



Hämophilie A heute – eine individualisierte Therapie

PD Dr. med. Robert Klamroth, Berlin

Zusammenfassung

Die Behandlung der Hämophilie A basiert auf der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors VIII (FVIII), die bei Bedarf oder prophylaktisch erfolgen kann. In den im Jahr 2020 aktualisierten nationalen und internationalen Leitlinien wird für Patienten mit schwerer Hämophilie A und für einige Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A die dauerhafte Prophylaxe empfohlen. Die Bedarfstherapie stellt aufgrund des fehlenden Gelenkschutzes und der hohen annualisierten Blutungsraten keine langfristige Behandlungsoption mehr dar. Um die, für die Dauerbehandlung, erforderlichen FVIII-Talspiegel 3 bis 5 % zu erreichen, wurden rekombinante Extended-Half-Life-FVIII-Produkte (EHL-rFVIII) entwickelt. Diese können sich signifikant in ihrer Pharmakokinetik (PK) unterscheiden, wie Head-to-Head-Studien zeigen.

In dieser Fortbildung erfahren Sie u. a., welche Langzeitergebnisse EHL-rFVIII-Produkte in Studien erzielt haben. Außerdem erhalten Sie Einblick in die Herausforderungen der FVIII-Dosierung im Rahmen einer personalisierten Prophylaxe. Sie lernen die Möglichkeiten der PK-adjustierten Prophylaxe sowie die Vorteile der digitalen Dokumentation mithilfe von Smartphone-Apps kennen.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ die Schweregrade bei Hämophilie A und die jeweiligen Therapieziele,
- ✓ die Behandlungsoptionen mit Fokus auf die Prophylaxe mit rekombinanten FVIII-Produkten mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life-(EHL-)rFVIII-Produkte),
- ✓ Einflussfaktoren auf die Hämophilie-A-Behandlung,
- ✓ die wichtigsten Ergebnisse der Vergleichsstudien der EHL-VIII-Produkte sowie Langzeitdaten für Damoctocog alfa pegol und Turoctocog alfa pegol,
- ✓ die Möglichkeiten der PK-adjustierten Prophylaxe mittels WAPPS-Hemo und
- ✓ die Bedeutung der digitalen Dokumentation.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebenbergsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



HÄMOPHILIE A: PATIENTENZAHLEN UND SCHWEREGRADE

In Deutschland sind für das Jahr 2019 ca. 3.400 Patienten mit Hämophilie A im Deutschen Hämophileregister (dhr) erfasst worden, davon etwa 61 % (2.078) mit schwerer Hämophilie A [5]. Fast jeder dritte registrierte Hämophilie-A-Patient ist unter 18 Jahre alt [5].

Die Einteilung der Hämophilie A in drei Schweregrade wird durch die Restaktivität des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII) bestimmt [1, 2]:

- Beträgt die FVIII-Restaktivität weniger als 1 % des Normalwertes (<1 IE/dl), wird von einer **schweren Hämophilie A** gesprochen – mit der Neigung zu spontanen Blutungen, vor allem in Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken [1, 2].
- Eine **mittelschwere Hämophilie A** wird bei einer Restaktivität des Gerinnungsfaktors zwischen 1 und 5 % (1 bis 5 IE/dl) diagnostiziert. Spontanblutungen treten dabei nur gelegentlich auf [1]. Bei Restaktivitäten über 3 % kommt es seltener zu Gelenkblutungen [2].
- Von einer **milden Hämophilie A** wird gesprochen, wenn die FVIII-Restaktivität über 5 % beträgt; Werte über 40 % werden noch als normal angesehen (5 bis 40 IU/dl) [1, 2]. Spontanblutungen treten nur selten auf. Verlängerte Blutungen werden meist nach Operationen und Zahnextraktionen beobachtet [1, 2].

THERAPIEZIELE BEI HÄMOPHILIE A

Wiederkehrende Gelenkblutungen (Hämarthrosen) sind die häufigste klinische Manifestation einer schweren Hämophilie A. Werden diese nicht angemessen behandelt, kann selbst eine subklinische Hämarthrose zur Entwicklung einer Arthropathie führen, einer Behinderung, die durch Gelenkumbau, chronische Schmerzen und eine eingeschränkte Lebensqualität gekennzeichnet ist [6].

Nach den Querschnittsleitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten sind daher die wichtigsten Ziele der Hämophilie-A-Therapie

- die Verhinderung von Blutungen,
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen sowie
- die Integration des Hämophiliepatienten in ein normales soziales Leben [2].

Hämophiliepatienten sollen grundsätzlich in einem hierfür speziell qualifizierten Zentrum, dem sog. Hemophilia Comprehensive Care Center, kurz HCCC, oder in einem mit dem HCCC kooperierenden Zentrum behandelt werden [2, 7]. Während das HCCC die höchste Versorgungsstufe vorhält, stellen die Hämophiliebehandlungszentren (Hemophilia Treatment Center, HTC) in Kooperation mit einem HCCC die wohnortnahe Behandlung der Patienten sicher [7].

DIE FAKTOR-VIII-SUBSTITUTION – VOR- UND NACHTEILE DER PROPHYLAXE

Die derzeitige Behandlung der Hämophilie A basiert in der Regel auf der Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors VIII (FVIII), die bei Auftreten einer Blutung als Bedarfstherapie („on demand“, episodisch) oder im Rahmen einer Prophylaxe erfolgen kann [1, 8]. Wie randomisierte klinische Studien sowie Erkenntnisse aus der Praxis gezeigt haben, reduziert die prophylaktische Behandlung das Risiko für spontane, auch intrakranielle Blutungen und verhindert eine Verschlechterung des Gelenkstatus [9, 10].

Zu den weiteren Vorteilen der Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfstherapie gehören seltenere Krankenhausaufenthalte und weniger Fehlzeiten in der Schule

oder am Arbeitsplatz, eine größere Teilnahme an sozialen Aktivitäten und insgesamt eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität [8]. Allerdings erfordert die Prophylaxe mit FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit (Standard Half Life, SHL) regelmäßige, bis zu drei- bis viermal wöchentliche Venenpunktionen. Mit den die Halbwertszeit verlängernden Präparaten, den EHL, kann eine Senkung der prophylaktischen Infusionshäufigkeit erreicht werden. Die Bedarfstherapie erfordert seltenere Injektionen, und zwar dann, wenn der Patient akut blutet, und sie verursacht geringere Kosten [8], wird aber aufgrund des fehlenden Gelenkschutzes und der hohen annualisierten Blutungsraten nicht mehr als langfristige Behandlungsoption empfohlen [1].

EINE DAUERHAFTE PROPHYLAXE IST STANDARD

Eine dauerhafte Prophylaxe mit Faktorkonzentraten – ggf. auch mit Non-Replacement-Therapien – gilt heute als Standardbehandlung für Patienten mit schwerer Hämophilie A und für einige Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A [1, 2]. In ihren aktuellen Querschnittsleitlinien zur Hämotherapie empfiehlt die Bundesärztekammer (BÄK) Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen **mit schwerer Hämophilie A** die regelmäßige Prophylaxe in Form der **ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung** mit höchster Evidenz (1A) [2]. Dadurch sollen Gelenkblutungen, die damit verbundenen Arthropathien und deren Progredienz vermieden werden [2]. Gleichzeitig erhöht die häusliche Prophylaxe die Adhärenz und verschafft den Patienten mehr Freiheit im Alltag [1].

Um spätere Gelenkschäden zu verhindern, sollte mit der Prophylaxe möglichst **vor der ersten Gelenkblutung** begonnen werden (1C-Empfehlung), d. h. in der Regel zwischen dem sechsten und 18. Lebensmonat [2]. Bei Patienten mit **mittelschwerer** Hämophilie A ist laut BÄK eine dauerhafte Prophylaxe indiziert, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen auftreten, insbesondere Gelenkblutungen (1C+-Empfehlung) [2]. Grundlage für diese Empfehlungen sind nationale und internationale Leitlinien aus Großbritannien, Schweden, Österreich, Italien und der World Federation of Haemophilia (WFH) [2].

EINFLUSSFAKTOREN AUF DIE HÄMOPHILIE-A-BEHANDLUNG

Die Hämophilie A-Therapie ist eine hoch individualisierte Behandlung. Zahlreiche Parameter sind vom behandelnden Arzt zu berücksichtigen, da sie einen Einfluss auf die Wahl des Präparates, auf Therapieentscheidungen und Dosierungen haben [2]. Liegen beispielsweise Hemmkörper vor, ist die Gabe von humanen FVIII-Produkten nicht sinnvoll. In dem Fall werden zur First-Line-Behandlung meist sog. Bypassing Agents wie rekombinantes aktiviertes FVII (rFVIIa) und aus Plasma gewonnenes aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (aPCC) eingesetzt [11, 12].

Während bei einer schweren Hämophilie A die Prophylaxe mit FVIII als Goldstandard gilt, erfolgt bei der mittelschweren Verlaufsform die Behandlung häufig als Bedarfstherapie. Für viele dieser Patienten wäre aber eine kontinuierliche Prophylaxe von Vorteil, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen, insbesondere Gelenkblutungen, auftreten, so wie es die BÄK in ihren aktualisierten Leitlinien empfiehlt [2].

Das Lebensalter des Patienten kann für die Dosierung der Faktorprodukte eine wichtige Rolle spielen: So benötigen Kleinkinder und Säuglinge wegen des höheren Plasmavolumens, der geringeren Recovery und kürzeren Halbwertszeit der Gerinnungsfaktoren eine höhere Dosis pro kg Körpergewicht als ältere Patienten [2]. Darüber hinaus ist die pharmakokinetische Reaktion auf den substituierten Gerinnungsfaktor (Recovery und Halbwertszeit/Clearance) von Patient zu Patient unterschiedlich und u. a. abhängig von der Blutgruppe und dem Von-Willebrand-Faktor-Serumspiegel [13]. Ob eine Heimselbstbehandlung durchgeführt werden kann, ist u. a. von der sozialen Situation und dem Wunsch des Patienten abhängig.

HÖHERE TALSPIEGEL DURCH EHL-rFVIII-PRODUKTE

Während früher Talspiegel von 1 bis 3 % zur Prophylaxe von Spontanblutungen als ausreichend erachtet wurden, werden heute für die Dauerbehandlung von Kindern und Erwachsenen Talspiegel von mindestens 3 bis 5 % empfohlen [2, 14]. Bei schweren Blutungsereignissen oder großen operativen Eingriffen können auch Talspiegel im Normbereich erforderlich sein [2]. Derart hohe FVIII-Talspiegel zu erzielen, erweist sich bei Anwendung von FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit (SHL) als Herausforderung [1]. Schon um die erforderlichen 3 bis 5 % zu erreichen, wären sehr häufige – möglicherweise tägliche – Injektionen erforderlich, zu denen viele Patienten wohl nicht bereit oder in der Lage wären [1]. Um die Halbwertszeit zu verlängern und die Clearance von rFVIII zu senken, wurden rekombinante Extended-Half-Life-FVIII-Produkte (EHL-rFVIII) entwickelt. Durch die längere Wirkdauer können – trotz einer gleichbleibenden Anzahl von Injektionen – höhere Talspiegel und so ein besserer Schutz vor Blutungen erreicht werden (● Abb. 1).

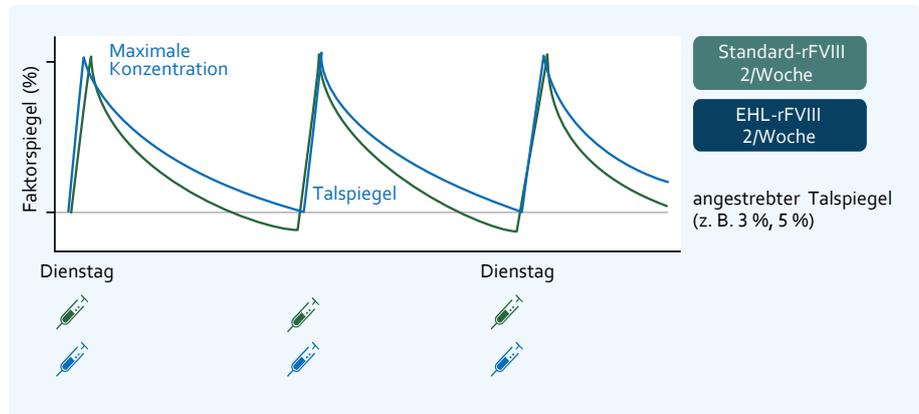


Abbildung 1
Höhere Talspiegel durch EHL-rFVIII-Produkte

ERHALTUNG DES TALSPIEGELS BEI NIEDRIGERER INJEKTIONS-FREQUENZ

Bei weniger aktiven Patienten beispielsweise kann durch die Gabe von EHL-Produkten das Injektionsintervall verlängert werden – bei gleichbleibendem Schutzniveau [1] (● Abb. 2). Aufgrund der längeren Halbwertszeiten der EHL-rFVIII-Produkte ist in vielen Fällen eine ein- bis zweimalige Dosierung pro Woche ausreichend [1]. Dabei ist die individuelle Pharmakokinetik, u. a. in Abhängigkeit von Alter, Blutgruppe und Hemmstoffanamnese, zu berücksichtigen [1].

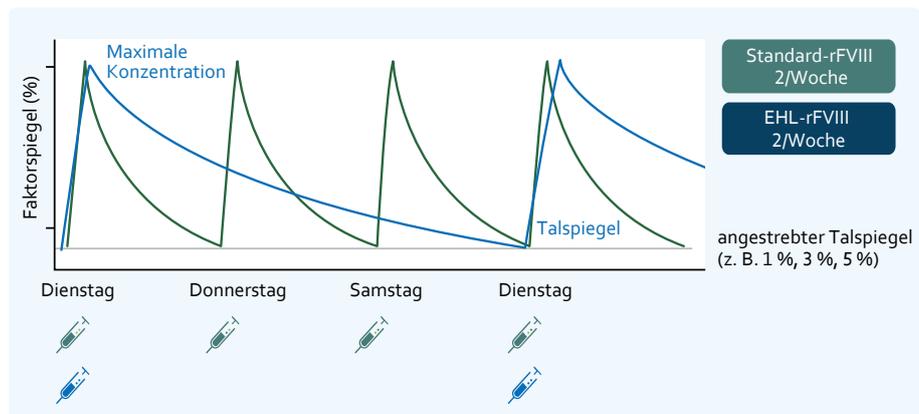


Abbildung 2
Erhaltung des Talspiegels bei niedrigerer Injektionsfrequenz

IN DEUTSCHLAND ZUGELASSENE EHL-rFVIII-PRODUKTE

Aktuell stehen in Deutschland vier rekombinante FVIII-Produkte mit verlängerter Halbwertszeit (EHL-rFVIII-Produkte) zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A zur Verfügung:

- Efmoroctocog alfa (Elocta®; Biogen/Sobi)
- Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®; Baxalta/Takeda)
- Damoctocog alfa pegol (Jivi®; Bayer)
- Turoctocog alfa pegol (Esperoct®; Novo Nordisk)

Efmoroctocog alfa ist für alle Altersgruppen zugelassen [15], die übrigen ab einem Alter von zwölf Jahren [16, 17, 18].

Im Vergleich zu den Halbwertszeiten (HWZ) der konventionellen FVIII-Produkte sind die HWZ der EHL-rFVIII-Produkte etwa um den Faktor 1,4 bis 1,6 verlängert. So betrug die mittlere HWZ für Efmoroctocog alfa 18,8 Stunden im Vergleich zu Octocog alfa (Advate®) 12,2 Std. [19]. Für Rurioctocog alfa pegol lag die HWZ bei 14,3 vs. 10,4 Std. für Octocog alfa (Advate®) [20]. Damoctocog alfa pegol wies eine mittlere HWZ von 18,2 Std. auf vs. 12,9 Std. für Octocog alfa (Kogenate-FS®) [21]. Für Turoctocog alfa pegol lag die mittlere HWZ bei 19 Std. im gemittelten Vergleich zu 11,7 Std. für verschiedene SHL-FVIII-Produkte [22] (● **Abb. 3**). Aufgrund der unterschiedlichen Studienbedingungen sind die HWZ der EHL-rFVIII-Produkte untereinander nicht direkt vergleichbar. Es wurden jedoch Head-to-Head-Studien durchgeführt, auf die wir hier später noch eingehen werden.

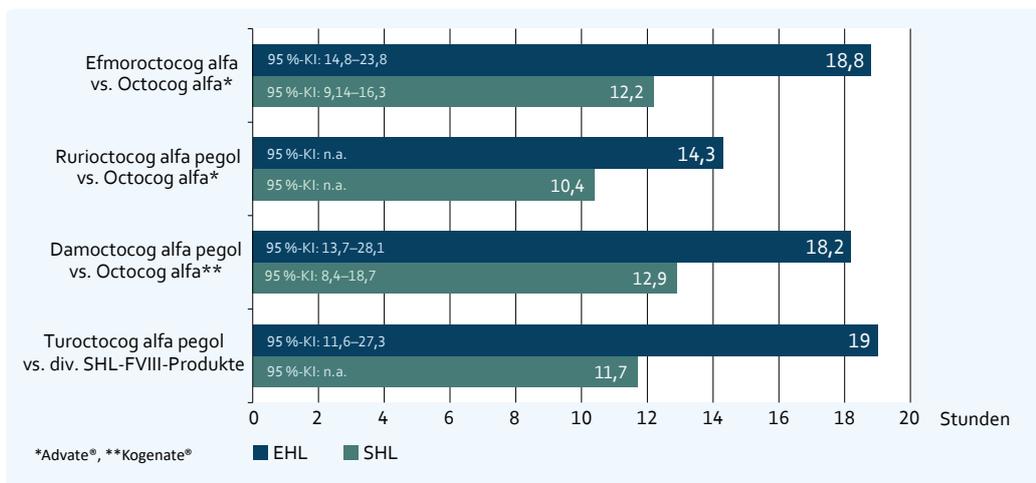


Abbildung 3
Halbwertszeiten der EHL- und SHL-Produkte im Vergleich

HALBWERTSZEITVERLÄNGERUNG BEI EHL-rFVIII-PRODUKTEN

Um eine Halbwertszeitverlängerung und damit eine verlängerte Wirkdauer der Gerinnungsfaktoren zu erzielen, werden verschiedene Technologien angewandt, die die Clearance des Moleküls verringern. Dazu gehören

1. die Fusion mit einem anderen rekombinanten Protein und
2. die PEGylierung, d. h. die kovalente Bindung von Polyethylenglykol (PEG) an den Gerinnungsfaktor.

Bei Efmoroctocog alfa wurde das rekombinante FVIII-Molekül mit der Fc-Domäne von Immunglobulin G (IgG) fusioniert. Bei den drei anderen EHL-rFVIII-Produkten, Rurioctocog alfa pegol, Damoctocog alfa pegol und Turoctocog alfa pegol, wurde jeweils eine PEGylierung vorgenommen. Dabei haben die Hersteller unterschiedlich große und verzweigte PEG-Moleküle an jeweils andere Stellen der FVIII-Moleküle gekoppelt [23]. Aufgrund der Unterschiede in der Struktur und den Herstellungs-

techniken sind Sicherheit und Wirksamkeit für jedes einzelne EHL-rFVIII-Produkt in klinischen Studien nachzuweisen [24].

EHL-rFVIII IN DIREKT VERGLEICHENDEN STUDIEN

Mittlerweile wurden zwei Head-to-Head-Studien publiziert, in der die Pharmakokinetik von Damoctocog alfa pegol mit der von Efmoroctocog alfa [3] bzw. mit der von Rurioctocog alfa pegol [4] bei jeweils 18 erwachsenen Patienten (18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A verglichen wurde. Beide Studien waren randomisierte, offene Phase-I-Studien im Cross-over-Design. Nach einer Auswaschphase wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um jeweils eine Einzelinjektion von 60 IE/kg Damoctocog alfa pegol oder 60 IE/kg Efmoroctocog alfa bzw. 50 IE/kg Damoctocog alfa pegol oder 50 IE/kg Rurioctocog alfa pegol zu erhalten. Nach einer mindestens siebentägigen Auswaschphase erhielten die Patienten eine Injektion des jeweils anderen Produktes [3, 4]. Ein Vorteil dieses Studiendesigns: Jeder Patient dient als intraindividuelle Kontrolle. Das heißt, die pharmakokinetischen Daten sind direkt vergleichbar, da sie mit den gleichen Testsystemen und nacheinander in den gleichen Patienten durchgeführt wurden.

ERGEBNISSE DER PHARMAKOKINETISCHEN (PK) HEAD-TO-HEAD-STUDIEN

Damoctocog alfa pegol zeigte im Vergleich zu Efmoroctocog alfa eine um 25 % höhere AUC (Area under the Curve), eine um eine Stunde verlängerte terminale Halbwertszeit und eine um 20 % verringerte Clearance. Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines Faktorspiegels von 1 % war für Damoctocog alfa pegol im Vergleich zu Efmoroctocog alfa um etwa 13 Stunden verlängert [3] (● **Abb. 4**). Im Vergleich zu Rurioctocog alfa war für Damoctocog alfa pegol die AUC signifikant um 22 % höher, die terminale Halbwertszeit um eine Stunde länger und die Clearance um 18 % geringer als beim Vergleichspräparat [4]. Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer FVIII-Konzentration von 1 % war für Damoctocog alfa pegol im Vergleich zu Rurioctocog alfa pegol um 16 Stunden verlängert (Abb. 4). Insgesamt zeigte Damoctocog alfa pegol ein überlegenes PK-Profil gegenüber Efmoroctocog alfa und Rurioctocog alfa pegol [3, 4].

In einem Head-to-Head-Vergleich zwischen Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die wichtigsten pharmakokinetischen Parameter wie AUC, terminale Halbwertszeit, Clearance und Zeit bis zum Erreichen der FVIII-Schwellenwerte [25].

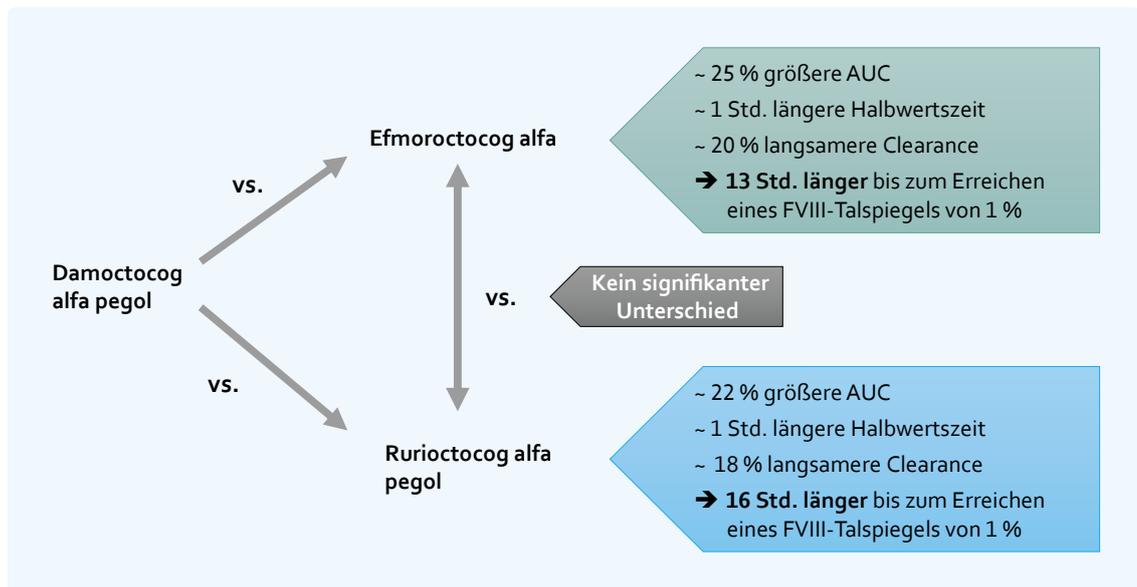


Abbildung 4
Ergebnisse der pharmakokinetischen Head-to-Head-Studien

REAL-LIFE-DATEN ZUR TERMINALEN HALBWERTSZEIT (THL) VON FVIII-PRODUKTEN

In einer aktuellen Querschnittsstudie wurden aus der WAPPS-Datenbank Referenzwerte für die terminale Halbwertszeit (THL) von FVIII- und FIX-Produkten in Abhängigkeit von Patientenmerkmalen, wie Alter, Blutgruppe und Hemmkörperanamnese, sowie dem Konzentrattyp (EHL/SHL) ermittelt [26]. „WAPPS“ steht für „Web Accessible Population Pharmacokinetics Service“ und beinhaltet eine Datenbank mit PK-Daten von Patienten für alle existierenden Faktorkonzentrate. Die der Studie zugrunde liegenden, anonymisierten Daten wurden zwischen September 2016 und März 2020 gesammelt und umfassten Infusionsdaten von 4.832 Patienten mit schwerer Hämophilie, 89 % mit Hämophilie A. Im Median waren die Patienten 19 Jahre alt, wobei die Spanne von einem Monat bis 85 Jahren reichte. Im Folgenden werden nur die Ergebnisse für FVIII-Produkte dargestellt. Der Großteil, 72 % der FVIII-Infusionen, wurde mit SHL-Produkten erfasst, 28 % waren EHL-FVIII-Produkte [26].

ASSOZIATION DER FVIII-THL MIT DEM LEBENSALTER

Die terminale Halbwertszeit von EHL-FVIII war länger als die von FVIII mit Standardhalbwertszeit (SHL) und betrug im Median 15,1 vs. 11,1 Stunden [26]. Die THL zeigte sowohl für SHL- als auch für EHL-FVIII-Produkte über den gesamten Altersbereich (null bis 85 Jahre) eine kontinuierliche, lineare Zunahme mit dem Alter. Dabei nahm die THL für EHL-FVIII um 1,2 Stunden pro Dekade zu und für SHL-FVIII um eine Stunde pro Dekade [26]. Diese Zunahme der THL lässt sich möglicherweise mit einem altersbedingten Anstieg des Von-Willebrand-Faktor-Antigens (vWF:Ag) erklären.

ASSOZIATIONEN DER FVIII-THL MIT BLUTGRUPPE 0 UND MIT HEMMSTOFFEN IN DER VORGESCHICHTE

Bei Hämophilie-A-Patienten mit der Blutgruppe 0 hatten EHL-rFVIII-Produkte eine um ca. vier Stunden kürzere THL als bei Patienten mit anderen Blutgruppen (13,6 vs. 17,6 Std.). SHL-FVIII-Produkte zeigten im Median eine um ca. zwei Stunden verkürzte THL bei Patienten mit Blutgruppe 0 (9,8 vs. 11,9 Std.) [26]. Die Autoren betonen die Notwendigkeit einer routinemäßigen Bestimmung der Blutgruppe bei Personen mit Hämophilie A. Außerdem könnten Hämophilie-A-Patienten mit der Blutgruppe 0 zu Beginn der Prophylaxe möglicherweise eine andere Anfangsdosis benötigen.

Bei einer positiven Hemmstoffanamnese war die THL im Median um 1,7 Stunden verkürzt im Vergleich zu keinen Hemmstoffen in der Vorgeschichte (10,4 vs. 12,1 Std.). Die multivariable Regression zeigte einen unabhängigen Effekt der Hemmstoffanamnese auf die THL von FVIII. Diese Ergebnisse bestätigen bereits frühere Beobachtungen [26].

PROTECT-VIII-STUDIE: DESIGN DER ZULASSUNGSSTUDIE FÜR DAMOCTOCOG ALFA PEGOL

Der Zulassung von Damoctocog alfa pegol liegt eine multinationale, teilrandomisierte, offene Phase-II/III-Studie zugrunde, in die 130 männliche, mit FVIII vorbehandelte Patienten (zwölf bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen waren [27]. Patienten, die zuvor nach Bedarf behandelt wurden, konnten wählen, ob sie entweder 36 Wochen lang Damoctocog alfa pegol „on demand“ oder als Prophylaxe erhalten wollten. Wer bereits vor der Studie prophylaktisch behandelt wurde, ist in den Prophylaxearm der Studie aufgenommen worden.

Die Patienten im Prophylaxe-arm wurden zunächst während einer zehnwöchigen Run-in-Phase zweimal wöchentlich mit 25 IE/kg Damoctocog alfa pegol behandelt, um diejenigen mit einem schwereren Blutungsphänotyp zu identifizieren. Diese Patienten mit mehr als einer Durchbruchblutung wurden aus Sicherheitsgründen nicht randomisiert, sondern zweimal wöchentlich mit 30 bis 40 IE/kg prophylaktisch behandelt (*grauer Balken*). Patienten mit maximal einer Durchbruchblutung während der Run-in-Phase wurden 1 : 1 randomisiert und mit Damoctocog alfa pegol alle fünf Tage (beginnend mit 45 IE/kg; *roter Balken*) oder alle sieben Tage (feste Dosis von 60 IE/kg, *grüner Balken*) über 26 Wochen behandelt [27]. Einige Patienten kamen zwar für eine Randomisierung infrage, erhielten aber weiterhin zweimal wöchentlich Damoctocog alfa pegol (*blauer Balken*), da die Gruppen „alle fünf Tage“ und „alle sieben Tage“ bereits voll besetzt waren [27].

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die annualisierte Blutungsrate (Annualized Bleeding Rate, ABR). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die Bewertung des Ansprechens der Patienten auf die Behandlung und die Anzahl der Infusionen zur Behandlung von Blutungen [27].

PROTECT-VIII-STUDIE: ERGEBNISSE ZUR WIRKSAMKEIT VON DAMOCTOCOG ALFA PEGOL

Die Intent-to-treat-(ITT-)Population umfasste 132 Patienten, von denen 112 prophylaktisch und 20 nach Bedarf behandelt wurden. Patienten unter Bedarfstherapie hatten eine mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) von 23,4. Bei den Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, die zweimal pro Woche Injektionen mit Damoctocog alfa pegol erhielten (n = 13), verbesserte sich die mediane ABR von 17,4 auf 4,1 (**Abb. 5, violetter Balken**). Bei den Patienten mit normaler Blutungsneigung, die alle fünf Tage bzw. zweimal wöchentlich behandelt wurden, betrug die ABR jeweils 1,9 (*blauer Balken*).

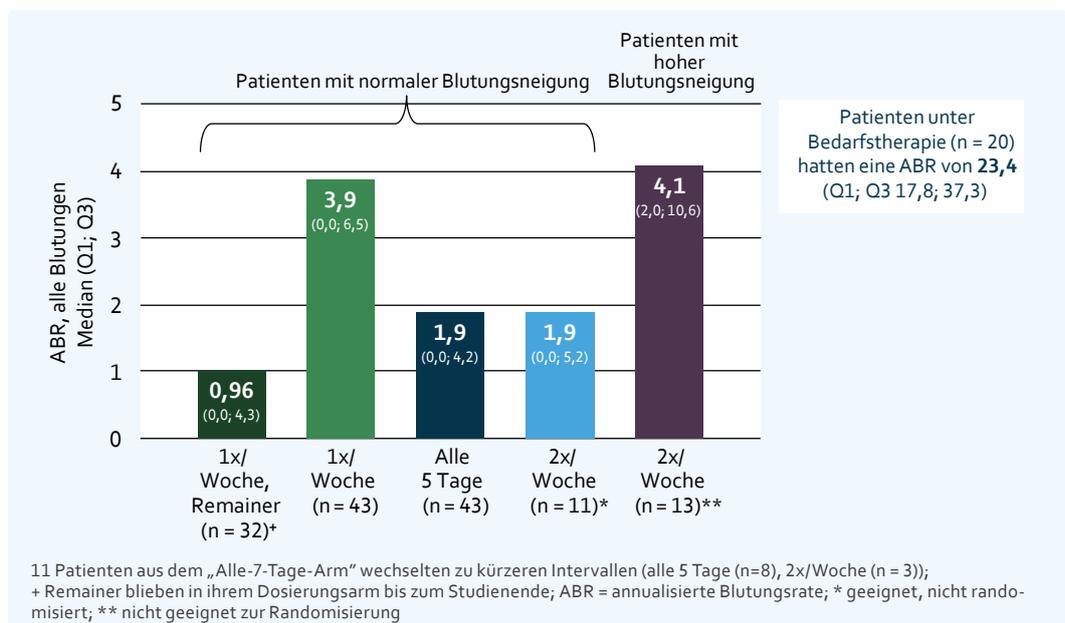


Abbildung 5 PROTECT VIII: Blutungsraten

Bei den 32 (von 43) Patienten, die während der gesamten 26 Wochen nach der Randomisierung in der „1-mal-pro-Woche-Gruppe“ blieben (Remainer), lag die ABR im Median bei 0,96 (*dunkelgrüner Balken*). Elf Patienten hatten aufgrund von Durchbruchblutungen die „1-mal-pro-Woche-Gruppe“ verlassen und das Injektionsintervall verkürzt. Bezieht man diese elf in die Berechnung mit ein, betrug die ABR in der „1-mal-pro-Woche-Gruppe“ im Median 3,9 (*hellgrüner Balken*). Insgesamt konnten 90,6 % der aufgetretenen Blutungen mit ein oder zwei Injektionen Damoctocog alfa pegol kontrolliert werden [27].

PROTECT-VIII-EXTENSION-STUDIE: LANGZEITDATEN FÜR DAMOCTOCOG ALFA PEGOL

Von den Hämophilie-A-Patienten, die zuvor die 36-wöchige PROTECT-VIII-Studie abgeschlossen hatten, nahmen 121 an der multizentrischen, offenen, unkontrollierten Verlängerungsstudie teil. 14 Patienten setzten die Bedarfsbehandlung fort. In den Prophylaxegruppen wurden die Patienten zweimal wöchentlich mit 30 bis 40 IE Damoctocog alfa pegol/kg oder alle fünf Tage mit 45 bis 60 IE/kg oder alle sieben Tage mit 60 IE/kg behandelt. Der Wechsel auf ein beliebiges Prophylaxeschema (variable Frequenz) war erlaubt [28].

Bei Abschluss der Verlängerungsstudie hatten die Patienten bis zu sieben Jahre lang – im Median für 3,9 Jahre – Damoctocog alfa pegol erhalten. Insgesamt betrug die mediane ABR 1,49 bei den Prophylaxepatienten (n = 107), verglichen mit 34,09 bei denen unter Bedarfstherapie (● Abb. 6). Die ABR in der Gruppe mit einmal wöchentlich Prophylaxe betrug im Median 0,65, bei denen, die alle fünf bzw. alle zwei Tage behandelt wurden, lag die mediane ABR bei 1,17 bzw. 1,57. Die Gruppe mit variabler Frequenz wies eine mediane ABR von 3,1 auf [28]. Die Hälfte der Patienten war in den letzten sechs Monaten blutungsfrei. Bei jedem fünften Prophylaxepatienten traten während der gesamten Verlängerungsphase keine Blutungen auf [28].

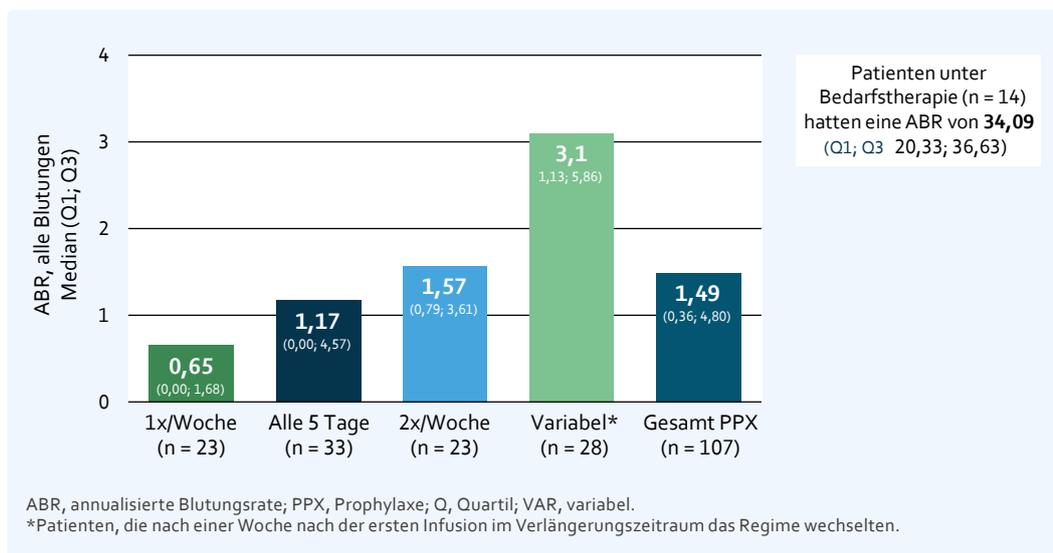


Abbildung 6
PROTECT VIII Extension:
Damoctocog alfa pegol

PATHFINDER-2-EXTENSION-STUDIE: LANGZEITDATEN FÜR TUROCTOCOG ALFA PEGOL

In der Pathfinder-2-Extension-Studie wurden insgesamt 186 Patienten im Median 5,4 Jahre (maximal 6,6 Jahre) lang mit Turoctocog alfa pegol behandelt. Die geschätzte ABR betrug für diesen Zeitraum 2,14 (Median 0,84) für die Prophylaxegruppe, die alle vier Tage mit 50 IE/kg behandelt wurden, und 1,31 (Median 1,67) für die mit einer wöchentlichen Behandlung mit 75 IE/kg. Bei fast 30 % der Patienten, die jeden vierten Tag eine Prophylaxe erhielten, traten während der gesamten Studiendauer keine Blutungen auf [29]. Die Erfolgsrate für die Behandlung aller Blutungsepisoden betrug 83,2 %, was die hämostatische Wirkung von Turoctocog alfa pegol bestätigt [29]. Allerdings reichten die Daten nicht aus für die Zulassung einer einmal wöchentlichen Prophylaxe durch die EMA. Zur Prophylaxe zugelassen sind 50 IE Turoctocog alfa pegol pro kg alle vier Tage [16]. Von den derzeit vier EHLrFVIII-Produkten ist nur Damoctocog alfa pegol in der Prophylaxe für eine einmal wöchentliche Dosierung – in Abhängigkeit von den klinischen Merkmalen des Patienten – zugelassen [18].

FIXE UND MASSGESCHNEIDERTE PROPHYLAXEREGIME

Den Zulassungsstudien der EHL-rFVIII-Produkte lagen unterschiedliche Dosierungsschemata zugrunde: In der PROTECT- und A-LONG-Studie beispielsweise „alltagsnahe“ Prophylaxeschemata, während PROLONG-ATE- und Pathfinder-2-Studie durch ein fixes Schema gekennzeichnet waren [30]. Maßgeschneiderte Prophylaxeregime sind auf die Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten zugeschnitten. Das bedeutet, dass jeder Patient eine individuelle Dosierung erhält. Unterschiede im Phänotyp der Erkrankung sowie Unterschiede in der individuellen pharmakokinetischen Verarbeitung des Faktors bilden die Grundlage für die Anpassung der Prophylaxe an die jeweilige Person [1]. Bei der PK-adjustierten Prophylaxe muss eine Bewertung der individuellen Pharmakokinetik (PK) des Patienten vorgenommen werden. Daraufhin wird dann die Dosis und Frequenz der Faktorinjektionen so angepasst, dass bei jedem Patienten ein vorher festgelegter Faktorschwellenwert erreicht wird [1].

DIE PK-ADJUSTIERTE PROPHYLAXE MITTELS WAPPS-HEMO

Die Halbwertszeit eines FVIII-Produktes kann von Patient zu Patient erheblich variieren. Je kürzer diese ist, umso höher muss die Dosis oder umso kürzer muss das Spritzintervall sein, damit ein bestimmter Talspiegel nicht unterschritten wird. Für eine PK-adjustierte Prophylaxe ist daher die Kenntnis der individuellen FVIII-Halbwertszeit wichtig. Diese ist u. a. abhängig von Alter, Gewicht, Blutgruppe, Von-Willebrand-Faktor-Spiegel und vom körperlichen Aktivitätsniveau [1]. Mithilfe der Onlinedatenbank „WAPPS-Hemo“ (Web Accessible Population Pharmacokinetics Service for Hemophilia) ist es möglich, individuelle pharmakokinetische Profile von Hämophiliepatienten aus nur wenigen Daten zur Injektion und nachfolgenden Faktorbestimmungen zu berechnen [31, 32]. WAPPS-Hemo wurde an der McMaster University in Hamilton (Ontario, Kanada) entwickelt und kann unter www.wapps-hemo.org nach Anmeldung kostenlos von Ärzten und Hämophiliezentren genutzt werden. Es können verschiedene Therapieschemata für einen Patienten simuliert und es kann gemeinsam mit diesem ein Schema festgelegt werden, das zu seinem Alltag passt.

Nach Freischaltung durch den Arzt erhält der Patient über die Smartphone-App myWAPPS Zugriff auf seine aktuellen und zukünftigen FVIII-Werte, um ggf. seine körperlichen Aktivitäten entsprechend anpassen zu können. Die App erinnert, wenn es Zeit für eine Infusion ist, und warnt, wenn der geschätzte Faktorspiegel unter einen vorab definierten Grenzwert fällt. Außerdem kann der Patient Datum, Uhrzeit und Details der Injektionen protokollieren und mit seinem Arzt teilen.

DIGITALE DOKUMENTATION DER THERAPIE

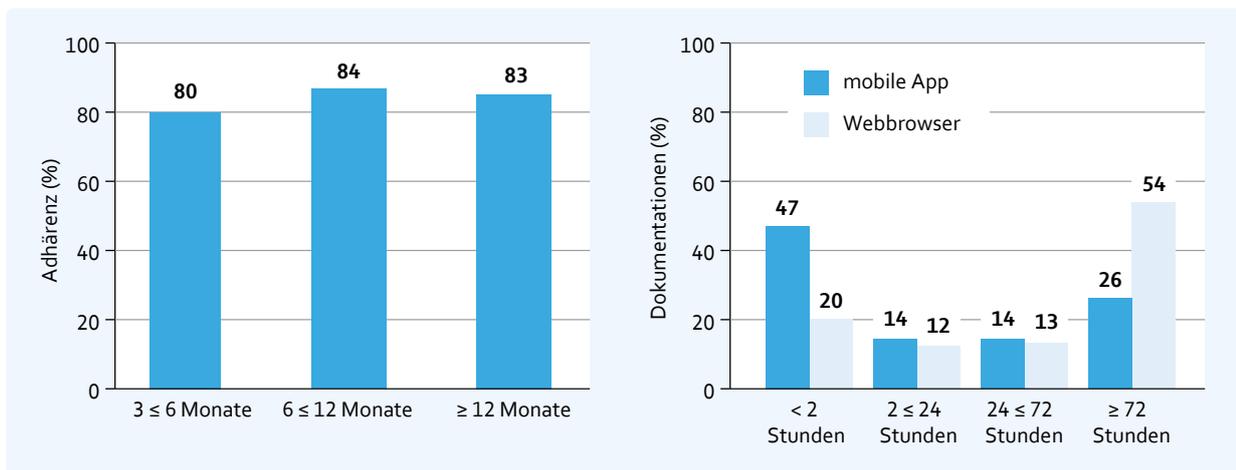
Eine exakte und zuverlässige Dokumentation der Behandlung ist ein wesentlicher Bestandteil der Versorgung von Hämophiliepatienten. Die Dokumentation liefert den Behandlern wichtige Informationen für das Monitoring der Wirksamkeit der Therapie und des Faktorverbrauches. Früher führten Patienten ihre Spritzen-tagebücher auf Papier – heute gehören für die Dokumentation mobile Apps und elektronische Tagebücher wie „myWAPPS-Hemo“, „smart medication eDiary“, „myPKFiT“ und „Haemoassist“ zum Standard [33]. Die digital erfassten Daten stehen beim Besuch im Hämophiliezentrum oder bei Video- und Telefonsprechstunden zur Verfügung und können an das Deutsche Hämophilieregister (dhr) weitergeleitet werden. Die Mitwirkung am dhr ist für Krankenhäuser, Arztpraxen und andere medizinische Einrichtungen, die Patienten mit erblichen Blutungsstörungen behandeln, verpflichtend [34].

VERBESSERUNG DER ADHÄRENZ DURCH DIGITALE DOKUMENTATION

Das elektronische Tagebuch Haemoassist bietet Hämophiliepatienten die Möglichkeit, ihre Faktorgaben und Blutungen über Smartphone, Tablet oder Webanwendung zu dokumentieren und in Echtzeit an den behandelnden Arzt zu übermitteln. In einer großen Studie mit fast 800 Patienten aus zehn Zentren wurde kürzlich die Qualität der Dokumentationen und der Einfluss auf die Adhärenz der Patienten untersucht [33].

Die Adhärenz zu den Prophylaxemaßnahmen war über die Dauer der Behandlung annähernd stabil mit Adhärenzraten von 80 % nach drei bis sechs Monaten, 84 % nach sechs bis zwölf Monaten und 83 % nach ≥ 12 Monaten (● **Abb. 7a**). Allerdings wurde die Zeit zwischen der Injektion und der Dokumentation davon beeinflusst, ob die mobile App oder ein stationärer PC verwendet wurde. Wie Abbildung 7b zeigt, war der Anteil der Dokumentationen, die ≤ 2 Stunden nach der Injektion vorgenommen wurden, bei Verwendung der mobilen Anwendung höher als bei Verwendung eines Webbrowsers (47 % vs. 20 %). Umgekehrt war der Anteil der Dokumentationen, die ≥ 72 Stunden nach der Injektion gemacht wurden, mit einem Webbrowser höher als mit der mobilen Anwendung (54 % vs. 26 %). Bei allen Patienten betrug die mittlere Zeitspanne zwischen Injektion und Dokumentation vier Stunden bei Verwendung eines Mobiltelefons oder Tablets und 85 Stunden bei stationärer, webbasierter Dokumentation [33].

Abbildung 7
Digitale Dokumentation:
Verbesserung der Adhärenz



FAZIT

Gemäß den aktuellen Leitlinien von BÄK und WFH gilt heute eine dauerhafte Prophylaxe mit Faktorkonzentraten als Standardbehandlung für Patienten mit schwerer Hämophilie A und für einige Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A. Für die Dauerbehandlung werden FVIII-Talspiegel von mindestens 3 bis 5 % empfohlen. Mit rekombinanten Extended-Half-Life-FVIII-Produkten (EHL-rFVIII) lassen sich die benötigten Talspiegel im Vergleich zu FVIII-Produkten mit Standard-HWZ länger aufrechterhalten und lässt sich so das Injektionsintervall vergrößern. Aktuell stehen in Deutschland vier EHL-rFVIII-Produkte zur Verfügung: Efmoroctocog alfa (Elocta®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), Damoctocog alfa pegol (Jivi®) und Turoctocog alfa pegol (Esperoct®). Direkt vergleichende Studien zeigen ein überlegenes pharmakokinetisches (PK) Profil von Damoctocog alfa pegol gegenüber Rurioctocog alfa pegol und gegenüber Efmoroctocog alfa, während zwischen den beiden zuletzt genannten Faktorprodukten keine signifikanten Unterschiede in den PK-Profilen besteht. Die terminale Halbwertszeit von FVIII-Produkten ist assoziiert mit Patientenmerkmalen wie dem Lebensalter, der Blutgruppe und der Hemmkörperanamnese. Die personalisierte Prophylaxe wird heute mittels digitaler Tools wie WAPPS-Hemo vereinfacht. Die Dokumentation über Smartphone-Apps ist eine wichtige Voraussetzung für die individuelle Therapieoptimierung.

REFERENZEN

1. Srivastava A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;(Suppl 6):1–158. doi: 10.1111/hae.14046
2. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten: Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasma-derivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf (abgerufen am 16.07.21)
3. Shah A et al. Direct comparison of two extended-half-life recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol* 2019;98(9):2035–2044. doi: 10.1007/s00277-019-03747-2
4. Solms A et al. Direct comparison of two extended half-life PEGylated recombinant FVIII products: a randomized, crossover pharmacokinetic study in patients with severe hemophilia A. *Ann Hematol* 2020;99(11):2689–2698. doi: 10.1007/s00277-020-04280-3
5. Paul-Ehrlich-Institut 2021. Patientenzahlen 2019. https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=3 (abgerufen am 05.09.2021)
6. Gualtierotti R et al. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2021. doi: 10.1111/jth.15444
7. Eichler H et al. Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren (Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren). *Hamostaseologie* 2019;39(4):311–321. doi: 10.1055/s-0039-1688450
8. Aledort L et al. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus* 2019;17(6):479–486. doi: 10.2450/2019.0211-19
9. Manco-Johnson MJ et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535–544. doi: 10.1056/NEJMoa067659
10. Gringeri A et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011;9(4):700–710. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x
11. Chai-Adisaksopha C et al. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD011441. doi: 10.1002/14651858.CD011441.pub2
12. Charlebois J et al. Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence. *Transfus Apher Sci* 2018;57(6):717–720. doi: 10.1016/j.transci.2018.10.011
13. Kepa S et al. Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A. *Haemophilia* 2015;21(3):343–350. doi: 10.1111/hae.12592
14. Peyvandi F et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica* 2020;105(8):2038–2043. doi: 10.3324/haematol.2019.242735

15. Fachinformation Elocta®. (Efmoroctocog alfa) Stand Januar 2021
16. Fachinformation Esperoct®. (Turoctocog alfa pegol) Stand: August 2020
17. Fachinformation Adynovi®. (Rurioctocog alfa pegol) Stand April 2021
18. Fachinformation Jivi®. (Damoctocog alfa pegol) Stand November 2020
19. Powell JS et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood* 2012;119(13):3031–3037. doi: 10.1182/blood-2011-09-382846
20. Konkle BA et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015;126(9):1078–1085. doi: 10.1182/blood-2015-03-630897
21. Coyle TE et al. Phase I study of BAY 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII with an extended half-life, in subjects with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2014;12(4):488–496. doi: 10.1111/jth.12506
22. Tiede A et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: first-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013;11(4):670–678. doi: 10.1111/jth.12161
23. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2018;17(7):493–508. doi: 10.1038/nrd.2018.70
24. Lambert T et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol* 2018;9(9):295–308. doi: 10.1177/2040620718796429
25. Carcao MD et al. Comparative pharmacokinetics of two extended half-life FVIII concentrates (Eloctate and Adynovate) in adolescents with hemophilia A: Is there a difference? *J Thromb Haemost* 2019;17(7):1085–1096. doi: 10.1111/jth.14469
26. Versloot O et al. Terminal half-life of FVIII and FIX according to age, blood group and concentrate type: Data from the WAPPS database. *J Thromb Haemost* 2021;19(8):1896–1906. doi: 10.1111/jth.15395
27. Reding MT et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017;15(3):411–419. doi: 10.1111/jth.13597
28. Reding MT et al. Confirmed long-term safety and efficacy of prophylactic treatment with BAY 94-9027 in severe haemophilia A: final results of the PROTECT VIII extension study. *Haemophilia* 2021;27(3):e347–e356. doi: 10.1111/hae.14297
29. Giangrande P et al. Long-term safety and efficacy of N8-GP in previously treated adults and adolescents with hemophilia A: Final results from pathfinder2. *J Thromb Haemost* 2020;18 Suppl 1:5–14. doi: 10.1111/jth.14959
30. Di Minno MND et al. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(1):32–42. doi: 10.1055/s-0040-1718887
31. Hajducek DM et al. Development and evaluation of the population pharmacokinetic models for FVIII and FIX concentrates of the WAPPS-Hemo project. *Haemophilia* 2020;26(3):384–400. doi: 10.1111/hae.13977
32. Iorio A et al. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. *JMIR Res Protoc* 2016;5(4):e239. doi: 10.2196/resprot.6558
33. Tiede A et al. Quality of electronic treatment records and adherence to prophylaxis in haemophilia and von Willebrand disease: Systematic assessments from an electronic diary. *Haemophilia* 2020;26(6):999–1008. doi: 10.1111/hae.14178
34. Duda H et al. The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. *J Clin Med* 2020;9(11). doi: 10.3390/jcm9113408

Autor

Priv. Doz. Dr. med. Robert Klamroth
Chefarzt der Klinik für Innere Medizin – Angiologie und Hämostaseologie
Zentrum für Gefäßmedizin
Hämophiliezentrum/Gerinnungssprechstunde
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Landsberger Allee 49
10249 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Bayer Vital GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Aleksej – istockphoto.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Was kennzeichnet typischerweise eine schwere Hämophilie A?

- Es treten in der Regel keine Hämarthrosen auf.
- Die Faktor-VIII-Aktivität beträgt <1 % des Normalwertes.
- Der Quickwert ist deutlich verringert.
- Es kommt bis zu zehnmal im Jahr zu Spontanblutungen.
- Der Faktor-VIII-Spiegel liegt zwischen 1 und 5 IE/dl.

? Welche Aussage zur Hämophilie A und ihrer Behandlung ist falsch?

- Patienten mit Hämophilie A sollten grundsätzlich in einem hierfür speziell qualifizierten Zentrum behandelt werden.
- Bei mittelschwerer Hämophilie A ist eine dauerhafte Prophylaxe indiziert, wenn gelegentliche bis häufige Blutungen auftreten.
- Für die Dauerbehandlung von Kindern und Erwachsenen werden FVIII-Talspiegel von mindestens 3 bis 5 % empfohlen.
- Liegen Hemmkörper vor, ist die Gabe von humanen FVIII-Produkten nicht sinnvoll.
- Bei schwerer Hämophilie A ist die regelmäßige Faktor-VIII-Substitution als Heimselbstbehandlung nicht indiziert.

? Welchen Zeitpunkt empfiehlt die Bundesärztekammer (BÄK) in ihren Querschnittsleitlinien für den Beginn der regelmäßigen Prophylaxe?

- Beim ersten Auftreten von Spontanblutungen
- Nach der ersten Gelenkblutung
- Vor der ersten Gelenkblutung
- Vor der Einschulung
- Im dritten Lebensjahr

? Was zeichnet alle vier in Deutschland zugelassenen Extended-Half-Life-(EHL-)rFVIII-Produkte aus?

- Eine mittlere Halbwertszeit von mindestens 24 Stunden
- Eine Modifikation der Aminosäuresequenz zur Verlängerung der Halbwertszeit
- Um den Faktor 1,4 bis 1,6 verlängerte Halbwertszeiten gegenüber FVIII-Produkten mit Standardhalbwertszeit
- Höhere Spitzenspiegel bei einer gleichbleibenden Anzahl von Injektionen
- Nur für erwachsene Patienten zugelassen

? Welches ist kein EHL-rFVIII-Produkt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A?

- Efmoroctocog alfa
- Efrenonacog alfa
- Rurioctocog alfa pegol
- Damoctocog alfa pegol
- Turoctocog alfa pegol

? Welches EHL-rFVIII-Produkt zeigte in den pharmakokinetischen Head-to-Head-Studien Überlegenheit hinsichtlich AUC, terminaler Halbwertszeit, Clearance und Zeit bis zum Erreichen der FVIII-Schwellenwerte?

- Damoctocog alfa pegol war Rurioctocog alfa pegol und Efmoroctocog alfa überlegen.
- Damoctocog alfa pegol war Turoctocog alfa pegol überlegen.
- Efmoroctocog alfa war Rurioctocog alfa pegol überlegen.
- Efmoroctocog alfa war Turoctocog alfa pegol überlegen.
- Rurioctocog alfa pegol war Efmoroctocog alfa überlegen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Wie beeinflussen Lebensalter, Blutgruppe und Hemmkörper in der Vorgeschichte die terminale Halbwertszeit (THL) von FVIII-Produkten?

- Mit zunehmendem Alter verkürzt sich die THL sowohl für SHL- als auch für EHL-FVIII-Produkte.
- Mit zunehmendem Alter verlängert sich die THL nur für EHL-FVIII-Produkte.
- Patienten mit der Blutgruppe 0 haben eine längere THL als Patienten mit anderen Blutgruppen.
- Patienten mit der Blutgruppe 0 haben eine kürzere THL als Patienten mit anderen Blutgruppen.
- Bei einer positiven Hemmkörperanamnese ist die THL im Median um 1,7 Stunden verlängert.

? Welche Aussage zur PROTECT-VIII-Extension-Studie für Damoctocog alfa pegol ist falsch?

- An der randomisierten, kontrollierten Verlängerungsstudie nahmen 121 Patienten teil.
- Die annualisierte Blutungsrate (ABR) betrug bei den Prophylaxepatienten im Median 1,49 verglichen mit 34,09 bei denen unter Bedarfstherapie.
- Bei einmal wöchentlicher Prophylaxe betrug die ABR im Median 0,65.
- Bei den Patienten, die alle fünf bzw. alle zwei Tage Damoctocog alfa pegol erhielten, lag die mediane ABR bei 1,17 bzw. 1,57.
- Die Hälfte der Patienten war in den letzten sechs Monaten blutungsfrei.

? Für eine PK-adjustierte Prophylaxe ist die Kenntnis der individuellen FVIII-Halbwertszeit wichtig. Diese wird beeinflusst durch ...

- Lebensalter und Gewicht.
- Blutgruppe.
- Von-Willebrand-Faktor-Spiegel.
- körperliches Aktivitätsniveau.
- alle unter a) bis d) genannten Parameter.

? Welche App kann NICHT für die digitale Dokumentation der Hämophilietherapie genutzt werden?

- myWAPPS-Hemo
- smart medication
- myPKFiT
- Faktormap
- Haemoassist