

Erworbene Hemmkörper Hämophilie bei malignen Tumoren

J. Koscielny¹, H. Kieseewetter¹

¹ *Institut für Transfusionmedizin, Charité, Campus Mitte, Humboldt-Universität, Berlin*

Derzeit werden ca. 15 Mio Blutkomponenten (EK: Erythrozytenkonzentrate, FFP: "fresh frozen plasma", TK: Thrombozytenkonzentrate) pro Jahr in Deutschland angewandt (1). Dies bedeutet weltweit den derzeit höchsten Pro-Kopf-Verbrauch an Blutkomponenten.

Häufig sind refraktäre Blutungskomplikationen die Auslöser von Massivtransfusionen. Die Ursachen refraktärer Blutungskomplikationen sind vielfältig und u.a. auch in einer komplexen Veränderung der Hämostase zu finden: nicht entdeckte Hämostasestörungen (z.B. das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom, die häufigste hämorrhagische Diathese mit einer Prävalenz von 1:100), erworbene Hämostasestörungen, Hyperfibrinolyse (gesteigertes Auflösen von frisch gebildeten Fibringerinnseln), Hämodilutionseffekte (Plasmaexpander in großer Menge), Massivtransfusion, Hypothermie oder eine Azidose mit Hypocalciämie bzw. eine Kombination aus diesen Ursachen.

Insbesondere die erworbene Hämostasestörung in Form einer spontanen Hemmkörper-Hämophilie, bei Patienten mit bösartigen Tumoren stellt eine besonders schwerwiegende klinische Situation dar (2 - 6).

Hierbei können unterschiedlichste Tumoren, aber auch andere Erkrankungen, der Auslöser einer Autoantikörperbildung gegen den endogenen Faktor VIII, und/oder Faktor IX und/oder von-Willebrand-Faktor (vWF), sein (Tab. 1). Insbesondere bösartige Tumoren der Lunge, der Prostata oder auch im Kopf-Halsbereich sind sehr häufig mit erworbenen Hemmkörpern assoziiert (2 – 6).

Es handelt sich in der Regel um Auto-Antikörper (Tab. 2), die mit den Gerinnungsfaktoren interagieren und diese funktionell neutralisieren. Diese Auto-Antikörper entwickeln häufig erst verzögert ihre vollständige Wirkung (Progressiv-Hemmkörper) und können dadurch große Schwierigkeiten in der Akuttherapie der Blutstillung bereiten. Die Bildung dieser Autoantikörper ist möglicherweise eine Autoimmunreaktion gegen den Tumor aufgrund der Ähnlichkeit zwischen Tumorantigenen und dem Hemmkörper gegen Faktor VIII.

Anamnestisch besteht in der Regel bei den Malignom-Patienten kein Hinweis auf eine vorbestehende Blutungsneigung. Der Altersgipfel liegt meist jenseits der 60 Jahre, aber auch jüngere Malignom-Patienten und -Patientinnen können spontan eine Hemmkörper-Hämophilie entwickeln (2).

Diagnostisch findet sich immer der Hinweis auf eine unklare aPTT-Verlängerung (Globaltest der Hämostase) bei schwerwiegenden Blutungen der Malignom-Patienten. Diese ist durch eine weitere Labordiagnostik (Plasmatausch-Test und ggf. Quantifizierung des Hemmkörper-Titers durch den Bethesda-Test). Bei dem Plasmatausch-Test (in-vitro-Röhrchen-Test) wird zum Patientenplasma Normalplasma eines Gesunden hinzugegeben. Kommt es zur Verkürzung und Normalisierung der aPTT, liegt ein Faktorenmangel vor. Bei einer weiterhin verlängerten aPTT muß ein Hemmkörper (Inhibitor) vorliegen, dessen Aktivität quantifiziert werden muß.

Die Diagnose einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie wird häufig sehr spät oder gar nicht gestellt. Obgleich das Auftreten einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie eher selten ist, ist die Inzidenz deutlich höher als 1 : 100.000 einzuschätzen (2-6).

Bei schwerwiegenden Blutungen unklarer Genese bei einem Malignom-Patienten ist die erworbene Hemmkörper-Hämophilie immer differentialdiagnostisch einzuschließen. Dies bedeutet bei frühzeitiger Diagnosestellung einer erworbenen Hemmkörper-Hämophilie für den Patienten eine deutlich günstigere Prognose.

Denn das Letalitätsrisiko ist sehr hoch, bis zu 22%, selbst bei rechtzeitiger Diagnose und Therapie (2). Die Blutungen sind sehr variabel in der Manifestation und Lokalisation (Abb. 1, Tab. 2).

Medikamentöse Optionen bei einer akuten Blutung einer erworbenen Hemmkörper Hämophilie können sein: rFVIIa, aPCC (aktivierter Prothrombinkomplex), porziner Faktor VIII (pFVIII), humaner Faktor VIII (hFVIII). Diese hämostaseologisch wirksame Therapieoption muss in unterschiedlichen Bereichen des Hämostasesystems als "Bypass" ohne die durch die Hemmkörper neutralisierten (blockierten) Faktoren ansetzen können.

Aufgrund seiner zahlreichen Aktivierungsmechanismen in der Hämostase stellt der rekombinante aktivierte Faktor VII (rFVIIa) eine klinisch sehr erfolgsversprechende Therapieoption dar. Die Hämostase wird durch rFVIIa nur am Ort der Gewebsverletzung, wo TF (tissue factor)-exprimierende Zellen vorhanden sind, in Gang gesetzt. Die durch das initial gebildete Thrombin aktivierten Thrombozyten bleiben ebenfalls lokal gebunden, so dass die rFVIIa-induzierte Thrombinbildung an den Thrombozytenoberflächen ebenfalls auf den Verletzungsbereich beschränkt bleibt; dadurch wird eine systemische Ausweitung der Hämostaseaktivierung verhindert. Das entstehende Thrombin reicht im Normalfall aus, um genügend große Mengen an Fibrin zu bilden, die zu einem stabilen Blutgerinnsel führen.

Dass dieses Wirkprinzip auch klinisch erfolgreich einsetzbar ist, zeigen weltweite Untersuchungen und Kasuistiken bei Malignom-Patienten mit erworbener Hemmkörper

Hämophilie und refraktären Blutungskomplikationen. Besonders erfolgversprechend erscheint der Einsatz von rFVIIa (7), wenn dieser als Medikament der ersten Wahl erfolgt. Selbst bei Traumapatienten und Patienten mit perioperativen refraktären Blutungskomplikationen wird dieses Wirkprinzip des rFVIIa immer mehr genutzt (8). Eine Blutstillung ist bereits 10 bis 15 Minuten nach erfolgter Applikation von rFVIIa zu beobachten.

Die Gefahr der erneuten Boosterung der Hemmkörper (anamnestische Response) nach erfolgreicher Erstbehandlung besteht nicht für den rFVIIa, aber für alle anderen Faktorenkonzentrate (aPCC, PCC, hFVIII, pFVIII). Die Anwendung von pFVIII kann sowohl einen humanen als auch einen porzinen Hemmkörper boostern. Dies bedeutet eine deutliche Erhöhung der Therapiekosten und eine weitere Verschlechterung der Patientenprognose. Desweiteren besteht bei der Anwendung von rFVIIa kein Risiko bzgl. einer Virustransmission, z.B. Hepatitis-Viren, da der rFVIIa rekombinant hergestellt wird, Die Dosierungen von rFVIIa orientieren sich an den mittleren Dosierungen der akuten Hemmkörperblutung, z.B. 90-120 µg / kg KG als Bolusgabe. Eine eindeutige Standarddosisempfehlung bleibt derzeit noch offen. Allerdings sind mehrere Dosierungen erfolgreich angewandt worden, selbst in der Heimselbstbehandlung.

Trotz des hohen Einzeldosispreises von rFVIIa (ca. 3000 - 4000 € pro korpergewichtsadaptiertem Bolus) liegen die Gesamtkosten für die Therapie einer Akutblutung aufgrund der sehr guten klinischen Wirksamkeit zu meist deutlich niedriger als beim aPCC (aktivierter Prothrombinkomplex). rFVIIa und aPCC sind im Vergleich zu den Behandlungskosten und in der klinischen Wirksamkeit für die Therapie einer Akutblutung deutlich günstiger als PCC (Prothrombinkomplex) oder humane bzw. porzine Faktor-VIII-Konzentrate. Desmopressin (DDAVP) ist lediglich eine erweiterte Alternative bei Hemmkörpern mit niedrigen Titern anzusehen.

Auch die sehr gute Verträglichkeit mit einer äußerst geringen Nebenwirkungsrate (0.036%) bezüglich thromboembolischer bzw. weiterer schwerwiegender Komplikationen, weltweit bei derzeit über 250.000 Applikationen, lassen einen Einsatz von rFVIIa als sehr sicher erscheinen (7 – 9). Dieses Nebenwirkungsrisiko ist beim Einsatz von aPCC (aktivierter Prothrombinkomplex) höher einzustufen. Dadurch existiert eine Tageshöchstmengenbegrenzung für aPCC in der Anwendung.

Nach erfolgreicher Therapie der akuten Blutung einer erworbenen Hemmkörper Hämophilie beginnt der zweite Schritt eines dualen Therapiekonzeptes: die Elimination des Hemmkörpers (10 – 12). Auch hier existieren unterschiedliche Ansätze zur Elimination

(Tab. 4). Am erfolgsversprechendsten zur schnellen Elimination der Hemmkörper gilt derzeit die Immunadsorption („Blutwäsche“) mit Ig-Therasorbsäulen, die spezifisch die Hemmkörper dauerhaft eliminieren können. Hierbei sind mehrere Anwendungen in der Regel über 2—3 Wochen notwendig.

Immunsuppressive Therapien sind bezüglich Ihrer Nebenwirkungen gerade bei Malignompatienten kritisch zu sehen, aber im Einzelfall immer als Alternative zu prüfen.

Basis jeder Hemmkörperelimination muss immer die (kurative) onkologische Therapie des Tumorleidens, dem Auslöser der Hemmkörperausbildung, sein.

Zusammenfassung

Die erworbene Hemmkörper (Autoantikörper)-Hämophilie bei Malignom-Patienten ist zwar ein seltenere Blutungsursache, aber häufig spät oder gar nicht diagnostiziert. Sie ist potentiell lebensgefährlich bei Mortalitätsraten bis 22 %. Rasches interdisziplinäres Handeln (Arzt und Apotheker) und Kompetenz bezüglich der Diagnostik und der Therapie sollten nach Rücksprache mit Hämophiliezentren erfolgen. Die Therapie beruht immer auf einer dualen Strategie bezüglich der Beherrschung der akuten Blutung und der mittel-, langfristigen Hemmkörper (Inhibitor)-Elimination.

Als Medikament der ersten Wahl bei der akuten Blutung einer (erworbenen) Hemmkörper-Hämophilie hat der rFVIIa (rekombinierter aktivierter Faktor) die größte Bedeutung gewonnen.

Literatur:

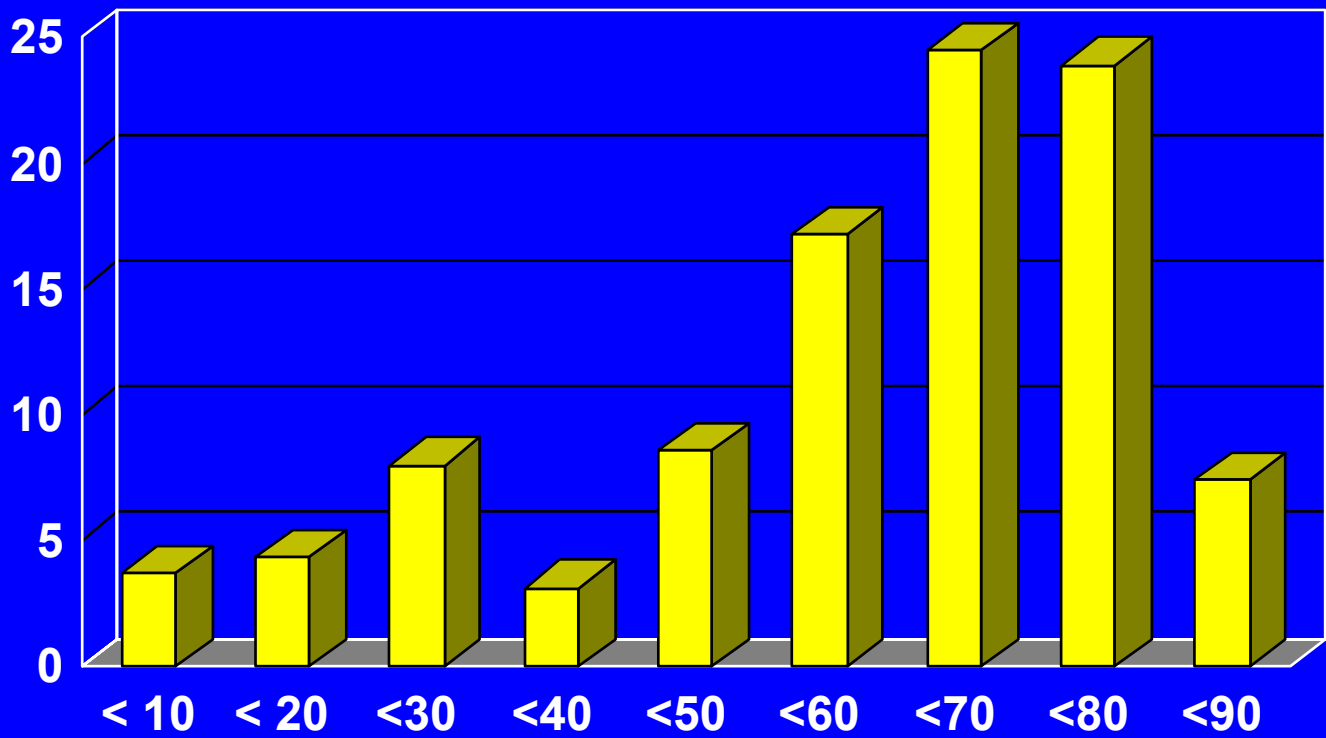
1. Mitteilungen des BDT (Berufsverband der Transfusionsmediziner), 10/2002
2. Green D, Lechner K, A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost* 1981;45:200–203.
3. Hutlin MB: Acquired inhibitors in malignant and non-malignant disease states. *Am J Med* 1991; 91(suppl 5A):9S–13S.
4. Moccia F, Tognoni E, Boccaccio. Acquired factor VIII inhibitor associated with prostatic cancer: successful treatment with steroid and immunosuppressive therapy. *P Ann Ital Med Int* 2000 Apr-Jun;15(2):172-6.
5. Lionnet F, Pulik M, Genet P, Lucas G, Sollet JP. Acquired factor VIII inhibitor associated with a prostatic cancer: simultaneous occurrence and healing. *Thromb Haemost* 1995 Feb;73(2):327-8.
6. Shwaiki A, Lara L, Ahmed F, Crock R, Rutecki GW, Whittier FC. Acquired inhibitor to factor VIII in small cell lung cancer: a case report and review of the literature. *Ann Hematol* 2001 Feb;80(2):124-6
7. Hay et al. (1997) *Thromb Haemost* 78: 1463-1467
8. Martinowitz U. *J Trauma* 2001 Sep;51(3):431-8
9. Sallah S: Inhibitors to clotting factors. *Ann Hematol* 1997;75:1–7.
10. Ehrlich HJ, Henzl MJ, Gomperts ED. Safety of factor VIII inhibitor bypass activity (FEIBA(R)): 10-year compilation of thrombotic adverse events. *Haemophilia* 2002 Mar;8(2):83-90.
11. Brox AG, Laryea H, Pelletier M: Successful treatment of acquired factor VIII inhibitors with cyclosporin. *Am J Hematol* 1998;57:87–88
12. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, Michelis MA, Zeller JA, Peerschke EI, Weksler BB, Schechter GP. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood* 2002 Nov 1;100(9):3426-8

Abb 1: Großflächige Hämatombildung (li.),
Intraabdominelle Einblutung (re)



Abb 2: Altersverteilung bei Patienten mit spontan erworbenen Hemmkörpern gegen FVIII (n = 163) (Green et al. 1981)

Prozentuale Häufigkeit (%)



Alter (Jahre)

Tabelle 1: Assoziierte Erkrankungen mit erworbener Hemmkörper-Hämophilie

● Idiopathisch	46 – 55 %
● Autoimmunerkrankungen	17 – 18 %
● Maligne Tumoren	7 – 12 %
● Schwangerschaft	7 – 11 %
● Arzneimittel (z. B. Penicillin)	3 – 6 %
● Hauterkrankungen	3 – 6 %
● Sonstige Erkrankungen	? – 8 %

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Auto- und Allo-Antikörper
z.B. gegen Faktor VIII

	Autoantikörper (z.B. Malignom- Patient)	Alloantikörper (Hämophilie-Patient)
Blutungs- manifestation (häufigste)	Weichteilhämatom, Muskel-, GI-Blutung, Urogenitalblutung	Gelenk- oder Muskelblutung
Lokalisation	verschiedene	oft nur 1 („target point“)
Inhibitor-Kinetik	Typ 2	Typ 1
Faktor VIII- Restaktivität	meistens messbare F.VIII-Aktivität: 3-15%	normalerweise <u>keine</u> messbare F.VIII-Aktivität

Tabelle 3: Therapieoptionen bei akuter Blutung einer Hemmkörper-Hämophilie

- rFVIIa (rekombinierter aktivierter Faktor) NOVO SEVEN®
- aPCC (aktivierter Prothrombinkomplex) FEIBA®
/ PCC (Prothrombinkomplex) z.B. BERIPLEX®,
PPSB-KONZENTRAT S-TIM IMMUNO®, PROTHROMBINKOMPLEX BAWÜ®
- hochdosierter humaner Faktor VIII (plasmatisch oder rekombinant)
z.B. BERIATE®, HAEMATE®, HAEMOCTIN®, HAEMOFIL M®
oder z.B. KOGENATE®, RECOMBINATE®, REFACTO®
- porziner Faktor VIII (kein Präparat in Dtl. gelistet)
- Immunadsorption, Ig-Therasorb®
- Sonstige, z. B. DDAVP (Desmopressin) MINIRIN®, OCTOSTIM®

Tabelle 4: Therapieoptionen bei der Elimination von Hämophilie-Hemmkörpern

- Onkologische Therapie des Tumorleidens
- Immunsuppressive Therapien
 - z. B. Steroide + Cyclophosphamid, IVIG (Immunglobulin)
 - Behandlungsdauer 3-6 Wochen (kombiniert mit Akutbehandlung)
- Immunadsorption (IA): Ig-Therasorb®
 - ca. 5 Jahren bei erworbenen Hemmkörpern gegen FVIII
 - Kombination mit immunsuppressiver Therapie, simultane Behandlung akuter Blutung (z.B. rFVIIa)
 - Hohe Erfolgsrate
- Rituximab®: monoklonaler (CD-20)-AK gegen B-Zellen
Hohe Erfolgsrate (Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen)

Fragen (Beitrag Koscielny: Erworbene Hemmkörper Hämophilie)**1. Frage**

Welche bösartigen Tumoren können mit einer erworbenen Hemmkörper Hämophilie assoziiert sein ?

- A) Bösartige Tumoren der Lunge
- B) Bösartige Tumoren der Prostata
- C) Bösartige Tumoren der Halsorgane
- D) Bösartige Tumoren Kopfes
- E) Alle unter A-D genannten

2. Frage

Wie hoch ist das geschätzte Letalitätsrisiko einer erworbenen Hemmkörper Hämophilie ?

- A) 1 %
- B) 5 %
- C) 22 %
- D) 80 %
- E) 100

3. Frage

Welche Therapieoption läßt bei einer akuten Blutung einer erworbenen Hemmkörper Hämophilie den größten klinischen Erfolg bezüglich einer Blutstillung erwarten ?

- A) rFVIIa
- B) aPCC / PCC
- C) hFVIII (humanes Faktor VIII-Konzentrat)
- D) pFVIII
- E) Gefrorenes Frischplasma (FFP)

4. Frage

In welchem Altersbereich liegt ungefähr der Altersgipfel einer erworbenen Hemmkörper Hämophilie ?

- A) 10-20 a
- B) 20-30 a
- C) 30-40 a
- D) 60-70 a
- E) 80-90 a

5. Frage

Wieviele Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrate, gefrorenes Frischplasma, Thrombozytenkonzentrate) werden ungefähr jährlich in Deutschland transfundiert ?

- A) 0,5 Mio
- B) 1,5 Mio
- C) 15 Mio
- D) 20 Mio
- E) 50 Mio

6. Frage

Welche Therapieoption läßt bereits allein bezüglich einer dauerhaften Hemmkörperelimination (erworbene Hemmkörper Hämophilie) den größten klinischen Erfolg erwarten ?

- A) Immunadsorption
- B) Cyclosporin-Gabe
- C) Immunglobulingabe
- D) Steroide
- E) hFVIII (humanes Faktor VIII-Konzentrat)

Adresse:

Oberarzt Dr.med. Jürgen Koscielny, Institut für Transfusionmedizin
Oberarzt der Gerinnungsambulanz und Eigenblutspende
Charité, Humboldt Universität, Campus Mitte,
Schumannstr. 20/21, 10117 Berlin

Tel. 030 450525181; Fax. 030 450525906

E-mail: juergen.koscielny@charite.de