

Neue Therapieoptionen in der Hämophilie durch personalisierte Prophylaxe

Dr. med. Georg Goldmann, Bonn

Zusammenfassung

Hämophilie A ist eine seltene angeborene Blutungsstörung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) gekennzeichnet ist. Die lebenslange prophylaktische FVIII-Substitution ist die Therapie der Wahl bei schwerer Hämophilie A. Dennoch erleiden über 50 % der so behandelten Patienten Spontanblutungen, da die individuelle Halbwertszeit von FVIII stark variiert. Eine rein gewichtsbasierte Prophylaxe mit FVIII-Fixdosen ist daher oft nicht ausreichend.

Bei der personalisierten Prophylaxe werden neben Alter und Gewicht, körperlicher Aktivität und Lebensstil, auch die individuelle Pharmakokinetik des Patienten berücksichtigt. Mittels webbasierter Tools und Apps für Smartphones ist heute eine auf die individuelle Pharmakokinetik (PK) abgestimmte Prophylaxe möglich.

In dieser Fortbildung erfahren Sie mehr über die Bedeutung der Halbwertszeitverlängerung von FVIII-Präparaten und welche Ergebnisse mit pegylierten FVIII-Präparate in Studien erzielt wurden. Sie lernen die Möglichkeiten der individualisierten, PK-gesteuerten Prophylaxe kennen, die erstmals in der PROPEL-Studie eingesetzt wurde, um die Auswirkungen unterschiedlich hoher Talspiegel zu eruieren.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Fakten zur Epidemiologie, Einteilung und Symptomatik der Hämophilie A sowie zur Bedeutung des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII),
- ✓ aktuelle Behandlungsoptionen bei Hämophilie A mit besonderem Fokus auf die Prophylaxe mit rekombinanten FVIII-Präparaten mit verlängerter Halbwertszeit (Extended-Half-Life-(EHL)Präparate),
- ✓ Studienergebnisse der in Deutschland aktuell zugelassenen pegylierten EHL-Präparate Rurioctocog alfa pegol und Damoctocog alfa pegol,
- ✓ die Bedeutung von FVIII-Halbwertszeiten und patientenindividueller Pharmakokinetik (PK) für die Behandlung,
- ✓ Möglichkeiten und Stellenwert individualisierter, PK-gesteuerte Prophylaxe mittels webbasierter Software anhand aktueller Studienergebnisse.

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.

Redaktionelle Leitung/Realisation

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



HÄMOPHILIE – ERBLICH BEDINGTE ERKRANKUNG

Hämophilie ist eine mit dem X-Chromosom verknüpfte, angeborene Blutungsstörung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (bei Hämophilie A) oder Faktor IX (bei Hämophilie B) verursacht wird [1]. Dieser Mangel ist das Ergebnis von Mutationen in den jeweiligen Gerinnungsfaktor-Genen.

Hämophilie A tritt deutlich häufiger auf als Hämophilie B: Etwa 80–85 % der Menschen mit dieser Gerinnungsstörung haben Hämophilie A [1]. Die Inzidenz der Hämophilie A liegt bei 1 bis 2 pro 10.000 männliche Geburten, die Inzidenz der Hämophilie B bei etwa 1 bis 2 pro 50.000.

In Deutschland waren 2017 ca. 4.550 Hämophiliepatienten in Behandlung [2], davon etwa 3.850 mit Hämophilie A und rund 700 mit Hämophilie B.

Weltweit leiden nahezu 200.000 Menschen an Hämophilie, weitere 115.000 an anderen Blutungsstörungen [2]. Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs bei Hämophilie A werden in der Regel nur Männer klinisch auffällig. Frauen haben als Überträger der Genmutation eine um etwa 50 % verringerte Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität [1]. Die meisten Trägerinnen sind dennoch, im Alltagsleben zumeist asymptomatisch, können aber im Rahmen von Verletzungen, oder bei operativen Eingriffen substitutionspflichtig werden.

DAS FAKTOR-VIII-MOLEKÜL IN DER BLUTGERINNUNG

Faktor-VIII ist ein hauptsächlich von der Leber gebildetes, großes Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 300 kDa, welches im Plasma als Komplex mit dem von Willebrand-Faktor (vWF) zirkuliert [3]. Die Verbindung mit dem vWF stabilisiert FVIII und schützt es vor vorzeitiger Proteolyse [3], so dass eine normale Halbwertszeit von 8–12 Stunden für FVIII resultiert.

Das Fehlen oder die Dysfunktion des von vWF verkürzt die Halbwertszeit von FVIII auf ca. 2–3 Stunden, so dass die gesteigerte Blutungsneigung auch durch den Mangel an Faktor-VIII bedingt ist [4]. Somit spielt der vWF eine wichtige protektive Rolle. Am von Willebrand-Syndrom leiden weltweit ca. 76.000 Menschen [2].

Die Aufgaben von Gerinnungsfaktor VIII und vWF im Rahmen der Hämostase ergeben sich durch ein enges Zusammenspiel dieser beiden Komponenten (so genanntes Faktor-VIII/vWF-Komplex). Die wesentliche Funktion des aktivierten Faktor-VIII (FVIIIa) besteht darin, in Gegenwart von Kalziumionen und Phospholipiden, welche bei Verletzungen freigesetzt werden, die Umwandlung von Faktor X in die aktive Form (FXa) zu beschleunigen.

SCHWEREGRADE DER HÄMOPHILIE A

Der Schweregrad der klinischen Symptome der Hämophilie A wird durch die Restaktivität des Gerinnungsfaktors VIII bestimmt [1]. Liegt die Faktor-VIII-Aktivität unter 1 % des Normalwertes, besteht eine schwere Hämophilie mit der Neigung zu spontanen Blutungen (■ **Tab. 1**) [5]. Die Diagnose wird meist in den ersten 2 Lebensjahren gestellt, wenn die Kinder Laufen lernen und sich z. B. beim Fallen verletzen [5].

Hämophilie betrifft weltweit nahezu 200.000 Menschen

Tabelle 1
Schweregrade der Hämophilie A;
mod. nach [1]

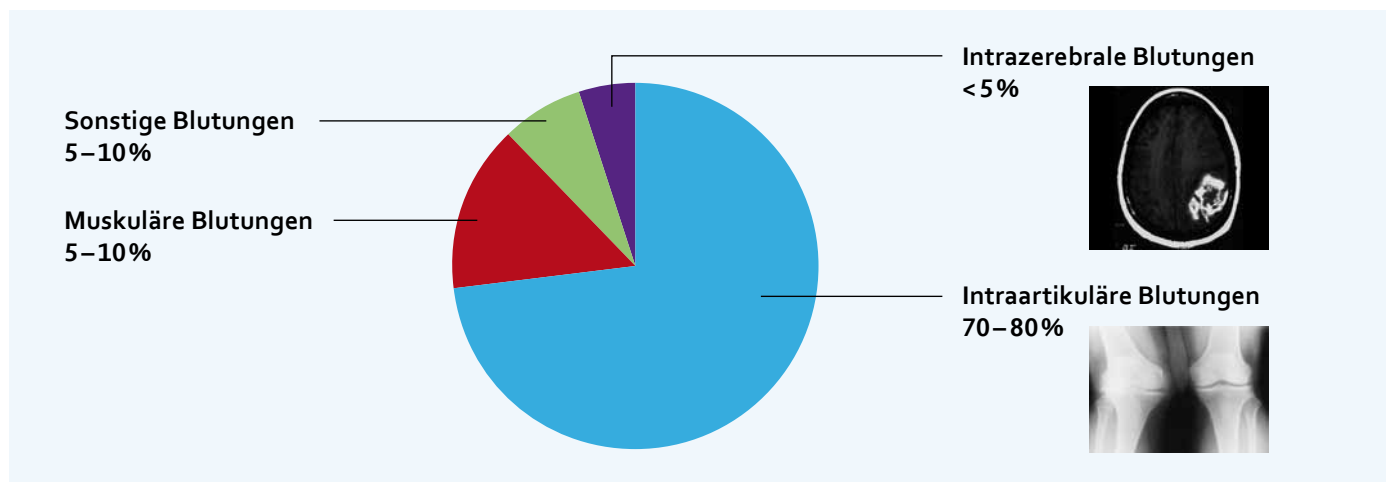
	Schwere Hämophilie	Mittelschwere Hämophilie	Leichte Hämophilie
FVIII-Aktivität (% der normalen Aktivität)	<1 %	1 % bis ≤ 5 %	> 5 % bis <40 %
Zahl der Blutungen pro Jahr	24–60	1–12	≤1
Blutungstyp	Spontanblutungen	Verletzungsblutungen	Erstmanifestation oft erst durch intraoperativ bedrohliche Blutung

Von einer mittelschweren Hämophilie spricht man, wenn die Aktivitäten des Gerinnungsfaktors zwischen 1 % und 5 % der Norm betragen. Blutungen treten hier selten spontan auf. Es kann aber schon nach kleineren Verletzungen zu verlängerten Blutungen kommen. Die Häufigkeit der Blutungsepisoden variiert, in der Regel von einmal im Monat bis einmal im Jahr [5]. Für gewöhnlich erfolgt die Diagnose im 5. oder 6. Lebensjahr [5].

Eine leichte Hämophilie wird diagnostiziert, wenn die Aktivität des Gerinnungsfaktors zwischen 5 % und 40 % liegt [1]. Werte über 40 % werden noch als normal angesehen. Anomale Blutungen treten hier nur selten und meist nach Operationen und Zahnextraktionen auf. Daher werden Personen mit leichter Hämophilie A oft erst im späteren Leben diagnostiziert [5].

SYMPTOME UND VERLAUF DER HÄMOPHILIE A

70–80 % der Blutungen bei Hämophilie treten intraartikulär auf. Wiederholte Einblutungen führen zu einer Ausweitung der Gelenkkapsel und Vernarbungen des Gelenkinnenraumes. Daher entwickeln viele Patienten schon in jungen Jahren eine Hämarthrose. Am häufigsten davon betroffen sind Scharniergelenke wie Sprung-, Knie- und Ellbogengelenk, seltener Schulter, Handgelenk und Hüfte (■ Abb. 1) [1].



Hämatome in der Muskulatur haben einen Anteil von 10–20 % an den Blutungen. Typische Blutungsstellen sind auch die Schleimhäute von Mund und Nase, das Zahnfleisch sowie der Urogenitaltrakt. Blutungen, die intrakraniell, gastrointestinal oder im Rachen auftreten, können lebensbedrohlich sein [1].

Bei unzureichender Behandlung führen rezidivierende Blutungen innerhalb der ersten ein bis zwei Lebensjahrzehnte zu einer fortschreitenden Schädigung der Gelenke und Muskeln mit Funktionsverlust, Muskelatrophie, Gelenkdeformationen und Kontrakturen, die chronische Schmerzen und Behinderungen zur Folge haben können [1].

BEHANDLUNG DER HÄMOPHILIE

Die Behandlung der Wahl bei Hämophilie A ist die Faktor-VIII-Substitution. Diese hat sich von einem reaktiven Therapieansatz („On-demand-Therapie“, d. h. bedarfsorientierte Behandlung während einer Blutung) zu einem proaktiven (Prophylaxe, routinemäßige Substitution mit Gerinnungsfaktoren) weiterentwickelt [1]. Ziel der Behandlung ist es, einen FVIII-Spiegel von >1 % aufrechtzuerhalten, um das Risiko schwerwiegender Blutungen zu reduzieren [1].

Wie eine aktuelle Metaanalyse zeigt, hat die Prophylaxe einen signifikant besseren Einfluss auf die Blutungsprävention und die Lebensqualität als eine „On-Demand“-Therapie. [6]. Für Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit einer Faktor-VIII-Rest-

Blutungen bei Hämophilie treten vor allem intraartikulär auf

Abbildung 1
Häufige Lokalisationen von Blutungen bei Hämophilie A; mod. nach [1]

Die Faktor-VIII-Substitution ist die Behandlung der Wahl bei Hämophilie A

aktivität unter 1 %, also der schweren Verlaufsform, ist die Prophylaxe daher die Therapie der Wahl. Durch sie können spontane Blutungen verhindert und chronischen Gelenkerkrankungen vorgebeugt werden [1]. Allerdings stellt die lebenslange Therapie hohe Anforderungen an die Patienten. Dazu gehört ein hohes Maß an Einsicht, Eigenverantwortung und ein gutes Krankheitsmanagement.

AKTUELLE THERAPIEOPTIONEN

Zur Faktor-VIII-Substitution stehen derzeit Präparate der ersten, zweiten und dritten Generation zur Verfügung.

1. Generation

Bis zum Ende der 80 Jahre wurde Faktor-VIII ausschließlich aus humanem Blutplasma gewonnen, was jedoch eine Gefahr für die Übertragung infektiöser Krankheiten darstellte. Diese sog. Plasma-Derivate (pdFVIII-Präparate) werden mittlerweile verschiedenen Virusinaktivierungsmaßnahmen unterzogen und umfassend getestet, so dass sie als sehr sicher gelten.

2. Generation

Seit Anfang der 90er Jahre wird Faktor-VIII auch mittels einer rekombinanten DNA-Technologie hergestellt. Diese biotechnologisch (rekombinant) hergestellten rFVIII-Präparate bieten eine sehr viel höhere Sicherheit vor Viren und anderen Verunreinigungen als die pdFVIII-Präparate. Zu den rFVIII-Präparaten gehört u. a. auch Octocog alfa.

3. Generation

Faktorpräparate der dritten Generation enthalten kein tierisches oder menschliches Protein mehr. Auch die verwendeten Zellkulturen sind frei von Proteinen aus tierischem oder menschlichem Blut. Zu diesen Präparaten gehören u. a. Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit, sogenannte Extended-Half-Life (EHL)-FVIII-Präparate. Diese verfügen über eine längere Wirkdauer, wodurch der Schutz vor Blutungen erhöht, das Injektionsintervall vergrößert und die Zahl der Injektionen reduziert werden kann.

EXTENDED-HALF-LIFE (EHL)-FVIII-PRÄPARATE

Aktuell stehen in Deutschland drei rFVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ) zur Verfügung:

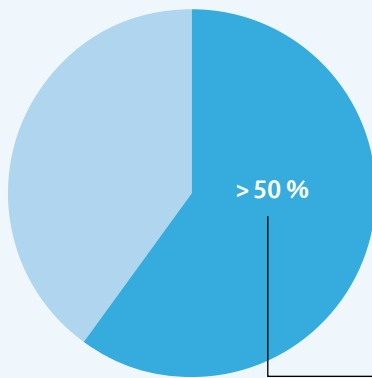
- Efmoroctocog alfa
- Rurioctocog alfa pegol
- Damoctocog alfa pegol

Die mittleren Halbwertszeiten lagen nach einer Einzeldosis gemäß chromogenem Test zwischen ca. 13 und 17 Stunden [7–9]. Im Vergleich zur Standardmedikation rFVIII wurde die HWZ durch ein EHL-FVIII-Präparat um das ca. 1,2- bis 1,5-fache verlängert [10–14].

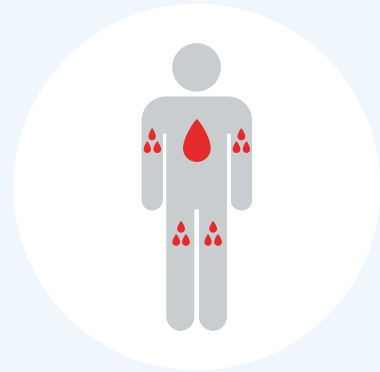
SPONTANBLUTUNGEN TROTZ PROPHYLAXE MIT FVIII

Zu den größten Herausforderungen in der Hämophilie-Behandlung gehören Spontanblutungen. Real-World-Daten haben gezeigt, dass es trotz Prophylaxe bei einem Großteil der Patienten zu Spontanblutungen kommt (● **Abb. 2**) [15–17].

Ein möglicher Grund kann die mangelnde Adhärenz sein, die häufig bei jungen Hämophilie-Patienten beobachtet wird [18]. Zudem gibt es hinsichtlich der Pharmakokinetik große interindividuelle Unterschiede: Sowohl von Patient zu Patient



In klinischen Studien
erlitten mehr als 50 %
der Patienten unter
Prophylaxe Blutungen.



als auch in den verschiedenen Altersstufen wird Faktor-VIII unterschiedlich schnell abgebaut. Bei zu kurzer Halbwertszeit des FVIII-Präparates ist die Faktorkonzentration am Ende des Injektionsintervalls nicht ausreichend, um vor Blutungen zu schützen. Präparate mit längerer Halbwertszeit können – bei unverändertem Injektionsintervall – zu höheren Talspiegeln führen und so das Risiko für Spontanblutungen verringern und die Behandlungssicherheit steigern.

VERLÄNGERUNG DER HALBWERTSZEIT (PEGYLIERUNG)

Heute werden im Wesentlichen zwei biotechnologische Verfahren zur Verlängerung der Halbwertszeit von FVIII-Produkten eingesetzt: Die Fusion des Gerinnungsfaktors mit einem anderen, rekombinant hergestellten Protein (Fc-Region von Immunglobulin G bzw. Albumin) und die PEGylierung [19].

Bei der PEGylierung werden Polyethylenglycol(PEG)-Moleküle kovalent an bestimmte Stellen der FVIII-Moleküle gebunden, so dass durch die Vergrößerung des Gesamtkomplexes die renale Ausscheidung verlangsamt wird [20, 21]. Gleichzeitig ist das Protein vor proteolytischem Abbau geschützt ist [22]. Beides führt zu einer längeren Verweildauer im Blut.

Durch eine verminderte Bindung des pegylierten FVIII-Proteins an den Clearance-Rezeptor reduziert sich auch die Clearance-Rate [20]. Da die PEG-Moleküle das Protein sterisch abschirmen, ist auch dessen Immunogenität verringert [22].

Zur PEGylierung verwenden die Hersteller von Faktor-VIII-Präparaten unterschiedlich große PEG Moleküle und binden diese an unterschiedliche Stellen des Gerinnungsfaktors.

Sicherheitsaspekte der Pegylierung

Die PEGylierung ist ein international bewährtes Verfahren zur Verlängerung der Halbwertszeit von Arzneimitteln. PEGylierte Therapeutika sind seit den 90er Jahren verfügbar und werden fortwährend weiterentwickelt [21, 23, 24]. PEG-Moleküle mit einer molekularen Größe ≤ 30 kDa werden über die Niere und die Leber eliminiert und reichern sich nicht im Körper an [20, 23]. PEG wird als nicht immunogen eingestuft und im Rahmen der Zulassungsstudie zu Rurioctocog alfa pegol wurden keine neuen Antikörper gefunden, die gegen die pegylierten Epitope des FVIII gerichtet waren [13]. Bislang wurden auch keine PEG-spezifischen Nebenwirkungen unter Rurioctocog alfa pegol beobachtet [13, 25, 26].

PROLONG-ATE: Zulassungsstudie für Rurioctocog alfa pegol

Rurioctocog alfa pegol ist seit Januar 2018 zur Behandlung und Prophylaxe von Personen ab 12 Jahren mit Hämophilie Typ A zugelassen. Die Zulassung basiert u. a. auf der PROLONG-ATE-Studie, einer multizentrischen, offenen, zweiarmigen

Abbildung 2

Trotz Prophylaxe kommt es bei einem Großteil der Patienten zu Spontanblutungen; mod. nach [15–17]

Die Verlängerung der Halbwertszeit von Arzneimitteln durch PEGylierung wird seit den 1990er Jahren erfolgreich praktiziert

Phase II/III-Studie mit insgesamt 137 vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A [13].

Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Erhebung von pharmakokinetischen Parametern von Rurioctocog alfa pegol. Die Patienten erhielten entweder eine Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol in einer Dosierung von 40–50 IE/kg Körpergewicht zweimal wöchentlich (Studienarm A) oder eine Behandlung nach Bedarf in einer Dosierung von 10–60 IE/kg Körpergewicht (Studienarm B). Eine Teilpopulation von 25 Patienten aus Studienarm A wurde PK-Messungen unterzogen [13].

Der primäre Endpunkt war die annualisierte Blutungsrate (Annualized Bleeding Rate, ABR) im Vergleich zwischen Patienten mit prophylaktischer Dosierung und Patienten mit Bedarfsmedikation. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Anzahl der Infusionen zur Behandlung einer Blutungsepisode, die Länge der Intervalle zwischen den Blutungsepisoden sowie die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten [13].

PROLONG-ATE: Ergebnisse

Bei Patienten unter prophylaktischer Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol war die mediane annualisierte Blutungsrate (ABR) im Vergleich zur On-demand-Behandlung während des 6-monatigen Zeitraums um 95 % reduziert. Die mediane (ABR) im Bedarfsbehandlungs-Arm betrug 41,5, die im Prophylaxe-Arm betrug 1,9. Dabei blieben fast 40% der Patienten unter Prophylaxe blutungsfrei; ca. 57% hatten keine Blutungsepisoden in Gelenken und ca. 57% hatten keine spontanen Blutungsepisoden [13]. Alle Patienten im Bedarfsbehandlungs-Arm hatten eine Blutungsepisode, darunter eine Episode mit Gelenkblutung oder spontaner Blutung.

98% der Patienten, die mit Rurioctocog alfa pegol prophylaktisch behandelt wurden, benötigten im Behandlungszeitraum keine Dosisanpassung. Bei 2 Patienten wurde die Dosis aufgrund von Blutungen in Zielgelenken während der Prophylaxe auf 60 IE/kg erhöht [13].

96% der Blutungsepisoden wurden mit einer oder zwei Injektionen wirksam behandelt. Es wurden weder FVIII-Inhibitoren noch Antikörper gegen CHO-(chinese hamster vary cells)-Proteine oder PEG beobachtet [13].

PROTECT VIII: Zulassungsstudie für Damoctocog alfa pegol

Damoctocog alfa pegol ist seit Januar 2019 zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A zugelassen [9]. Die Zulassung basiert auf den Ergebnissen der multizentrischen, teilrandomisierten, offenen Phase-II/III Studie bei 134 Patienten mit schwerer Hämophilie A [27].

Die Studie untersuchte die Prophylaxe, Bedarfsbehandlung und perioperative Behandlung bei vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerer Hämophilie A. Nach einer 10-wöchigen Run-in-Phase mit einem Standard-Präparat wurden für die 36-wöchige Hauptstudie die Patienten auf eine Injektion 1x pro Woche (60 IE/kg) oder eine Injektion alle 5 Tage (45–60 IE/kg) mit dem neuen Präparat randomisiert. Zudem erhielten 11 Patienten 2 Injektionen pro Woche (30–40 IE/kg). 13 Patienten mit erhöhter Blutungsneigung erhielten ebenfalls 2 Injektionen pro Woche mit dem neuen Präparat.

PROTECT VIII: Ergebnisse

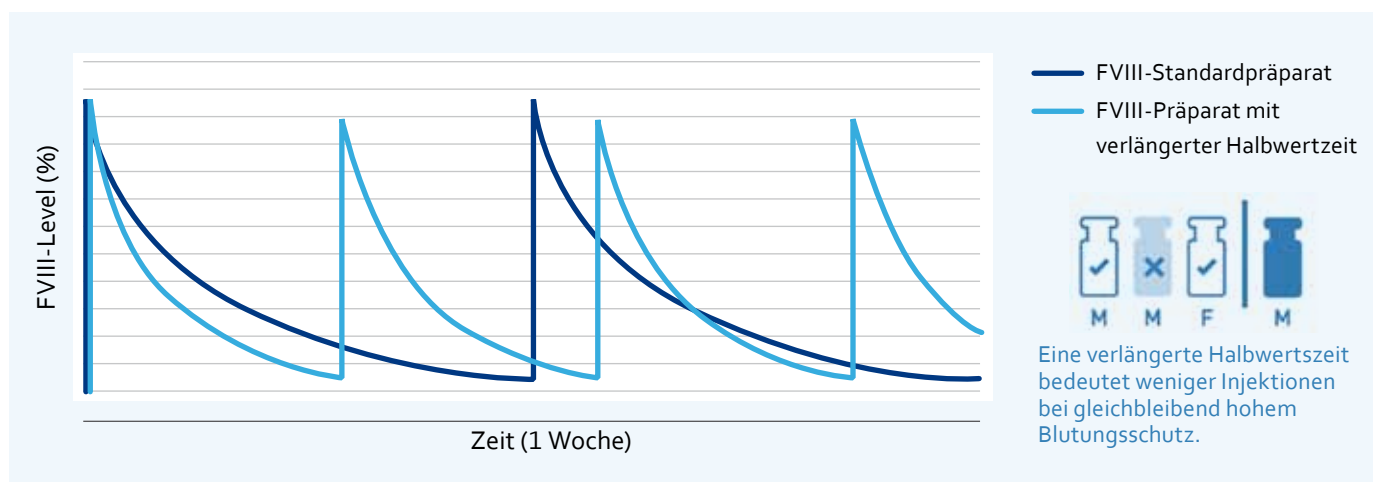
Bei den Patienten mit normaler Blutungsneigung, die alle 5 Tage, bzw. 2x pro Woche Injektionen mit Damoctocog alfa pegol erhielten, betrug die annualisierte Blutungsrate (ABR) jeweils 1,9 [27].

Rund ein Viertel der Patienten, die 1 Injektion pro Woche erhielten, erlitten in der Hauptstudie Durchbruchblutungen und verkürzten daraufhin das Injektionsintervall. Bei den verbleibenden Patienten betrug die ABR unter wöchentlicher Injektion 1,0. Die Hälfte davon hatte keine Blutungen. Bei den Patienten mit erhöhter Blutungsneigung betrug die ABR 4,1. Patienten unter Bedarfstherapie hatten eine ABR von 23,4.

91% der aufgetretenen Blutungen konnten mit ein oder 2 Injektionen des neuen Präparats kontrolliert werden. Damoctocog alfa pegol weist ein für ein Faktor-VIII-Präparat typisches Sicherheitsprofil auf. 2 Patienten beendeten die Studie vorzeitig aufgrund von Hypersensitivitätsreaktionen. Kein Patient bildete Faktor-VIII-Inhibitoren oder neutralisierende anti-PEG-Antikörper

VORTEILE DER VERLÄNGERTEN HALBWERTSZEIT

FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit (HWZ) eröffnen die Möglichkeit, die Behandlung noch besser an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen. Die Abbildung 3 zeigt die Pharmakokinetik des Faktor-VIII-Spiegels eines Standard-Präparates (hellblau), welches in der Regel dreimal wöchentlich gespritzt wird im Vergleich zu einem Präparat mit verlängerter HWZ (dunkelblau), welches – bei gleichem Talspiegel – nur zweimal gespritzt werden muss (● Abb. 3).



Für den Patienten ermöglicht eine Prophylaxe mit einem FVIII-Präparat mit verlängerter Halbwertszeit weniger Injektionen bei gleichbleibend hohem Blutungsschutz (Convenience). Bei einem typischen Patienten können auf diese Weise mehr als 50 intravenöse Injektionen pro Jahr erspart werden. Damit einhergehende längere therapiefreie Intervalle lassen eine Erhöhung der Lebensqualität sowie eine erleichterte Teilhabe am normalen sozialen und beruflichen Leben erwarten. Durch die Reduktion der als belastend empfundenen Applikation kann zudem eine Verbesserung der Therapieadhärenz erreicht werden. Das wiederum kann sich positiv auf den Therapieerfolg auswirken.

Wird das Behandlungsregime beibehalten, können durch das HWZ-verlängerte Produkt auch deutlich höhere Talspiegel erzielt und so der Schutz vor Spontanblutungen verstärkt werden (Protektion). Möglicherweise steigt die Akzeptanz gegenüber der Prophylaxe und Betroffene, die bisher nur „on demand“ behandelt wurden, wechseln in ein Prophylaxe-Modell. Das wichtigste Ziel ist in jedem Fall eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse.

Abbildung 3

Vorteile der FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit

DIE INDIVIDUELLE HALBWERTSZEIT

Nicht nur die FVIII-Präparate zeigen unterschiedliche Halbwertszeiten. Auch unter den Patienten besteht eine erhebliche Variabilität in der pharmakokinetischen Reaktion auf den Gerinnungsfaktor [28].

Was das für die FVIII-Prophylaxe bedeuten kann, zeigt das vorliegende Beispiel dreier Patienten: Morgens verabreichen sich alle dieselbe Menge FVIII pro kg Körpergewicht. Am Abend beträgt die FVIII-Aktivität bei Patient A, der eine lange individuelle HWZ aufweist, 37 %, bei Patient B mit kurzer individueller HWZ 9,2 % und bei Patient C mit einer mittleren individuellen HWZ 18 % (● Abb. 4).

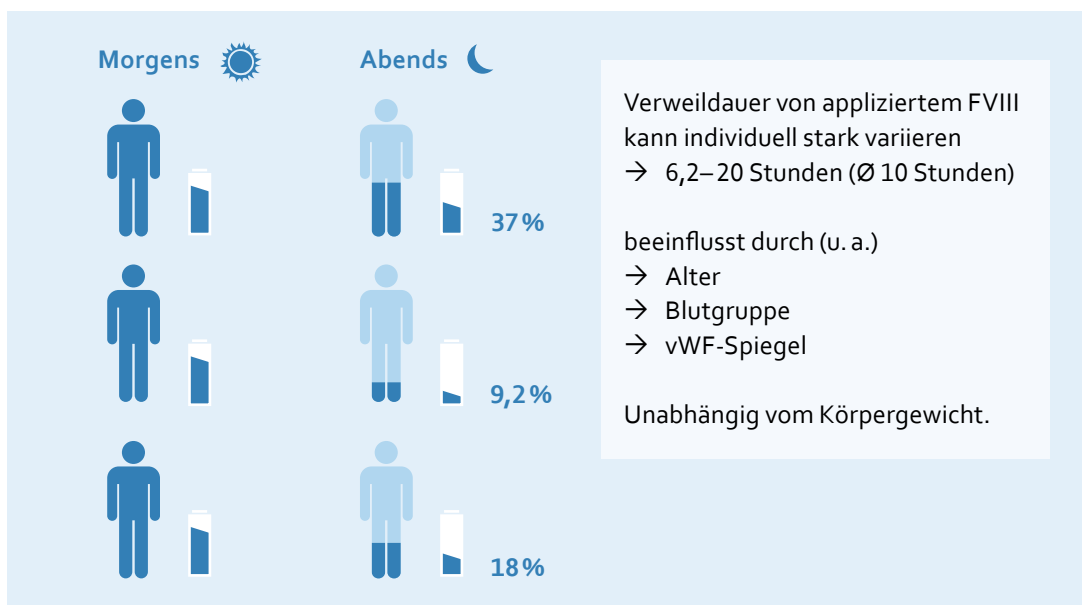


Abbildung 4

Patientenindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Reaktion auf den Gerinnungsfaktor; mod. nach [28]

Forscher der Medizinischen Universität Wien, die die individuellen FVIII-Halbwertszeiten von 42 Hämophilie-A-Patienten ermittelten, fanden Werte zwischen 6,2 und 20,7 Stunden, bei einem medianen Wert von 10 Stunden [28]. Einfluss auf die HWZ hatten in dieser Untersuchung das Alter, die Blutgruppe und der von-Willebrand-Faktor-(vWF)Serumspiegel, jedoch nicht das Körpergewicht [28].

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass eine rein gewichtsbasierte Prophylaxe mit FVIII-Fixdosen zwar effektiv sein kann, aber auch zu Fehleinschätzungen des jeweiligen Faktorspiegels führen kann. Das „One size fits all“-Prinzip ist zudem wenig flexibel und entspricht in der Regel nicht den individuellen Bedürfnissen und Erwartungen der Patienten [29].

DIE PERSONALISIERTE PROPHYLAXE

Eine optimale Behandlung der Hämophilie A ist auf die individuellen Bedürfnisse jedes einzelnen Patienten abgestimmt: Zu den wichtigsten Faktoren der personalisierten Prophylaxe gehören Alter und Gewicht, körperliche Aktivität und Lebensstil, die Ziele des Patienten und seine Therapietreue, die individuelle Pharmakokinetik, Blutungsfrequenz, Gelenkstatus und Komorbiditäten [29, 30]. Ein ideales Prophylaxeprogramm sollte alle oben genannten Punkte berücksichtigen und den Bedürfnissen der Patienten gerecht werden können [29, 31–33].

Die Bestimmung der individuellen Pharmakokinetik ist Grundlage einer optimierten, persönlichen Prophylaxe, die Patienten mehr Flexibilität und mehr Sicherheit hinsichtlich der Vermeidung und Vorbeugung von Blutungen bieten kann [34, 35].

Eine rein gewichtsbasierte Prophylaxe mit FVIII-Fixdosen ist oft nicht ausreichend

DIE PK-GESTEUERTE PROPHYLAXE

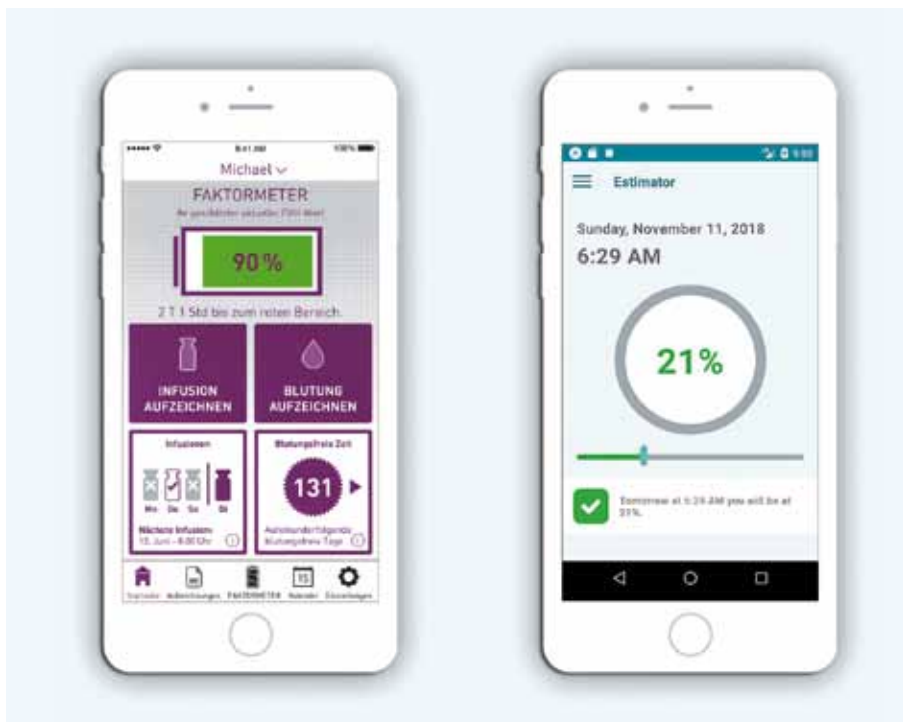
Um die Pharmakokinetik (PK) von FVIII vorherzusagen, sind Körpergewicht und Lebensalter allein nicht ausreichend [36]. Zur Berechnung der individuellen Verweildauer des Faktor-VIII wurden bislang bis zu 11 Blutproben von einem Patienten benötigt.

Heute bieten webbasierte-Tools wie der präparateübergreifende Service „WAPPS-Hemo“ (Web Accessible Population Pharmacokinetics Service, Hemophilie) oder das präparategebundene, CE-zertifizierte Medizinprodukt „myPKFiT“ (für Octocog alfa und Rurioctocog alfa pegol) die Möglichkeit, anhand von nur 2 Blutproben die individuelle Pharmakokinetik für ein bestimmtes FVIII-Präparat zu berechnen und zu monitoren. Bei myPKFiT beruht die PK-Analyse auf einem Prognosemodell (Bayes-Analyse), dem die in klinischen Studien gewonnenen pharmakokinetischen Daten einer Population zugrunde liegen [37, 38].

Mit den Programmen lassen sich individuelle Behandlungspläne simulieren und die individuell erforderliche Dosierung und der passende Zeitpunkt für eine Faktor-VIII-Substitution errechnen. Mit dieser Information kann das jeweilige Aktivitätslevel des Patienten an die prognostizierten Spitzen- und Talspiegel angepasst werden und in manchen Fällen die Zahl der Injektionen verringert werden [38].

PATIENTEN-APPS FÜR DIE INDIVIDUALISIERTE PROPHYLAXE

Mithilfe der passenden Smartphone-Apps („myWAPPS“ bzw. „myPKFiT“) erhalten die Patienten – nach Freischaltung durch den Arzt – Zugriff auf ihre aktuellen und prognostizierten FVIII-Aktivitätslevel, um ihre körperlichen Aktivitäten entsprechend anpassen zu können (■ Abb. 5).



Webbasierte Tools und Apps für Smartphones erlauben eine auf die individuelle Pharmakokinetik (PK) abgestimmte Prophylaxe.

Abbildung 5
Patienten-Apps wie myPKFiT (links) oder myWAPPS (rechts) erlauben eine Prognose des FVIII-Aktivitätsspiegels

In der myPKFiT-App beispielsweise wird der geschätzte, aktuelle FVIII-Wert patientenfreundlich über einen sogenannten „FAKTORMETER“ in Form eines Batteriesymbols dargestellt. Die Zeit bis zum Erreichen des Talspiegels wird ebenfalls angezeigt. Wenn der prognostizierte Faktor-VIII-Spiegel niedrig ist und ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht, werden die Patienten von der App gewarnt.

Die Patienten können außerdem Datum, Uhrzeit und Details ihrer Injektionen protokollieren und mit ihrem Arzt teilen.

INDIVIDUALISIERTE PROPHYLAXE UND ALLTAGSGESTALTUNG

Ein wesentlicher Vorteil der PK-gesteuerten Prophylaxe besteht darin, dass die Dosierungsschemata nach den Vorlieben des Patienten modifiziert werden können. Sollte ein Patient an bestimmten Wochentagen regelmäßig körperlich aktiv sein, kann das Applikationsregime so gewählt werden, dass das FVIII-Niveau zu diesem Zeitpunkt entsprechend hoch ist.

Anhand der durch die App bereitgestellten Grafiken können im Arzt-Patient-Gespräch abstrakte pharmakokinetische Konzepte, die unmittelbaren Einfluss auf die Gesundheit des Patienten haben, visualisiert werden. Dies könnte zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der prophylaktischen Substitutionstherapie führen und den Patienten in die eigene Behandlung stärker involvieren.

PROPEL-STUDIE

Patienten mit schwerer Hämophilie A haben eine Faktoraktivität <1 IE/dl bzw. $<1\%$ der normalen Aktivität; bei mittelschwerer Hämophilie A liegt die Aktivität zwischen $1 - \leq 5$ IE/dl ($1 - \leq 5\%$) [1]. Seit den 1970er Jahren war das Ziel der prophylaktischen Behandlung, das Blutungsmuster der schweren Hämophilie A in das einer mittelschweren Hämophilie A zu überführen [39]. Daher wurden traditionell in der Prophylaxe FVIII-Talspiegel von $1 - 3$ IE/dl angestrebt, um Spontanblutungen zu reduzieren [39].

Klinische und Real-World-Studien zeigen jedoch, dass diese Talspiegel in vielen Fällen nicht ausreichen und darunter immer noch Blutungen auftreten, die bleibende Schäden für Betroffene haben können [11, 16, 39, 40].

Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko könnten von höheren FVIII-Talspiegeln profitieren. Es gibt Hinweise darauf, dass ein FVIII-Spiegel $\geq 10\%$ die annualisierte Gesamtblutungsrate (ABR) sogar auf Null reduzieren könnte [41]. Inwieweit dieses möglich ist, wurde in der PROPEL-Studie untersucht und damit erstmals aufgezeigt, welche Möglichkeiten eine personalisierte Prophylaxe bieten kann [42].

PROPEL-STUDIE: Studiendesign und -ziele

In der prospektiven, randomisierten, multizentrischen klinischen Phase-III-Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol bei Patienten mit PK-gesteuerter Prophylaxe und verschiedenen FVIII-Talspiegeln verglichen. Untersucht wurden Blutungsraten bei 115 Patienten (12–61 Jahre) mit schwerer Hämophilie A mit niedrig ($1 - 3\%$) und hoch ($8 - 12\%$) eingestellten Talspiegeln [42]. Die Kontrolle der Talspiegel erfolgte mit dem Programm myPKFIT. Primärer Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer in jeder Gruppe, die eine annualisierte Blutungsrate von Null im Verlauf der zweiten 6-monatigen Studienperiode erreichten.

PROPEL-STUDIE: Ergebnisse

Den primären Endpunkt, eine annualisierte Gesamtblutungsrate (ABR) von Null, erreichten im Studienzeitraum von 6 Monaten 66% der Patienten in der Gruppe mit hohen Talspiegeln und nur 39% der Patienten mit niedrigen Talspiegeln [42]. Statistisch war der Unterschied nicht signifikant.

Der gleiche Trend zeigte sich auch in den sekundären Endpunkten: 84% der Patienten mit hohen Talspiegeln wiesen keine spontanen annualisierten Blutungsereignisse und 90% keine spontanen annualisierten Gelenkblutungsrate auf im Vergleich zu 61% bzw. 68% der Patienten mit niedrig eingestellten Talspiegeln [42]. Das Sicherheitsprofil von Rurioctocog alfa pegol zwischen beiden Behandlungsgruppen war vergleichbar und stimmte mit dem früherer Studien überein [42].

Klinische und Real-World-Studien deuten darauf hin, dass Risikopatienten von höheren FVIII-Talspiegeln profitieren könnten

Die Studienergebnisse unterstützen die Annahme, dass mit höheren Talspiegeln, die durch eine personalisierte, PK-gesteuerte Prophylaxe erzielt wurden, ein verbesserter Blutungsschutz für viele Patienten erreicht werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Eine schwere Hämophile A ist gekennzeichnet durch häufige Spontanblutungen mit Einblutungen in die Gelenke bei einer Faktor-VIII-Aktivität unter 1 % des Normalwertes. Bei unzureichender Behandlung führen rezidivierende Blutungen zu Gelenkdeformationen und Kontrakturen, die chronische Schmerzen und Behinderungen zur Folge haben können.

Die prophylaktische Behandlung erfolgt durch intravenöse Gabe von Faktor-VIII-Präparaten, durch die Talspiegel von $\geq 1\%$ erzielt werden sollen. Die Patienten weisen jedoch eine erhebliche Variabilität in der pharmakokinetischen Reaktion auf den Gerinnungsfaktor auf, so dass eine rein gewichtsbasierte Prophylaxe mit FVIII-Fixdosen zu Fehleinschätzungen des jeweiligen Faktorspiegels führen kann.

Extended-Half-Life (EHL)-FVIII-Präparate verfügen über verlängerte Halbwertszeiten (HWZ), wodurch das Injektionsintervall vergrößert und die Zahl der Injektionen reduziert werden kann. Zudem können höhere Talspiegel erzielt und so der Schutz vor Blutungen erhöht werden.

Die personalisierte Prophylaxe berücksichtigt neben Alter und Gewicht, körperlicher Aktivität und Lebensstil, auch die individuelle Pharmakokinetik des Patienten. Diese kann mittels webbasierte Software mit nur zwei Blutproben berechnet werden. Auf diese Weise lassen sich individuelle Behandlungspläne simulieren und die individuell erforderliche Dosierung und der passende Zeitpunkt für eine Faktor-VIII-Substitution errechnen. Smartphone-Apps warnen die Patienten bei erhöhtem Blutungsrisiko und geben die Möglichkeit, ihre körperlichen Aktivitäten an die prognostizierten FVIII-Spiegel anzupassen.

REFERENZEN

1. Srivastava A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013; 19(1):e1-47.
2. WFH. 2018;. Report on the Annual Global Survey 2017, Montréal, Canada.
3. Mazurkiewicz-Pisarek A et al. The factor VIII protein and its function. Acta Biochim Pol. 2016;63(1):11–16.
4. Schneppenheim R, Budde U. 2006;. von Willebrand-Syndrom und von Willebrand-Faktor: Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie, 2. Aufl. UNI-MED Science. UNI-MED Verl., Bremen
5. Konkle BA et al. 2017;. GeneReviews®: Hemophilia A, Seattle (WA)
6. O'Hara J et al. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. Haemophilia. 2018;24(5):e301-e311.
7. Fachinformation Elocta. (Efmoroctocog alfa), Stand 07. Dezember 2018
8. Fachinformation Adynovi. (Rurioctocog alfa pegol), Stand Februar 2018
9. Fachinformation Jivi. (Damoctocog alfa pegol), Stand 22. November 2018
10. Mahlangu JN. Haemophilia. 2016;(22 Suppl. 2):PO63.
11. Mahlangu J et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. Blood. 2014;123(3):317–325.
12. 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. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2014;12(4):488–496.

13. 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.
14. Bevan DH. *Haemophilia*. 2013;19 (Suppl. 2):10–82. PO53.
15. Kruse-Jarres R et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. 2019;25(2):213–220.
16. Khair K et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia*. 2018;24(1):85–96.
17. Booth J et al. Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia*. 2018;24(5):e322–e327.
18. Thornburg CD, Duncan NA. Treatment adherence in hemophilia. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:1677–1686.
19. Berntorp E, Andersson NG. Prophylaxis for Hemophilia in the Era of Extended Half-Life Factor VIII/Factor IX Products. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(5):518–525.
20. Turecek PL et al. BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged half-life. Development, functional and structural characterisation. *Hamostaseologie*. 2012;32 Suppl 1:S29–38.
21. Fishburn CS. The pharmacology of PEGylation: balancing PD with PK to generate novel therapeutics. *J Pharm Sci*. 2008;97(10):4167–4183.
22. Milla P et al. PEGylation of proteins and liposomes: a powerful and flexible strategy to improve the drug delivery. *Curr Drug Metab*. 2012;13(1):105–119.
23. Stidl R et al. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. *Haemophilia*. 2016;22(1):54–64.
24. Zhang F et al. Discussion about several potential drawbacks of PEGylated therapeutic proteins. *Biol Pharm Bull*. 2014;37(3):335–339.
25. Mullins ES et al. Extended half-life pegylated, full-length recombinant factor VIII for prophylaxis in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2017;23(2):238–246.
26. Brand B et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016;22(4):e251–8.
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.
28. Kepa S et al. Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A. *Haemophilia*. 2015;21(3):343–350.
29. Ar MC et al. Personalized prophylaxis in people with hemophilia A: challenges and achievements. *Expert Rev Hematol*. 2016;9(12):1203–1208.
30. Ar MC et al. Methods for individualising factor VIII dosing in prophylaxis. *Eur J Haematol Suppl*. 2014;76:16–20.
31. Petrini P et al. Individualizing prophylaxis in hemophilia: a review. *Expert Rev Hematol*. 2015;8(2):237–246.
32. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2014;20(5):607–615.
33. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*. 2015;125(13):2038–2044.
34. Álvarez-Román MT et al. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT® in patients with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia*. 2017;23(1):e50–e54.
35. Nagao A et al. Clinical outcomes in hemophilia A patients undergoing tailoring of prophylaxis based on population-based pharmacokinetic dosing. *Thrombosis Research*. 2019;173:79–84.
36. Björkman S et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*. 2012;119(2):612–618.

37. Björkman S, Collins PW. Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2013;11(1):180–182.
38. Mingot-Castellano ME et al. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFiT®. *Haemophilia*. 2018;24(5):e338–e343.
39. den Uijl I et al. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus*. 2013;11(3):364–369.
40. Valentino LA et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost*. 2012;10(3):359–367.
41. Den Uijl IEM et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia*. 2011;17(6):849–853.
42. Klamroth R et al. Results from a Phase 3, Randomized, Multicenter Study of Rurioctocog alfa Pegol PK-Guided Prophylaxis Targeting 2 FVIII Trough Levels in Patients with Severe Hemophilia a (Propel Study). *Hamostaseologie*. 2019;39(S 01):S1-S92.

Autor

Dr. med. Georg Goldmann
Oberarzt
Hämophiliezentrum
Universitätsklinikum Bonn AöR
Venusberg-Campus
153127 Bonn

Fortbildungspartner

Shire Deutschland GmbH

Transparenzinformation

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

Bildnachweis

Golfer: © snaptitude, Adobe Stock; Squashspielerin: © runzelkorn, Adobe Stock;
Mann am Laptop: © Kaesler Media, Adobe Stock; Runner: © StudioLaMagica, Adobe Stock;
Zeitungsleser: © Andrey Burmakin, Adobe Stock; Wanderin: © Daniel Nimmervoll, Adobe Stock;
Bergpanorama: © Hermann, pixabay

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).

? Welche Aussage zur Hämophilie ist falsch?

- ☐ In Deutschland sind ca. 4.550 Hämophiliepatienten in Behandlung
- ☐ Weltweit sind ca. 200.000 Menschen von Hämophilie betroffen
- ☐ Faktor-VIII liegt im Plasma als Komplex mit dem von-Willebrand-Faktor (vWF) vor
- ☐ Hämophilie B tritt etwa 5x häufiger auf als Hämophilie A
- ☐ Das Fehlen von vWF verkürzt die Halbwertszeit von FVIII auf ca. 2–3 Stunden

? Eine schwere Hämophilie A ist typischerweise gekennzeichnet durch ...

- ☐ einen Faktor-VIII-Spiegel >1 IE/dl
- ☐ eine Faktor-VIII-Aktivität 1–5 % des Normalwertes
- ☐ eine Faktor-VIII-Aktivität <1 % des Normalwertes
- ☐ i. d. R. keine Hämarthrosen
- ☐ vor allem Schleimhautblutungen

? Was zeichnet die aktuell in Deutschland zugelassenen Extended-Half-Life-FVIII-Präparate gemeinsam aus?

- ☐ Die Aminosäuresequenzen der Faktor-VIII-Moleküle wurden modifiziert
- ☐ Die Faktor-VIII-Moleküle wurden chemisch modifiziert
- ☐ Die terminale Halbwertszeit ist um bis zu 1,5-fach verlängert
- ☐ Die mittlere Halbwertszeit der EHL-FVIII-Präparate beträgt mindestens 20 Stunden
- ☐ Die EHL-Präparate dürfen nur bei erwachsenen Patienten eingesetzt werden

? Welche Aussage zur PEGylierung ist richtig?

- ☐ PEGylierung ist eine neuartige Technologie
- ☐ PEGylierte Therapeutika sind erst seit kurzem verfügbar
- ☐ PEG wird als immunogen eingestuft
- ☐ PEG-Moleküle ≤ 30 kDa werden über Niere und Leber eliminiert und reichern sich nicht im Körper an
- ☐ bei allen Faktor-VIII-Präparaten werden die PEG-Moleküle an die gleichen Stellen gebunden

? Was ist *kein* Vorteil der verlängerten Halbwertszeit von Faktor-VIII-Präparaten?

- ☐ Mögliche Reduktion des Injektionsintervalls
- ☐ Erhöhung der Talspiegel bei gleichbleibenden Injektionsintervallen
- ☐ Höhere Akzeptanz der Prophylaxe
- ☐ Mögliche Erhöhung der Lebensqualität
- ☐ Die vereinfachte Rekonstitution

? Wodurch wird die individuelle Halbwertszeit von appliziertem Faktor-VIII in der Regel beeinflusst?

- ☐ Alter, Blutgruppe und Serumspiegel des von-Willebrand-Faktors
- ☐ Ernährung
- ☐ Therapietreue und Ziele des Patienten
- ☐ Gelenkstatus und Blutungsfrequenz
- ☐ körperliche Aktivität

? Was hat die PROLONG-ATE-Studie gezeigt?

- ☐ Die annualisierte Blutungsrate (ABR) war unter Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol um 95 % geringer als unter Damoctocog alfa pegol
- ☐ Die annualisierte Blutungsrate (ABR) war 1,9 bei Patienten, die 2x pro Woche Injektionen mit Rurioctocog alfa pegol erhielten.
- ☐ 57 % der Patienten, die mit Rurioctocog alfa pegol prophylaktisch behandelt wurden, benötigten im 6-monatigen Behandlungszeitraum keine Dosisanpassung
- ☐ Es traten unter Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol keine Blutungsepisoden in Gelenken auf
- ☐ Ca. 57 % der Patienten hatten spontane Blutungsepisoden unter Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was sind die wichtigsten Ergebnisse der PROTECT VIII-Studie?

- ☐ Die annualisierte Blutungsrate (ABR) war unter Prophylaxe mit Damoctocog alfa pegol um 95 % geringer als unter der On-demand-Behandlung.
- ☐ Die annualisierte Blutungsrate (ABR) war 1,9 bei Patienten mit normaler Blutungsneigung, die 2x pro Woche Injektionen mit Damoctocog alfa pegol erhielten.
- ☐ Bei Patienten mit normaler Blutungsneigung, die alle 5 Tage Injektionen mit Damoctocog alfa pegol erhielten, betrug die annualisierte Blutungsrate (ABR) 4,1.
- ☐ Bei den Patienten mit erhöhter Blutungsneigung betrug die ABR 23,4.
- ☐ Patienten unter Bedarfstherapie hatten eine ABR von 43,2.

? Welche Aussage zur personalisierten Prophylaxe ist falsch?

- ☐ Die individuelle Pharmakokinetik von FVIII kann allein durch Angabe von Körpergewicht und Lebensalter ermittelt werden.
- ☐ Die individuelle Pharmakokinetik (PK) lässt sich für nahezu jedes FVIII-Präparat mithilfe webbasierter Tools prognostizieren.
- ☐ Die PK-gesteuerte Prophylaxe ermöglicht es dem Patienten seine Aktivitäten an die prognostizierten Spitzen- und Talspiegel anzupassen.
- ☐ Die PK-gesteuerte Prophylaxe kann dazu beitragen, die Injektionsfrequenz zu verringern.
- ☐ Die PK-gesteuerte Prophylaxe kann dazu beitragen, das Risiko für Spontanblutungen zu verringern.

? In der PROPEL-Studie wurden Patienten mit PK-gesteuerter Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol und verschiedenen FVIII-Talspiegeln verglichen. Welche Aussage dazu ist richtig?

- ☐ Ziel der Studie war die zuverlässige Einstellung der FVIII-Talspiegel bei allen Patienten auf 1-3 IE/dl mittels PK-gesteuerter Prophylaxe.
- ☐ 66 % der Patienten mit niedrigen Talspiegeln (1–3 %) hatten eine annualisierte Blutungsrate (ABR) von Null
- ☐ 39 % der Patienten mit hohen Talspiegeln (8–12 %) hatten eine annualisierte Blutungsrate (ABR) von Null
- ☐ 84 % der Patienten mit hohen Talspiegeln wiesen keine spontanen annualisierten Blutungsereignisse auf.
- ☐ Die Rate der spontanen annualisierten Gelenkblutungsraten in der Gruppe mit niedrig eingestellten Talspiegeln lag über 90 %.