

GTH-Arbeitsgruppe

Erworbene Hämophilie

Konsens zur immunsuppressiven Therapie der erworbenen Hämophilie

Datum: 29.12.2010



Inhalt

Inhalt	2
Definitionen	2
Komplette Remission (CR):	2
Partielle Remission (PR):	2
Indikation zur immunsuppressiven Therapie	2
Phase 1: Steroid (Woche 1 bis 3)	3
Phase 2: Steroid/Cyclophosphamid (Woche 4 bis 6)	4
Phase 3: Rituximab (Woche 7 bis 10)	5
Phase 4: Reduktion nach Erreichen einer partiellen Remission	6
Immunadsorption	7
Indikation:	7
Durchführung:	7
Supportivtherapie	7
Infektprophylaxe:	7
Labordiagnostik	8
Minimal empfohlene lokale Labordiagnostik	8

Definitionen

Komplette Remission (CR):

- Nicht nachweisbarer Anti-FVIII-Inhibitor im Bethesda-Test und
- FVIII:C >50 % (nach Beendigung jedweder Therapie mit Blutprodukten für >24 h) und
- keine aktive Blutung und
- Beendigung der immunsuppressiven Therapie mit Rituximab, Cyclophosphamid, Prednisolon (Reduktion auf <15 mg/d oder Äquivalent) und anderen sofern zutreffend

Partielle Remission (PR):

- FVIII:C >50 % (nach Beendigung jedweder Therapie mit Blutprodukten für >24 h) und
- keine aktive Blutung

Indikation zur immunsuppressiven Therapie

Prinzipiell sollte nach Diagnosestellung baldmöglichst die immunsuppressive Therapie begonnen werden, es sei denn, es liegen Kontraindikationen vor.

Phase 1: Steroid (Woche 1 bis 3)

Dauer:

- Tag 1 bis Tag 21

Medikation:

- <60 kg KG: Prednisolon 75 mg/d
- 60-100 kg KG: Prednisolon 100 mg/d
- >100 kg KG: Prednisolon 150 mg/d

- Dosis kann optional auf zwei Gaben pro Tag aufgeteilt werden

Kontraindikationen:

1. Schwere, antibiotisch nicht ausreichend kontrollierter Infekt
2. Große Operationswunden mit kritischer Wundheilung

Empfehlung (bei Kontraindikation 1.-2.): Verschiebung des Therapiestarts

3. Steroid-induzierte Psychose, die durch medikamentöse antipsychotische Therapie nicht kontrollierbar ist
4. Anderweitige, schwerwiegende Unverträglichkeit

Empfehlung (bei Kontraindikation 3.-4.): Rituximab (analog Phase 3, S. 5, aber ohne Steroid)

5. Patienten, die eine erworbene Hämophilie unter Steroiden (Prednisolon >15 mg/d oder Äquivalent) entwickelt haben

Empfehlung (bei Kontraindikation 5.): Rituximab (analog Phase 3, S. 5, mit Steroid)

Abbruch:

- Bei Erreichen einer PR (Definition S. 2, bei PR: Phase 4, S. 6)
- Bei Neuauftreten einer Kontraindikation wie oben bezeichnet (dann Unterbrechung der Therapie und Fortführung entsprechend der obigen Empfehlungen, so bald klinisch vertretbar)

Phase 2: Steroid/Cyclophosphamid (Woche 4 bis 6)

Dauer:

- Tag 22 bis Tag 42

Voraussetzung für Beginn:

- Keine Kontraindikationen (s. unten)
- Keine PR erreicht (Definition S. 2, falls PR: Phase 4, S. 6)
- Kein kontinuierlicher Anstieg des FVIII:C in den letzten 7 Tagen (dann zunächst abwarten, Beginn dieses Therapieabschnitts dann, wenn FVIII:C in den kommenden 7 Tagen nicht weiter steigt und keine PR erreicht wird)

Medikation:

- <60 kg KG: Prednisolon 75 mg/d und Cyclophosphamid 100 mg/d p.o.
- 60-100 kg KG: Prednisolon 100 mg/d und Cyclophosphamid 150 mg/d p.o.
- >100 kg KG: Prednisolon 150 mg/d und Cyclophosphamid 200 mg/d p.o.

- Dosis kann optional auf zwei Gaben pro Tag aufgeteilt werden
- Patienten, die nicht schlucken können: Steroide und Cyclophosphamid in gleicher Dosis i.v.

Kontraindikationen (Prednisolon): wie Phase 1

Kontraindikationen (Cyclophosphamid):

1. Leukopenie <2000 / μ l oder Neutropenie <1000 / μ l
2. Schwangerschaft und Stillzeit
3. Junge Patienten mit bestehendem Kinderwunsch, die nach ausführlicher Aufklärung und Abwägung der Risiken einer Therapie mit Cyclophosphamid nicht zustimmen
4. Schwerer, antibiotisch nicht ausreichend kontrollierter Infekt
5. Unverträglichkeit

Empfehlung: Rituximab, so bald klinisch vertretbar (analog Phase 3 , S. 5, mit Steroid, sofern keine Kontraindikationen gegen Steroid)

Abbruch:

- Bei Erreichen einer PR (Definition S. 2, bei PR: Phase 4, S. 6)

Unterbrechung wegen Leukopenie oder Neutropenie:

- Therapiepause bei Leukopenie (<2000 / μ l) oder Neutropenie (<1000 / μ l)
- Bei schwerer Neutropenie (<500 / μ l) Antibiotika-Prophylaxe und G-CSF erwägen (s. Supportivtherapie)
- Wiederbeginn 2-3 Tage nach Erreichen normaler Leukozyten- und Neutrophilenzahl
- Bemerkung: eine Lymphopenie ist Teil der Wirkung und sollte nicht zu einer Unterbrechung führen

Phase 3: Rituximab (Woche 7 bis 10)

Dauer:

- Woche 7 bis 10

Voraussetzung für Beginn:

- Keine Kontraindikationen (s. unten)
- Keine PR erreicht (Definition S. 2, bei PR: Phase 4, S. 6)
- Kein kontinuierlicher Anstieg des FVIII:C in den letzten 7 Tagen (dann zunächst abwarten, Beginn dieses Therapieabschnitts dann, wenn FVIII:C in den kommenden 7 Tagen nicht weiter steigt und keine PR erreicht wird)
- **Diese Kriterien sollten vor jeder Gabe neu geprüft werden!**

Medikation:

Prednisolon:

- <60 kg KG: Prednisolon 75 mg/d p.o.
- 60-100 kg KG: Prednisolon 100 mg/d p.o.
- >100 kg KG: Prednisolon 150 mg/d p.o.

- Dosis kann optional auf zwei Gaben pro Tag aufgeteilt werden

Rituximab:

- 375 mg/m² Körperoberfläche (nach DuBois, ohne Begrenzung) i.v. an **Tag 43** (Woche 7), **Tag 50** (Woche 8), **Tag 57** (Woche 9) und **Tag 64** (Woche 10)

Kontraindikationen (Prednisolon): wie Phase 1

Kontraindikationen (Rituximab):

1. Schwere, antibiotisch nicht ausreichend kontrollierter Infekt

Empfehlung: Therapiestart bzw. -fortführung, so bald klinisch vertretbar

2. Unverträglichkeit

Empfehlung: Individuelle Therapie

Abbruch:

- Bei Erreichen einer PR (Definition S. 2, bei PR: Phase 4, S. 6)
- Bemerkung: vor jeder Gabe von Rituximab sollte geprüft werden, ob die Voraussetzungen (s. oben) aktuell vorliegen. Ggf. wird die Gabe verschoben.

Phase 4: Reduktion nach Erreichen einer partiellen Remission

Voraussetzung für Beginn:

- PR erreicht (Definition S. 2)

Reduktionsschema:

- Cyclophosphamid absetzen
- Keine weitere Gabe von Rituximab (falls zutreffend)
- Prednisolon ausschleichen (für alle Körpergewichtsklassen):
 - Woche 1: 50 mg/d
 - Woche 2: 25 mg/d
 - Woche 3: 20 mg/d
 - Woche 4: 15 mg/d
 - Woche 5: 10 mg/d
 - Woche 6: 3 Tage 7,5 mg/d, dann 2Tage 5 mg/d, dann Stopp

Ausschleichen der Dosierung in Woche 5-6 kann bei Zeichen einer Nebenniereninsuffizienz verlängert werden

Unterbrechung:

Wenn FVIII:C während der Reduktion auf <50 % fällt:

- Gabe der letzten effektiven Dosis bis FVIII:C 3 Tage stabil >50 %, mindestens aber eine Woche
- Dann Fortsetzung des Reduktionsschemas

Immunadsorption

Indikation:

- Patienten mit bedrohlichen Blutungen, bei Blutungen nach chirurgischen Eingriffen oder vor dringend notwendigen chirurgischen Eingriffen

Durchführung:

- Immunadsorption an anti-human Immunglobulin Adsorptionssäulen
- 2,5 bis 3 Plasmavolumen pro Tag für mindestens 5 Tage pro Woche
- Substitution von Immunglobulinen 0,3 g/kg KG an den Immunadsorptions-freien Tagen
- Immunsuppressive Therapie analog des Standardtherapie (Phasen 1-4 wie oben)

Supportivtherapie

Infektprophylaxe:

Soorprophylaxe bei Patienten, die Steroide erhalten:

- Topisches Amphotericin B (z. B. AmphoMoronal, 6x tgl. 2 Pipetten oral)

Prophylaxe gegen Pneumocystis-Pneumonie bei Patienten für bis zu 6 Monate nach Rituximab:

- Co-trimoxazol 960 mg 2x tgl. p.o. an zwei Tagen in der Woche oder 960 mg 1x tgl. an drei Tagen der Woche) erhalten.

Bei Patienten mit einer Neutropenie <500 / μ l:

- G-CSF erwägen
- Bei zu erwartender Neutropeniedauer >5 Tage zusätzlich selektive Darmdekontamination, z. B. Levofloxacin 500 mg p.o. 1x tgl. bis zu Regeneration.

Labordiagnostik

Minimal empfohlene lokale Labordiagnostik

Faktor VIII (FVIII:C):

- Bei Erstdiagnose
- Während der Therapie Phase 1 bis 3 mindestens 1x wöchentlich, je nach klinischem Verlauf auch häufiger
- Während Immunadsorption 1x täglich
- Nach Erreichen einer PR mindestens 1x wöchentlich, nach Erreichen einer CR anfangs monatlich (für 3 Monate), dann vierteljährlich (für 1 Jahr), dann halbjährlich.
- Bei Therapie mit Bypassprodukten sollte ein FVIII:C Test mit chromogenem Substrat verwendet werden, da APTT-basierte Tests falsch zu hohe Werte bestimmen

Faktor VIII Inhibitor (Bethesda-Test):

- Mindestens 1x bei Erstdiagnose
- Es sollte die Nijmegen-Modifikation angewendet werden

Andere Tests:

Bei Erstdiagnose sollten ein Antiphospholipid-Antikörpersyndrom und ein angeborenes oder erworbenes von Willebrand-Syndrom ausgeschlossen werden