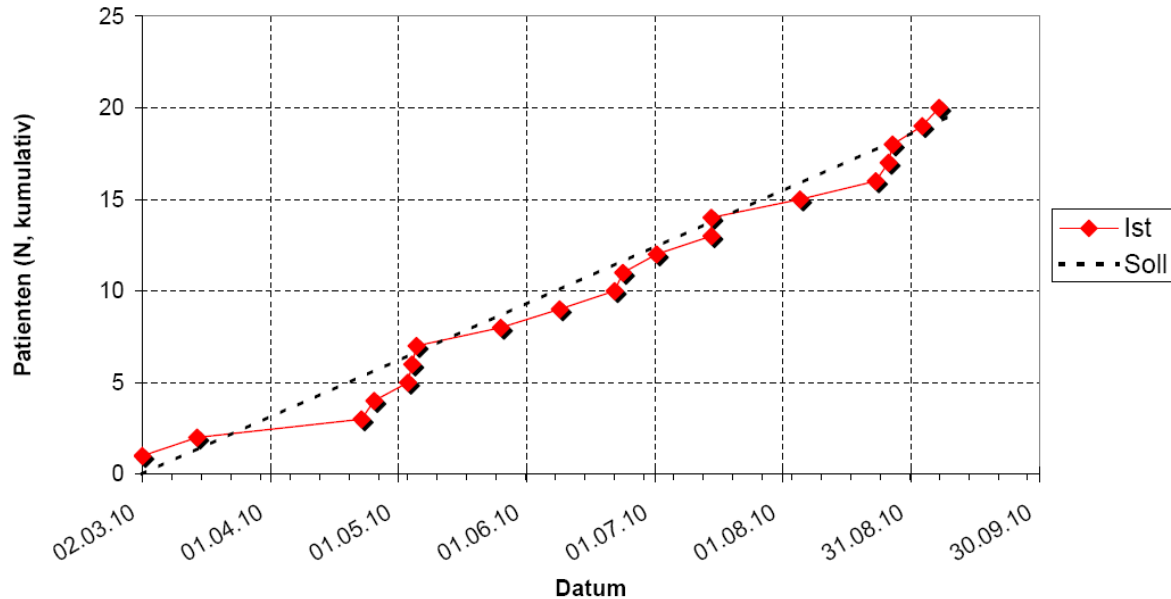
Tabelle: Maßnahmen zur Toxizitätsreduktion im GTH-AH 01/2010 Protokoll

Maßnahme	Begründung
Start mit einer alleinigen Steroidtherapie	Etwa ein Drittel der Patienten spricht innerhalb von 3 Wochen auf Steroide allein an. Diesen Patienten wird eine intensivere Immunsuppression erspart.
Eskalation mit Cyclophosphamid bzw. Rituximab (erst) nach 3 bzw. 6 Wochen	Die mediane Dauer bis zur Remission beträgt für Steroid allein wie für Steroid/Cyclophosphamid 4-8 Wochen. Eine frühere Eskalation erfolgt meist angesichts einer starken Blutungsneigung, ist aber derzeit wissenschaftlich nicht begründbar und vielleicht sogar gefährlich.
Klare Kriterien, wann auf eine Eskalation zu verzichten ist	Durch diese Kriterien wird Patienten eine unnötige Eskalation vermieden, besonders wenn eine Remission in absehbarer Zukunft wahrscheinlich ist.
Begrenzung der Therapiedauer für Cyclophosphamid	Insbesondere eine Langzeitexposition gegenüber Cyclophosphamid birgt das Risiko von Komplikationen.
Strukturiertes Ausschleichen der Therapie nach Erreichen einer Remission	Hierzu existieren keine Daten, weshalb die Reduktion oft sehr langsam erfolgt. Dies erhöht das Komplikationsrisiko.
Formulierung von Kontraindikationen und Kriterien für das Unterbrechen von Immunsuppressiva	Nicht alle Kontraindikationen, die in Fachinformationen formuliert werden, sind vor dem Hintergrund der erworbenen Hämophilie klinisch relevant. Ein Konsens fehlt bislang.
Empfehlungen zur Supportivtherapie	Fortschritte in der Supportivtherapie, wie sie z. B. in der Behandlung von Lymphomen und Leukämien gemacht wurden, werden noch nicht einheitlich für Patienten mit erworbener Hämophilie genutzt.

Aktueller Stand

Nach Erteilung des Leitethikvotums im Februar 2010 haben sich mittlerweile 15 Zentren für die Studie registriert, von denen 7 Zentren aktiviert wurden und Patienten rekrutieren. Der erste Patient wurde im März 2010 in Berlin am Vivantes-Klinikum Friedrichshain von Dr. Robert Klamroth rekrutiert. Seither wurden in 6 Monaten insgesamt 20 Patienten rekrutiert. Dies entspricht einem Viertel der geplanten 80 Patienten, für die eine Rekrutierungsdauer von 24 Monaten vorgesehen ist (Abbildung).

Rekrutierungsdiagramm
GTH-AH 01/2010



Von den 20 Patienten sind bislang 3 Patienten zwischen Tag 1 und Tag 15 verstorben; hierbei handelte es sich um Patienten im Alter zwischen 69 und 93 Jahren, deren Versterben vom behandelnden Arzt nicht auf Infektionen oder andere Folgen der immunsuppressiven Therapie zurückgeführt wurde. Schwerwiegende Infektionen wurden bislang bei nur einem Patienten berichtet (Pneumonie), der diese folgenlos überstanden hat. Von 11 Patienten, die bislang für mindestens 42 Tage beobachtet wurden, haben 10 (91 %) eine partielle oder komplette Remission erreicht, im Median nach 35 Tagen.

Ausblick

Die Öffnung weiterer Zentren ist vorgesehen. Mit dem Erreichen des Rekrutierungsziels von 80 Patienten wird im April 2012 gerechnet; einschließlich der vorgesehenen Nachbeobachtungszeit wird die Studie dann im April 2013 abgeschlossen und ausgewertet.

Plasmaproben wurden von bislang 11 der 14 Patienten zum Zeitpunkt des Starts der Therapie im Zentrallabor asserviert. Die zentrale Bestimmung der Inhibitorkinetik und Titerhöhe könnte, im Gegensatz zu früheren Versuchen ohne Zentrallabor, es erstmals ermöglichen, einen Prädiktor für die Dauer bis zum Erreichen einer Remission zu etablieren. Klinische Daten zu Demographie und Begleiterkrankung werden ebenfalls als mögliche prognostische Faktoren untersucht.

Referenzen

1. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007 Mar 1;109(5):1870-7.

2. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost* 1993 Nov 15;70(5):753-7.
3. Delgado J, Jimenez-Yuste V, Hernandez-Navarro F, et al. Acquired haemophilia: review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors. *Br J Haematol* 2003 Apr;121(1):21-35.
4. Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII. *Haematologica* 2007 Jan;92(1):66-71.
5. Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009 Apr;94(4):566-75.
6. Tiede A, Huth-Kühne A, Oldenburg J, et al. Immunosuppressive treatment for acquired haemophilia: current practice and future directions in Germany, Austria and Switzerland. *Ann Hematol* 2009 Apr;88(4):365-70.

Für die GTH-Arbeitsgruppe „Erworbene Hämophilie“:

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

Feodor-Lynen-Str. 5
30625 Hannover

Tel: (0511) 532 8488
Fax: (0511) 532 8351
Email: tiede.andreas@mh-hannover.de