

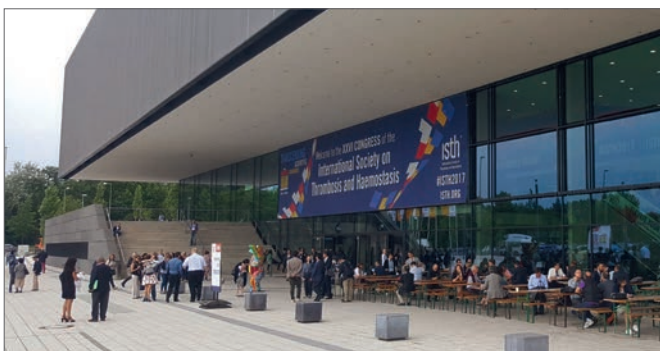
LABOR IM DIALOG

September 2017

Anfang Juli fand in Berlin - zum ersten Male im deutschsprachigen Raum - der Kongreß der ISTH, der „International Society on Thrombosis and Haemostasis“ statt, zu dem alle zwei Jahre „Gerinner“ aus aller Welt zusammenströmen. Mit mehr als 9000 Teilnehmern aus 90 Ländern gilt Berlin als die bis heute größte Konferenz zu Thrombose und Hämostase. Während vergangener Kongresse wurde über die Einführung der neuen direkten Antikoagulanzen (DOAKs) wie Rivaroxaban (Xarelto®), Dabigatran (Pradaxa®), Apixaban (Eliquis®), etc. diskutiert. Nach Zulassung dieser Substanzen erheben nationale und internationale Register große Datenmengen, die Erfahrungen aus der „real world“ dokumentieren. Antikoagulation war in Berlin nicht mehr das beherrschende Thema. Die Behandlung der Hämophilie macht nach Dekaden der Stagnation enorme Fortschritte. Ein Referent ging sogar soweit, von der Heilung der Hämophilie bis zum Jahre 2025 zu sprechen. Diese Ausgabe des „Labor im Dialog“ thematisiert beispielhaft beides, neue klinische Erkenntnisse nach Zulassung der neuen Antikoagulanzen sowie die neuen Möglichkeiten der Hämophilie-Behandlung.

Unter DOAKs weniger Fälle mit postthrombotischen Syndrom (PTS)?

Das PTS ist eine häufige Komplikation einer tiefen Beinvenenthrombose und kommt in 20% bis 50% der Fälle vor, das sich durch Schwere- oder Spannungsgefühl im Bein, Schwellung und Schmerzen bemerkbar macht. Durch Ablagerung von Eisenpigment färbt sich die Haut braun. Die oberen Hautschichten werden mit arteriellem Blut unterversorgt, so dass sich am Ende Ulcera cruris bilden. Eine suboptimale Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten, d.h. eine INR unter 2,0, ist nicht selten und kann zur Entwicklung eines PTS beitragen. Die pharmakologische Wirkung von DOAKs ist dagegen vorhersehbar, was die Inzidenz des PTS senken müsste.



Coleman und Bunz zeigten eine retrospektive Studie, die auf Daten des öffentlichen Gesundheitswesens einer US-Region zurückgreift (1). 10463 Patienten wurde Rivaroxaban verschrieben, 26494 Warfarin und über 16+9 Monate beobachtet. Unter Rivaroxaban hatten Patienten ein um 23% - gegenüber Warfarin - reduziertes Risiko, ein PTS zu entwickeln (Odds Ratio (OR) 0,77, 95% Konfidenzintervall (KI) 0,70-0,84). Das entsprach 1,04 weniger Ereignisse bezogen auf 100 Personennjahre. Es profitierten alle Patienten, unabhängig von Alter, Indikation (Lungenembolie oder tiefe Beinvenenthrombose) oder Geschlecht. Die Ergebnisse bestätigten eine post-hoc-Studie der EINSTEIN-DVT-Studie.

Forscher an der Universität Oslo präsentierten eine prospektive Beobachtungsstudie (2). Ab 2013 wurde in Norwegen die antithrombotische Behandlung mit Enoxaparin und Vitamin-K-Antagonisten durch die Antikoagulation mit DOAKs ersetzt. Eingeschlossen wurden unter Warfarin 148 Patienten, unter Rivaroxaban 161 Patienten, die über (median) 27 bzw. 22 Monate verfolgt wurden. In beiden Kollektiven wurde über (median) 6 Monate antikoaguliert. Die (adjustierte) OR betrug 0,5 (95% KI 0,3-0,9) zugunsten von Rivaroxaban. Das entspricht einer 14%-Reduktion. Die Lebensqualität verbesserte sich gegenüber Warfarin signifikant.

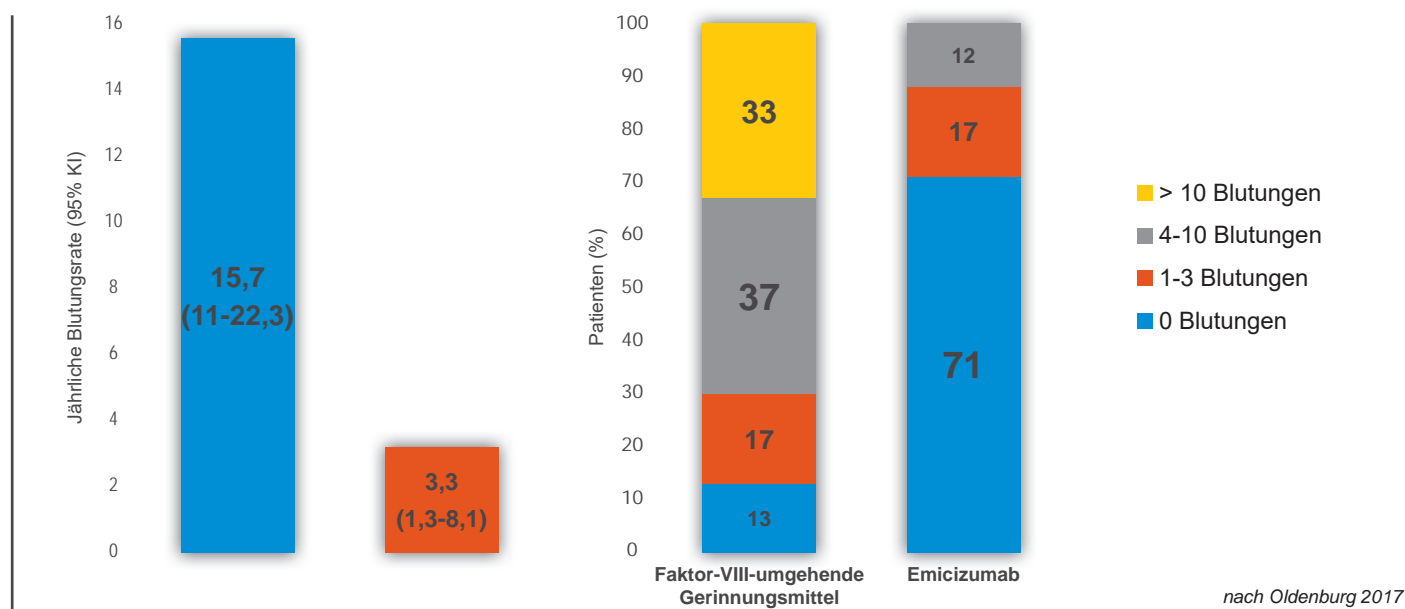
Durchbruch in der Hämophilie-Behandlung

Vier Behandlungsstrategien werden derzeit verfolgt, um die Gerinnungsfähigkeit bei Patienten mit Hämophilie A (bzw. B) wiederherzustellen:

1. Antikörper gegen Tissue factor pathway inhibitor (Concizumab)
2. RNAi zur Blockade der Expression von Antithrombin (Fitusiran)
3. Gentherapie und
4. alternative Wege der Faktor IXa-Faktor X-Interaktion (Emicizumab)

Emicizumab ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, entwickelt von Chugai und Roche, der die Wirkung von aktiviertem Faktor VIII ersetzt durch Bindung von Faktor IXa und X. Diese Faktoren werden durch den Antikörper so zusammengeführt, dass Faktor IXa Faktor X und damit die gemeinsame Endstrecke der plasmatischen Gerinnung aktivieren kann.

Intraindividuellem Vergleich



HAVEN 1 (Phase 3, open-label, multicenter, randomisierte Studie) adressierte Erwachsene mit angeborener Hämophilie A und einem Hemmkörper gegen Faktor VIII (3). Es handelte sich also durchweg um Patienten, die allein mit der Gabe von Faktor-VIII-Konzentraten nicht mehr behandelt werden können, da der Hemmkörper die Wirkung von zugegebenen Faktor VIII sofort neutralisieren würde.

HAVEN 1 untersuchte 109 Patienten, entweder nach episodischer oder prophylaktischer Gabe von Faktor-VIII-umgehenden, gerinnungsaktiven Medikamenten. 3mg Efficzumab/kg/Woche wurde für 4 Wochen, danach für >20 Wochen 1,5 mg/kg/Woche verabreicht. Der Antikörper wird nur einmal pro Woche s.c. injiziert! Die (auf ein Jahr bezogene) Blutungsrate reduzierte sich bei Patienten mit vormalig episodischer Behandlung um 87%, von 23,3 bei Patienten des Kontrollarms auf 2,9 unter Efficzumab. 62,9% der mit dem Antikörper Therapierten hatten in der ganzen Zeit überhaupt keine Blutung mehr! Die Zahl der Einblutungen in Gelenke oder in target joints (bevorzugt einblutendes Gelenk) sank um 89% bzw. 95%! Bei dauerhaft prophylaktisch Behandelten sank die (auf das Jahr bezogene) Blutungsrate um 79%, 70,8% der mit Efficzumab Behandelten wiesen „Zero bleeds“ auf (siehe Abbildung). Unter Therapie verbesserte sich die Lebensqualität, gemessen anhand von Scores (Haem-A QoL und EQ-5D-5L), erheblich.

Wie steht es gegenüber der erstaunlichen Effektivität um die Sicherheit der Behandlung? 198 Mal kam es zu unerwünschten Nebenwirkungen, 9 waren besonders schwerwiegend, dabei 3 mit thrombotischer Mikroangiopathie und 2 mit Thrombosen. Diese fünf Episoden werden in einem Zusammenhang mit der Hochdosisgabe von aktiviertem Prothrombinkomplex gebracht, der über mehr als 24 Stunden zur Therapie von Durchbruch-Blutungen unter Efficzumab eingesetzt wurde. Die Akkumulation von aktivierten und nicht-aktivierten Faktoren II, VII, IX und X in diesem Präparat scheint die überschießende Gerinnungsaktivierung hervorgerufen zu haben. Keine thrombotischen Ereignisse wurden beobachtet, wenn Efficzumab alleine gegeben oder Blutungen mit rekombinantem Faktor VIIa gestillt

wurden. Sieht man von einem Todesfall ab, der nicht direkt auf die Efficzumab-Behandlung zurückgeführt wurde, so konnten vier Fälle mit symptomatischer Therapie oder Plasmapherese behandelt werden. Zwei von vier Patienten nahmen die Therapie mit Efficzumab wieder auf.

HAVEN 2 ist eine laufende Studie, die die Wirkung von Efficzumab bei Kindern mit Hämophilie A und Hemmkörper gegen Faktor VIII untersucht. Vorgestellt wurden Daten von 19 Studienpatienten, die über einen Zeitraum von 7 bis 14 Wochen beobachtet wurden. 62 Patienten werden insgesamt eingeschlossen. Unter Therapie mit dem Antikörper blutete es nicht mehr in Gelenke oder target joints ein. Schwere thrombotische Ereignisse traten nicht auf. Eltern und Kinder berichteten begeistert, dass sich der ganze Tagesablauf nicht mehr nur um die Erkrankung dreht. Unter Efficzumab haben sie erst gelernt, wie sich eine „normale“ Blutgerinnung „anfühlt“, dass blaue Flecken nach intensivem Spiel keine schwere Einblutung bedeuten müssen.

Doch vielleicht markiert Efficzumab nur den Übergang zu einer vollständigen Heilung der Hämophilie. In einer Pilotstudie wurde 15 Männern mit schwerer Hämophilie A über einen viralen Vektor das Gen zur Faktor-VIII-Bildung übertragen (4). Dabei wurden Faktor-VIII-Spiegel von 50% bis 150%, wie beim Gesunden, erreicht. Die Spiegel blieben über ein Jahr konstant. Es traten keine Blutungen mehr auf, Faktor VIII musste nicht substituiert werden. Die Behandlung wurde gut toleriert, Hemmkörper wurden nicht beobachtet. 2025 scheint kein unrealistisches Datum zu sein.

Literatur:

1. Coleman, Bunz: Post-thrombotic syndrome in patients treated with Rivaroxaban or Warfarin for venous thromboembolism. ISTH 2017, 11.Juli.
2. Utne et al. Rivaroxaban reduces the rate of post-thrombotic syndrome after DVT – a cross-sectional study comparing rivaroxaban with warfarin. ISTH 2017, 12.Juli.
3. Oldenburg et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics (PK) of Efficzumab (ACE910) prophylaxis (Px) in persons with hemophilia A with inhibitors (PsHAWI): Randomized, multicenter, open-label, phase 3 study (HAVEN1). ISTH 2017, 10.Juli und NJEM 10.Juli.
4. Pasi et al. Interim results from a phase 1/2 AAV5-FVIII gene transfer in patients with severe hemophilia. ISTH 2017, 11. Juli.