

## Übersichtsarbeit

# Therapiemöglichkeiten der Hämophilie

Wolfgang Miesbach, Joachim Schwäble, Markus M. Müller, Erhard Seifried

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Im Jahr 2017 waren in Deutschland circa 4 550 Patienten mit Hämophilie in Behandlung. Die Therapie der Hämophilie erfolgt derzeit mit regelmäßiger prophylaktischer oder bedarfsweiser intravenöser Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors. Neuere Behandlungsoptionen beruhen auf alternativen Wirkprinzipien.

**Methode:** Es erfolgte eine selektive Literaturrecherche in MEDLINE/PubMed, ergänzt durch Expertenmeinungen und Empfehlungen von Fachgesellschaften.

**Ergebnisse:** In randomisierten kontrollierten Studien zeigte sich unter prophylaktischer Substitution mit Gerinnungsfaktoren eine geringere jährliche Blutungsrate von 3,27 (SD 6,24) im Vergleich zur bedarfsweisen Therapie mit einer Rate von 17,69 (SD 9,25) bei Kindern zwischen 30 Monaten und 6 Jahren. Bei Patienten von 12 bis 50 Jahren konnte ebenfalls ein großer Effekt auf die Blutungsrate gezeigt werden (1,9; SD 4,1 bei Prophylaxe mit Gerinnungsfaktoren versus 28,7; SD 18,8 bei Bedarfsbehandlung). Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit ermöglichen eine reduzierte Behandlungsfrequenz oder verhindern zu niedrige Faktortalspiegel. Alternativen zur Faktorsubstitution wurden kürzlich zugelassen oder befinden sich noch in Studien. Sie werden subkutan injiziert und verfügen über eine längere Halbwertszeit, was einen größeren Schutz vor Blutungen im Vergleich zur Standardtherapie bieten kann. Vorteil ist auch die teilweise breite Anwendung unabhängig vom Vorliegen eines Hemmkörpers. Im Falle der Gentherapie sind erste klinische Studien der Phase I sowohl bei Hämophilie A als auch bei Hämophilie B erfolgreich verlaufen.

**Schlussfolgerung:** Die Verfügbarkeit von Alternativen zur klassischen Substitutionstherapie wird die Entwicklung von Behandlungs-Algorithmen für Patienten mit Hämophilie erfordern. Noch ist unklar, inwieweit die Faktorsubstitution von den neuen Therapieformen als Erstlinientherapie infrage gestellt werden wird.

## Zitierweise

Miesbach W, Schwäble J, Müller MM, Seifried E: Treatment options in hemophilia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 791–8. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0791

Die Hämophilie ist eine X-chromosomal-rezessiv vererbte Gerinnungsstörung mit einem Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (FVIII, Hämophilie A) oder Gerinnungsfaktor IX (FIX, Hämophilie B). Die World Federation of Haemophilia (WFH) geht in ihrem jüngsten Jahresbericht von weltweit 196 706 erfassten Patienten mit Hämophilie aus, wovon 80–85 % auf die Hämophilie A entfallen (e1). Im Jahr 2017 waren in Deutschland circa 4 550 Patienten mit Hämophilie in Behandlung (e1).

Der Schweregrad der Hämophilie und das Ausmaß der klinischen Symptomatik werden durch die im Blut nachweisbaren Restaktivitäten von FVIII beziehungsweise FIX bestimmt. Je nach laborchemisch nachweisbarer Erniedrigung des Gerinnungsfaktors wird zwischen schwerer (Faktorspiegel < 1 %), mittelschwerer (Faktorspiegel 1–5 %) und milder Hämophilie (Faktorspiegel 5–40 %) unterschieden, da die Restaktivität das Blutungsrisiko beeinflusst (1). Während bei der unbehandelten schweren Hämophilie bis zu 60 Blutungen pro Jahr auftreten können, sind das bei der milden Hämophilie oft weniger als eine Blutung (1). Klinisch lässt sich die mittelschwere von der schweren Hämophilie jedoch oft nicht abgrenzen (e2).

Als langjährig bewährter Goldstandard der Hämophilie-therapie gilt die regelmäßige, blutungsverhütende Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit Infusion von plasmatisch oder rekombinant hergestellten Faktorpräparaten. Ziel ist es, das Auftreten spontaner Gelenkeinblutungen zu minimieren. Bei sogenannten Durchbruchblutungen, nach Traumata, vor sportlichen Aktivitäten oder Operationen erfolgen zusätzliche Infusionen.

Die Entstehung eines Antikörpers (sogenannter Hemmkörper) gegen das Faktorkonzentrat (Hemmkörper-Hämophilie) ist die häufigste Behandlungskomplikation der schweren Hämophilie bei circa 30 % der Patienten und tritt insbesondere während der ersten Behandlungszeit im frühen Kindesalter und häufiger bei Hämophilie A als bei Hämophilie B auf (2). In diesem Fall bleibt die Substitution des Gerinnungsfaktors weitgehend wirkungslos und es kommen „bypassing“-Präparate, wie aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat oder rekombinant hergestellter aktivierter Gerinnungsfaktor FVII (rFVIIa), zum Einsatz. Bei circa 80 % der Patienten führt eine sogenannte Immuntoleranztherapie mit regelmäßigen, hoch dosierten und über einen längeren Zeitraum verabreichten Infusionen des Gerinnungsfaktors zu einer Elimination des Hemmkörpers (3). Das Risiko des Auftretens von Hemmkörpern ist multifaktoriell bedingt (2). Die Bedeutung der Wahl

Hämostaseologie/Hämophiliezentrum, Medizinische Klinik 2, Institut für Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt am Main: Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach

DRK-Blutspendedienst Baden-Württemberg-Hessen gemeinnützige GmbH, Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, Frankfurt am Main: Dr. med. Joachim Schwäble, Dr. med. Markus M. Müller, Prof. Dr. med. Dr. h.c. Erhard Seifried

TABELLE 1

**Blutungsrate unter prophylaktischer Therapie mit halbwertszeitverlängerten Faktorkonzentraten**

Präparat und Indikation	Studie und Anzahl Teilnehmer	Dosis und Verabreichungsfrequenz	mediane, jährliche Blutungsrate (IQR)
Damoctocog alfa pegol HA	PROTECT FVIII (17) (n = 114)	30–40 IE/kg 2 × /Woche 45–60 IE/kg alle 5 Tage 60 IE/kg 1 × /Woche	1,9 (0–5,2) 1,9 (0–4,2) 0,96 (0–4,3)
Efmoroctocog alfa HA	A-Long (18) (n = 165)	25–65 IE/kg alle 3–5 Tage 65 IE/kg 1 × /Woche	1,6 (0,0–4,7) 3,6 (1,9–8,4)
Rurioctocog alfa pegol HA	Prolong-ATE (19) (n = 120)	45 ± 5 IE/kg 2 × /Woche	1,9 (0,0–5,8)
Turoctocog alfa pegol HA	Pathfinder (20) (n = 175)	50 IE/kg jeden 4. Tag	1,33 (0,0–4,61)
Albutrepenonacog alfa HB	PROLONG-9FP (21) (n = 63)	40 IE/kg 1 × /Woche 75 IE/kg alle 14 Tage	0,0 (0,0–1,87) 1,08 (0,0–2,7)
Eftrenonacog alfa HB	BLONG (22) (n = 123)	50 IE/kg 1 × /Woche 100 IE/kg alle 10 Tage	3,0 (1,0–4,4) 1,4 (0,0–3,4)
Nonacog beta pegol HB	PARADIGM (23) (n = 59)	40 IE/kg 1 × /Woche	1,0 (0,0–4,0)

HA, Hämophilie A; HB, Hämophilie B; IQR, Interquartilsabstand; IE, Internationale Einheiten

des Faktorkonzentrats plasmatischen oder rekombinanten Ursprungs wird hierbei kontrovers diskutiert (4, 5).

Behandlungsrelevante Daten werden nach § 21 Transfusionsgesetz (TFG) an das vom Paul-Ehrlich-Institut betriebene deutsche Hämophileregister DHR gemeldet und ausgewertet (e3).

**Methode**

Die Übersicht basiert auf selektiver Literaturchsicht der Datenbank MEDLINE/PubMed unter Einsatz der relevanten Schlagwörter (wie „neue Therapieoptionen“, „randomisierte Studie“, „Hämophilie“) ergänzt durch Expertenmeinungen und Empfehlungen von Fachgesellschaften. Aktuelle Therapieoptionen sowie in der Entwicklung befindliche Therapieansätze werden beleuchtet. Die Seltenheit der Erkrankung und die geringe Teilnehmerzahl an Studien limitieren jedoch die empirische Relevanz einiger Daten.

**Therapieziele der Hämophilie**

Die Grundlagen für die Behandlung der Hämophilie werden durch gesetzliche Regelungen, Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten und Konsensus-Empfehlungen wissenschaftlicher Gesellschaften geschaffen, wonach das primäre Therapieziel die Verhütung der Blutung ist (6, 7). Die Publikation der neuen Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten unter Berücksichtigung der neu zugelassenen Therapieoptionen der Hämophilie wird für das Jahr 2020 erwartet.

Grundsätzlich soll die Behandlung in einem Hämophiliezentrum oder in Zusammenarbeit mit einem solchen Zentrum erfolgen. Für die Struktur von Hämophiliezentren und die Anforderung an die Versorgung von Patienten mit seltenen angeborenen oder erworbenen

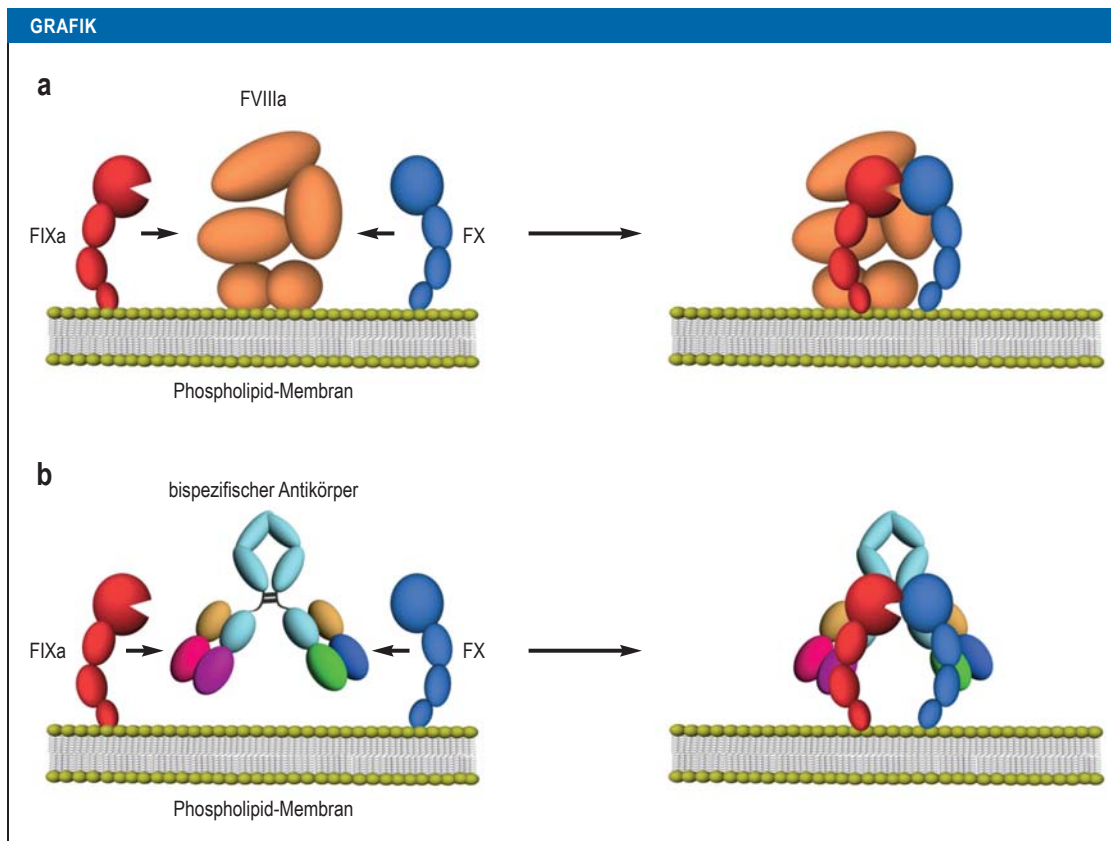
hämophilen Gerinnungsstörungen existieren Leitlinien der GTH (Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung) (8).

**Bedeutung der prophylaktischen Faktorsubstitution**

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von FVIII und FIX sind häufige intravenöse Injektionen in gewichtsabhängiger Dosierung erforderlich. Zur Prophylaxe bei Hämophilie A werden 25–40 internationale Einheiten (IE)/kg Kg 3 × pro Woche und bei der Hämophilie B 2–3 × 25–40 IE/kg Kg pro Woche empfohlen (7). Die Dosierung ist individuell anzupassen und kann je nach Blutungstyp und -häufigkeit, Gelenkstatus, Aktivitätslevel und dem pharmakokinetischen Profil des Patienten variieren (9).

Prospektive, randomisierte Studien belegen den Nutzen der prophylaktischen Faktorsubstitution zum Schutz vor Blutungen und zum Erhalt der Gelenkgesundheit im Vergleich zur bedarfsweisen Therapie: Es wurden 65 Kinder mit schwerer Hämophilie A bis zu einem Alter von 30 Monaten eingeschlossen und bis zum 6. Lebensjahr regelmäßig verfolgt (10). Diejenigen mit einer Bedarfsbehandlung (n = 33) hatten im Vergleich zu der Gruppe mit prophylaktischer Faktorsubstitution (n = 32) ein signifikant häufigeres Auftreten von Blutungen pro Jahr (17,69 ± 9,25 SD versus 3,27 ± 6,24 SD; p < 0,001) und einen mittels MRT-Untersuchung nachgewiesenen deutlich schlechteren Gelenkstatus (OR 6,1; 95%-KI: [1,5; 24,4]).

In einer weiteren randomisierten Studie aus dem Jahr 2017 wurden von 2008 bis 2013 insgesamt 84 Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie A im Alter von 12–50 Jahren eingeschlossen und drei Jahre lang verfolgt (11). Bei höherem medianen Faktorverbrauch pro kg Körpergewicht und Jahr in der Prophylaxe-



**Schematische Darstellung des Wirkmechanismus des bispezifischen Antikörpers Emicizumab (26)**

Emicizumab übernimmt die Funktion von FVIII und bindet mit einem Arm an Faktor IXa und mit dem anderen Arm an dessen Substrat Faktor X, wodurch die FIXa-vermittelte Aktivierung von FX mit Formierung des Tenase-Komplexes initiiert wird. So kann die Blutgerinnungskaskade auch ohne FVIII ablaufen. Der Wirkstoff wird nicht durch Hemmkörper gegen FVIII beeinträchtigt.

gruppe (n = 42) als in der bei Bedarf behandelten Gruppe (4 102 IE, Q1 3 904, Q3 4 312 versus 1 700 IE, Q1 1 124, Q3 2 263), lag die mittlere jährliche Blutungsrate in die Gelenke in der Prophylaxegruppe bei 1,9 (SD 4,1) versus 28,7 (SD 18,8) unter Bedarfstherapie. Über den gesamten Zeitraum blieben 15 Patienten der Prophylaxegruppe blutungsfrei. Ferner ließ sich unter Bedarfstherapie eine vergleichsweise höhere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen nachweisen (11):

- Kontakt zu Hämophiliezentrum 2,43-fach
- Kontakt zu Hausarzt 3,17-fach
- Laborleistungen 1,79-fach
- Gelenkoperationen 23,8 % versus 9,5 % (Prophylaxegruppe)

Unter frühzeitiger prophylaktischer Faktorsubstitution zeigte sich auch ein positiver Einfluss auf die Hemmkörperentstehung. In der retrospektiven CANAL-Studie wurden 316 Kinder mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen, die zum ersten Mal mit einem Faktor-VIII-Präparat behandelt wurden. Hierbei entwickelten 82 Patienten (26 %) einen Faktor-VIII-Hemmkörper (12), wobei die 196 Kinder mit einer regelmäßigen, prophylaktischen Faktor-VIII-Substitution ein deutlich niedrigeres Hemmkörperisiko aufwiesen (OR 0,4 [0,2; 0,8]) (e4).

Studien zum Langzeitverlauf der Hämophilie weisen darauf hin, dass trotz frühzeitig einsetzender regelmäßiger prophylaktischer Faktorsubstitution und der damit einhergehenden Belastungen für die Patienten ein spontan auftretendes Blutungsrisiko bestehen bleibt und die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie nicht gänzlich verhindert werden kann (13, 14). Anhand prospektiv gesammelter Daten von 4 899 US-amerikanischen Patienten mit Hämophilie zeigte sich, dass trotz verbesserter Verfügbarkeit moderner Behandlungsmöglichkeiten bei den zwischen 1983 und 1992 geborenen Patienten mit schwerer Hämophilie etwa ein Drittel der Patienten (35,5 % von 1 548 Patienten) mehr als fünf Gelenkeinblutungen in sechs Monaten hatte, bei 14,8 % eine Bewegungseinschränkung betroffener Gelenke und bei 5,8 % eine dauerhafte Behinderung auftrat (13). Daten aus Deutschland, die einen Zeitraum von 26 Jahren umfassen, zeigen, dass trotz frühzeitiger Initiierung der prophylaktischen Therapie nach zehn Jahren Gelenkschäden nachweisbar sind, am frühesten an den Sprunggelenken (14).

#### Halbwertszeitverlängerte Faktorpräparate

Die Halbwertszeit von Faktor VIII im Plasma beträgt zehn bis zwölf Stunden, diejenige von Faktor IX 16–18

TABELLE 2

Studienprogramm HAVEN 1–4 zu Emicizumab

Studie		Haven 1 (27)	Haven 2 (28)	Haven 3 (29)	Haven 4 (30)
Studiendesign		teilweise randomisiert		teilweise randomisiert	
Patientenpopulation		Erwachsene (≥ 12 Jahre) mit HK (n = 113)	Kinder (< 12 Jahre) mit HK (n = 88)	Erwachsene (≥ 12 Jahre) ohne HK (n = 152)	Erwachsene (≥ 12 Jahre) mit oder ohne HK (n = 41)
Vorbehandlung		BPP-Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe	BPP-Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe	FVIII-Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe	FVIII/BPP-Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe
mittlere annualisierte Blutungsrate* <sup>2</sup> [95%-KI]	mit BPP/FVIII Bedarfsbehandlung	23,3 [12,33; 43,89]	19,9*	38,2 [22,9; 63,8]	–
	mit BPP/FVIII Prophylaxe in vorangegangener NIS*	15,7* <sup>1</sup> [11,1; 22,3]		4,8* [3,2; 7,1]	–
	mit Emicizumab-Prophylaxe	QW: 2,9 [1,69; 5,02]	QW: 0,3 [0,17; 0,50] Q2W: 0,2 [0,03; 1,72] Q4W: 2,2 [0,69; 6,81]	QW: 1,5 [0,9; 2,5] Q2W: 1,3 [0,8; 2,3]	Q4W: 2,4 [1,4; 4,3]
relative Reduktion der ABR	im Vergleich zu vorheriger Bedarfsbehandlung	87 %; (RR: 0,13, p < 0,0001)	99 % 95%-KI: [97,7; 99,4]	96 % (RR: 0,04, p < 0,001)	–
	im Vergleich zu vorheriger Prophylaxe*	79 %; (p < 0,001)		68 % (RR: 0,32; p < 0,001)	–

ABR, annualisierte Blutungsrate; BPP, Bypasspräparate; HK, Hemmkörper; KI, Konfidenzintervall; NIS, nichtinterventionelle Studie, QW: wöchentlich, Q2W: alle 2 Woche, Q4W: alle 4 Wochen, \*<sup>1</sup>nur mit Patienten aus vorgeschalteter nichtinterventioneller Studie (HAVEN 1: n = 24, HAVEN 2: n = 18, HAVEN 3: n = 48); \*<sup>2</sup> Blutungsrate berechnet mit einem negativen binominalen Regressionsmodell – im Vergleich zum klassischen Mittelwert Gewichtung der ABR abhängig von Dauer der Studienteilnahme

Stunden. Durch Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit kann das Injektionsintervall reduziert oder der Talspiegel erhöht werden. Zur Verzögerung der Clearance werden verschiedene Techniken eingesetzt, wie Fusionstechniken oder Pegylierung (kovalente Bindung von Polyethylenglykol (PEG) an bestimmte Stellen des FVIII-Moleküls) (e5). Die Fusion erfolgt jeweils mit anderen, rekombinant hergestellten Proteinen, wie der Fc-Region von Immunglobulinen oder Albumin, die eine erheblich längere Halbwertszeit im Blutkreislauf haben und vor frühzeitigem Abbau schützen (e6, e7).

Die Halbwertszeit des FVIII ist durch Bindung an den von-Willebrand-Faktor limitiert (e8) und soll mindestens das 1,3-fache eines Standard-FVIII-Präparats betragen, um bei gleichbleibenden Spiegeln des Gerinnungsfaktors eine Reduktion des Dosierungsintervalls von 3 ×/Woche auf 2 ×/Woche zu ermöglichen (15). Neuere Informationen aus Phase-1-/Phase-2-Studien zeigen für ein an die Domäne 3 des von-Willebrand-Faktor gekoppeltes Faktor-VIII-Präparat eine weitere Verlängerung der Halbwertszeit, die zukünftig eine einmal wöchentliche Injektion ermöglichen könnte (e9).

Halbwertszeitverlängerte FIX-Präparate erzielen im Vergleich zu Standard FIX-Präparaten eine 2,4- bis 4,8-fach verlängerte Halbwertszeit, was die effektive prophylaktische Therapie alle ein bis zwei Wochen ermöglicht. Das Sicherheitsprofil wurde als vergleichbar

mit den Standard-FIX-Präparaten beschrieben (16). Die verschiedenen halbwertszeitverlängerten Präparate und die Ergebnisse der wichtigsten Studien in den zugelassenen Dosierungen sind in der *eTabelle* und der *Tabelle 1* zusammengefasst.

Die Zulassung der pegylierten Präparate ist auf Patienten älter als zwölf Jahre beschränkt. Die empfohlene Dosis und Frequenz kann je nach individuellem Ansprechen variiert werden.

Unter Therapie mit langwirksamen Konzentraten können Faktorspiegel falsch hoch oder niedrig gemessen werden, weshalb für einige Präparate spezifische Tests erforderlich sind (24). In Empfehlungen von Ärztereinigungen aus Großbritannien und Belgien wird die Bedeutung der pharmokinetischen Messung, des unterschiedlichen individuellen Ansprechens und der Laborvariabilität bei der Faktorbestimmung hervorgehoben. Bei nicht sehr aktivem Lebensstil kann die Behandlungsfrequenz eventuell noch weiter reduziert werden. Auch können Patienten mit mittelschwerer Hämophilie von halbwertszeitverlängerten Präparaten profitieren (25, e17). Daten zur Verschreibung und sozioökonomische Analysen sind aus Italien, Schweden und USA publiziert, wonach aufgrund der reduzierten Verabreichungsfrequenz die Kosten für die Behandlung mit langwirksamen Präparaten nicht ansteigen (e18–e20).

TABELLE 3

**Studien zur Gentherapie der Hämophilie A und Hämophilie B**

Studie/Sponsor Anzahl Studien- teilnehmer	Hämophilie	Vektor	Anstieg des Gerinnungsfaktors	Reduktion der medianen Blutungsrate	Stopp der Substitution bei zuvor prophylaktisch behandelten Patienten	Anstieg der GPT und Behandlung mit Prednisolon
SJCRH/UCL (35, 36) n = 10	Hämophilie B	AAV2/8	dosisabhängiger Anstieg des FIX von 1–6 %	15,5 (IQA10,3–19,3) auf 1,5 (IQA 1,0–4,0) In der Hochdosisgruppe 6/10: Von 16,5 (IQA 12,5–27,0) auf 1,0 (0,8–2,5)	4/7	transient bei 4/6 in der höchsten Dosierung
Spark Therapeutics (38) n = 10	Hämophilie B	AAV-Spark-100 (bioengineered)	Anstieg des FIX zwischen 14 und 81 %	11,1 (0–48) auf 0,4 (0–4)	7/7	transient bei 2/10
UniQure (39) n = 10	Hämophilie B	AAV5	dosisabhängiger Anstieg auf > 5 %	In der höherdosierten Kohorte bei spontanen Blutungen: 3,0 zu 0,9	8/9	transient bei 3/10
Biomarin (40) n = 9	Hämophilie A	AAV5	dosisabhängiger Anstieg des FVIII auf > 50 % bei 6/7 in der höchsten Dosierung	16 (IQA 1–24) auf 1 (IQA 1–2)	8/8	transient bei 6/7

AAV, Adeno-assoziiertes-Virus; IQA, Interquartilsabstand; FIX, Gerinnungsfaktor IX; FVIII, Gerinnungsfaktor VIII

**Die nicht gerinnungsfaktorbasierte Therapie der Hämophilie**

Neuartige Therapieansätze streben eine Behandlung der Hämophilie ohne Substitution von Gerinnungsfaktoren an, zum Beispiel durch Faktoranaloga oder durch Suppression natürlicher Antagonisten der Gerinnungskaskade.

Emicizumab ist ein bispezifischer, humanisierter monoklonaler Antikörper, der in Deutschland am 23. Februar 2018 für die prophylaktische Therapie von Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörper und am 13. März 2019 für Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper jeden Alters in der Dosierung von 1,5 mg/kg KG 1 × wöchentlich, 3 mg/kg KG 1 × alle zwei Wochen oder 6 mg/kg KG 1 × alle vier Wochen zugelassen ist (jeweils nach einer Loading-Dosis von 3 mg/kg KG pro Woche für vier Wochen (*Grafik*) (26). Zur Behandlung von darunter auftretenden Blutungen ist weiterhin die Therapie mit einem FVIII- oder Bypasspräparat erforderlich.

In vier verschiedenen Phase-3-Studien (HAVEN 1–HAVEN 4) (27–30) zeigte sich bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Hemmkörper unterschiedlichen Alters eine deutliche Reduktion der Blutungen im Vergleich zur zuvor durchgeführten Standardtherapie mit Faktorkonzentraten entweder im intraindividuellen Vergleich oder im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die die prophylaktische oder bedarfsweise Therapie mit einem Faktorkonzentrat weiterführte (*Tabelle 2*). Der primäre Endpunkt war die annualisierte Blutungsrate der mit Faktor- oder Bypasskonzentraten behandelten Blutungen. Weitere Blutungsarten wurden ebenfalls erfasst (zum Beispiel alle Blutungen, behandelte Spontanblutungen, behandelte Gelenkblutungen), sind hier aber nicht dargestellt.

Über alle HAVEN-Studien hinweg hatten 63–87 % der Patienten keine behandelten Blutungen. Mit längerer Behandlungsdauer (73–96 Wochen) stiegen diese Werte auf 86–94 % an (e21).

Häufige Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Einstichstelle (bei 22 % der Patienten in der HAVEN-4-Studie [30]). Antikörper gegen Emicizumab wurden in den HAVEN-Studien bei 3,5 % der Studienteilnehmer gefunden (e22). Thrombotische Mikroangiopathien sind in der HAVEN-1-Studie bei 3 der 105 Patienten in Assoziation mit der Gabe von aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat zur Behandlung von sogenannten Durchbruchblutungen bei Patienten mit Hemmkörperhämophilie aufgetreten (27). Im weiteren Studienverlauf wurde die Kombination von Emicizumab und aktiviertem Prothrombin-Komplex-Konzentrat unterlassen, im Blutungsfall ausschließlich mit rFVIIa behandelt. In dem medianen Beobachtungszeitraum von 82,4 Wochen sind keine weiteren Nebenwirkungen aufgetreten (e22).

In den beiden Indikationen schwere Hämophilie A und Hemmkörperhämophilie haben das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) keinen quantifizierbaren Zusatznutzen von Emicizumab attestiert (e23–e25). Die Guidelines des britischen National Institute for Health and Care Excellence (NICE) befürworten die Möglichkeit der Behandlung mit Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und Hemmkörpern (e26).

Als Besonderheiten im Umgang mit Patienten auf Emicizumab ist darauf hinzuweisen, dass bereits subtherapeutische Konzentrationen von Emicizumab

TABELLE 4

**Charakteristika der neuen Therapieoptionen der Hämophilie**

	Substitution mit Faktorenpräparaten	Emicizumab	Gentherapie
Art der Anwendung	intravenös	subkutan	intravenös
Häufigkeit der Administration	mehrmals pro Woche	einmal pro Woche einmal alle 2 Wochen einmal alle 4 Wochen	einmalig
Hämophilie	Hämophilie A oder B	Hämophilie A, unabhängig vom Hemmkörperstatus	Hämophilie A oder B
prophylaktische Wirksamkeit	effektive Prophylaxe	verminderte Blutungsrate im Vergleich zur Standardtherapie	verminderte Blutungsrate im Vergleich zur Standardtherapie
Behandlung einer Blutung	zusätzlich Faktorkonzentrate	zusätzlich Faktor- oder Bypasskonzentrate (rFVIIa)	bei Normalisierung der Werte keine Blutung zu erwarten
Hemmkörper-Risiko	erhöht	kein Einfluss	unklar
Monitoring	Messung der Gerinnungsfaktoren	Messung spezieller oder globaler Gerinnungsteste	Messung der Gerinnungsfaktoren

die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) normalisieren. Somit schließt eine unter Emicizumab normalisierte aPTT ein erhöhtes Blutungsrisiko nicht aus (31). Darauf wird auch in den Patientenpässen aufmerksam gemacht. Zum Monitoring kommen entweder chromogen bestimmbare Faktorteste zum Einsatz oder globale Gerinnungstests wie zum Beispiel die Thrombingeneration (31).

Zur Umstellung von vorheriger prophylaktischer Therapie mit Faktorpräparaten sollen bei Hemmkörperhämophilie Bypasspräparate (rFVIIa) 24 Stunden zuvor abgesetzt werden. Eine Kombination mit aktivierten Prothrombin-Komplex-Konzentrat ist zu vermeiden. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A können FVIII-Präparate noch bis zu sieben Tagen nach der ersten Emicizumab-Gabe gegeben werden (e27).

Weitere, noch in Studien befindliche Therapeutika mit längerer Halbwertszeit, wie die Hemmung von Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI, zum Beispiel durch den monoklonalen Antikörper Concizumab) (32) und Antithrombin (durch „small interfering RNA“-Moleküle) (33), werden ebenfalls subkutan appliziert und sind sowohl für Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B mit und ohne Hemmkörper sowie eventuell weitere Blutungserkrankungen geeignet.

**Die Gentherapie der Hämophilie**

Im Gegensatz zu den bisherig dargestellten Therapieoptionen stellt die Gentherapie der Hämophilie eine möglichst dauerhafte Anhebung der Faktorspiegel bis zur Normalisierung in Aussicht, die nach einer einmaligen Infusion eines rekombinanten Vektors auf Basis des Adeno-assoziierten-Virus (AAV) mit dem Gen für den fehlenden Gerinnungsfaktor erreicht werden soll. Die circa 60-minütige Infusion kann mittlerweile ambulant durchgeführt werden. AAV werden als virale Vektoren in der In-vivo-Gentherapie verwendet, weil sie nicht

mit Krankheiten assoziiert sind, je nach Serotyp einen starken Lebertropismus zeigen und sich das virale Erbgut nicht in das Genom der Wirtszelle integriert (34).

Erstmalige, bahnbrechende Ergebnisse zur Gentherapie der Hämophilie B wurden in den Jahren 2011 und 2014 publiziert (35, 36). Die Autoren können mittlerweile eine kontinuierliche Genexpression über die letzten acht Jahre überblicken. Auch spät auftretende Nebenwirkungen wurden in diesem Zeitraum nicht berichtet (37). In *Tabelle 3* sind die Ergebnisse der bislang publizierten Phase-1-Studien zur Gentherapie der Hämophilie A und B zusammengefasst. Aktuell werden verschiedene Phase-3-Studien an größeren Kollektiven von erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie ohne das Vorliegen eines Hemmkörpers durchgeführt.

In den meisten Studien werden Patienten mit neutralisierenden Antikörpern gegen AAV ausgeschlossen, die bei bis zu 50 % der Bevölkerung existieren (e28). Ferner wurde bei manchen Patienten eine eventuelle immunologisch bedingte, transiente Lebertoxizität (GPT-Anstieg) beobachtet, die teilweise zu einer Wirkungsabschwächung führte (35–40).

**Ausblick**

Die neuen Therapieoptionen beruhen auf neuen Wirkprinzipien und ermöglichen teilweise eine subkutane Applikation mit verlängerter Halbwertszeit. Ein weiterer Vorteil ist die breite Anwendung teils bei Patienten mit Hämophilie A als auch bei Patienten mit Hemmkörperhämophilie und Hämophilie B. In *Tabelle 4* sind die Charakteristika der neuen Therapieoptionen der Hämophilie zusammengefasst.

Die Verfügbarkeit von Alternativen zur klassischen Substitutionstherapie wird die Entwicklung neuer Behandlungsalgorithmen erfordern. Es ist unklar, inwieweit von den neuen Therapieformen die Faktorsubstitution als Erstlinientherapie der Hämophilie A und die Immuntoleranztherapie bei Hemm-

## Kernaussagen

- Die Standardtherapie der Hämophilie besteht in der prophylaktischen Gabe eines Gerinnungsfaktorkonzentrats, das mehrmals die Woche intravenös appliziert werden muss.
- Durch langwirksame Gerinnungsfaktorpräparate kann das Therapieintervall verlängert oder der Faktorspiegel erhöht werden.
- Neue Therapiemöglichkeiten beruhen auf neuen Wirkprinzipien und ermöglichen eine subkutane Applikation mit teilweise verlängerter Halbwertszeit sowie breitem Anwendungsspektrum bei Hämophilie A, Hämophilie B und Hemmkörperhämophilie.
- Das bereits zugelassene Emicizumab führt bei Patienten mit Hämophilie A unabhängig vom Hemmkörper-Status zu einer deutlichen Reduktion der Blutungsrate.
- Langzeitdaten zur Sicherheit der neuen Therapiemöglichkeiten stehen noch aus, wie auch zur gleichzeitigen Anwendung von Faktor- oder Bypasskonzentraten.
- Bei der Gentherapie sind sowohl für Hämophilie A als auch für Hämophilie B klinische Studien erfolgreich verlaufen. Teilweise konnten bereits normalisierte Gerinnungsfaktorwerte erzielt werden.

körper-Hämophilie infrage gestellt werden wird. Evidenzbasierte Empfehlungen zur Ersttherapie und Umstellung auf die neuen Therapieoptionen und Langzeitdaten zur Sicherheit stehen noch aus, insbesondere in Kombination mit der Anwendung von bei Blutungen oder operativen Eingriffen zusätzlich erforderlichen Faktor- oder Bypasskonzentraten.

Ein generelles Monitoring des Ansprechens auf die subkutanen Therapien ist aufgrund der fixen Dosierungen nicht erforderlich und mit herkömmlichen Gerinnungstesten nicht möglich. Zur Abschätzung der Gerinnungseinflüsse können spezielle oder globale Gerinnungsteste eingesetzt werden. Aufgrund der Komplexität der neuen Therapien und ihrer Interaktion mit Gerinnungsfaktorpräparaten sowie der Labortestung sollte die Therapie in einem damit erfahrenen Hämophiliezentrum erfolgen. Gerade im Hinblick auf die neuen Therapieoptionen bleibt ein systematisches, qualitätsgesichertes Schulungsprogramm wichtig für Ärzte, Patienten und Eltern.

### Danksagung

Die Autoren danken Herrn Prof. Halvard Böning für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die hilfreichen Anregungen und Ratschläge.

### Interessenkonflikt

Prof. Miesbach erhielt Honorare für Beratertätigkeiten von Bayer, BioMarin, Biotest, CSL Behring, Chugai, Freeline, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Roche, Sobi, Takeda/Shire und uniQure. Ihm wurden Teilnahmegebühren für Kongresse erstattet von Bayer, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma und Takeda/Shire. Für die Vorbereitung von wissenschaftlichen Tagungen wurde er honoriert von Bayer, Biotest, CSL Behring, Octapharma, Sobi, Novo Nordisk, Pfizer, Stago und Takeda/Shire. Für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben wurden ihm Gelder auf ein Drittmittelkonto gezahlt von Bayer, Biotest, CS Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Stago, Pfizer, Takeda/Shire und Werfen.

Dr. Schwäbe erhielt Erstattung von Reise- und Übernachtungskosten sowie eine Forschungsförderung von uniQure.

Prof. Seifried wurde für ein von ihm initiiertes Forschungsvorhaben Gelder auf ein Drittmittelkonto gezahlt von uniQure.

Dr. Müller erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Manuskriptdaten

eingereicht: 30. 4. 2019, revidierte Fassung angenommen: 29. 8. 2019

### Literatur

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.: Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: e1–47.
2. Wight J, Paisley S: The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418–35.
3. Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R: Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors—twenty years' ‚bonn protocol'. *Vox Sang* 1996; 70 (Suppl 1): 30–5.
4. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al.: A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374: 2054–64.
5. Giangrande PLF, Hermans C, O'Mahony B, et al.: European Haemophilia Consortium (EHC) and the European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). European principles of inhibitor management in patients with haemophilia. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 66.
6. Fischer K, Hermans C, European Haemophilia Therapy Standardisation Board: the European principles of haemophilia care: a pilot investigation of adherence to the principles in Europe. *Haemophilia* 2013; 19: 35–43.
7. Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4<sup>th</sup> edition 2014. [www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/QLL\\_Haemotherapie\\_2014.pdf](http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf) (last accessed on 10 September 2019).
8. Eichler H, Pedroni MA, Halimeh S, et al.: [Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren]. *Hämostaseologie* 2019; 24.
9. Valentino LA: Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20: 607–15.
10. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535–44.
11. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, et al.: Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: a randomized trial. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 2115–24.
12. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G, et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4693–7.
13. Mazepa MA, Monahan PE, Baker JR, Riske BK, Soucie JM, US Hemophilia Treatment Center Network: Men with severe hemophilia in the United States: birth cohort analysis of a large national database. *Blood* 2016; 127: 3073–81.
14. Oldenburg J: Optimal treatment strategies for haemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125: 2038–44.
15. Mahlangu J, Young G, Hermans C, Blanchette V, Bertorp E, Santagostino E: Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. *Haemophilia* 2018; 24: 348–58.
16. Mahlangu JN: Updates in clinical trial data of extended half-life recombinant factor IX products for the treatment of haemophilia B. *Ther Adv Hematol* 2018; 9: 335–46.

17. Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, et al.: Safety and efficacy of BAY 94–9027, a prolonged-half-life factor VIII. *J Thromb Haemost* 2017; 15: 411–9.
18. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al.: Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014, 123, 317–25.
19. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al.: Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015, 126, 1078–85.
20. Giangrande P, Andreeva T, Chowdary P, et al.: Clinical evaluation of glycoPEGylated recombinant FVIII: efficacy and safety in severe haemophilia A. *Thromb Haemost* 2017; 117: 252–61.
21. Santagostino E, Martinowitsch U, Lissitchkov T, et al.: Long acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 2016; 127: 1761–9.
22. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369: 2313–23.
23. Collins PW, Young G, Knobe K, et al.: Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 2014; 124: 3880–6.
24. van den Bossche D, Peerlinck K, Jacquemin M: New challenges and best practices for the laboratory monitoring of factor VIII and factor IX replacement. *Int J Lab Hematol* 2018; 40 (Suppl 1): 21–9.
25. Collins P, Chalmers E, Chowdary P, et al.: The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO. *Haemophilia* 2016; 22: 487–98.
26. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, et al.: Identification and multidimensional optimization of an asymmetric bispecific IgG antibody mimicking the function of factor VIII co-factor activity. *PLoS One* 2013; 8: e57479.
27. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, et al.: Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809–18.
28. Young G, Sidonio RF, Liesner R, et al.: HAVEN 2 updated analysis: multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2017; 130: 85.
29. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al.: Emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379: 811–22.
30. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non randomized phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e295–305.
31. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M: Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with hemophilia A. *Thromb Haemost* 2019; 16.
32. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, et al.: Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia* 2019; 25: 60–6.
33. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, et al.: Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 819–28.
34. Flotte TR, Carter BJ: Adeno-associated virus vectors for gene therapy. *Gene Ther* 1995; 2: 357–62.
35. Nathwani AC, Tuddenham EG, Rangarajan S, et al.: Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011; 365: 2357–65.
36. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, et al.: Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med* 2014; 371: 1994–2004.
37. Nienhuis AW, Nathwani AC, Davidoff AM: Gene therapy for hemophilia. *Mol Ther* 2017; 25: 1163–7.
38. George LA, Sullivan SK, Giernasz A, et al.: Hemophilia B gene therapy with a high-specificity factor IX variant. *N Engl J Med* 2017; 377: 2215–27.
39. Miesbach W, Meijer K, Coppens M, et al.: Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B. *Blood* 2018; 131: 1022–31.
40. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, et al.: Factor VIII gene transfer in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2017; 377: 2519–30.

**Anschrift für die Verfasser**  
 Prof. Dr. med. Wolfgang Miesbach  
 Universitätsklinikum Frankfurt  
 Hämostaseologie/Hämophiliezentrum  
 Medizinische Klinik 2  
 Institut für Transfusionsmedizin  
 60528 Frankfurt am Main  
 wolfgang.miesbach@kgu.de

**Zitierweise**  
 Miesbach W, Schwäbe J, Müller MM, Seifried E:  
 Treatment options in hemophilia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 791–8.  
 DOI: 10.3238/arztebl.2019.0791

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:  
[www.aerzteblatt-international.de](http://www.aerzteblatt-international.de)

**Zusatzmaterial**  
 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:  
[www.aerzteblatt.de/lit/4719](http://www.aerzteblatt.de/lit/4719) oder über QR-Code

eTabelle:  
[www.aerzteblatt.de/19m0791](http://www.aerzteblatt.de/19m0791) oder über QR-Code



## KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

### Sister-Mary-Joseph-Knoten

Ein 44-Jähriger Mann stellte sich mit einem schmerzlosen Knoten umbilikal vor (*Abbildung*). Der Knoten hatte einen Durchmesser von 2 cm und existierte seit zwei Monaten. Im Verlauf war er größenprogredient. Der Patient berichtete von einer seit zwei Jahren bestehenden primär biliären Cholangitis. Eine Biopsie zeigte histopathologisch ein Adenokarzinom. Durch die anschließenden weiterführenden Untersuchungen konnte die Erstdiagnose eines metastasierten cholangiozellulären Karzinoms gestellt werden. Trotz rascher Einleitung einer Chemotherapie ist der Patient im Verlauf gestorben. Das seltene Phänomen der umbilikalen Metastasen wurde wiederholt von der als Krankenschwester tätigen Nonne Mary Joseph Dempsey (1856–1939) beobachtet und an den Chefarzt der Abteilung W. J. Mayo, einen der Mitbegründer der Mayo Kliniken, berichtet. Er hat diesen Zusammenhang dann 1928 publiziert. In den meisten Fällen findet sich bei den als Sister-Mary-Joseph-Knoten bezeichneten umbilikalen Hautmetastasen ein zugrunde liegender gastrointestinaler, seltener ein genitourethraler Tumor. Die Metastasierung erfolgt meist über einen Schnittpunkt der tiefen und oberflächlichen Lymphabflusswege mit der umbilikalen Haut.



Dr. med. Jan-Malte Placke, Emmanouil Gratsias, Prof. Dr. med. Joachim Dissemmond, Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Jan-Malte.Placke@uk-essen.de

**Interessenkonflikt:** Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Zitierweise:** Placke JM, Gratsias E, Dissemmond J: Sister Mary Joseph nodule. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 798. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0798

► **Vergößerte Abbildung und englische Übersetzung unter:** [www.aerzteblatt.de](http://www.aerzteblatt.de)

## Zusatzmaterial zu:

## Therapiemöglichkeiten der Hämophilie

Wolfgang Miesbach, Joachim Schwäble, Markus M. Müller, Erhard Seifried

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 791–8. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0791

## eLiteratur

- e1. WFH 2018: Report on the Annual Global Survey 2017. Montreal, Canada.
- e2. Scott MJ, Xiang H, Hart DP, et al: Treatment regimens and outcomes in severe and moderate haemophilia A in the UK: the THUNDER study. *Haemophilia* 2019; 25: 205–12.
- e3. Haschberger B, Hesse J, Heiden M, Seitz R, Schramm W: [Documentation of haemophilia treatment supported by the German Hemophilia Registry]. *Hamostaseologie* 2010; 30 (Suppl 1): 62–4.
- e4. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den Berg H: Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109: 4648–54.
- e5. Peters RT, Toby G, Lu Q, et al: Biochemical and functional characterization of a recombinant monomeric factor VIII Fc fusion protein. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 132–41.
- e6. Metzner HJ, Pipe SW, Weimer T, Schulte S: Extending the pharmacokinetic half-life of coagulation factors by fusion to recombinant albumin. *Thromb Haemost* 2013; 110: 931–9.
- e7. Mei B, Pan C, Jiang H, et al: Rational design of a fully active, long-acting PEGylated factor VIII for hemophilia A treatment. *Blood* 2010; 116: 270–9.
- e8. Terraube V, O'Donnell JS, Jenkins PV: Factor VIII and von Willebrand factor interaction: biological, clinical and therapeutic importance. *Haemophilia* 2010; 16: 3–13.
- e9. Konkle BA, Shapiro A, Quon DV, et al.: BIVV001: The first investigational factor VIII therapy to break through the VWF ceiling in hemophilia A, with potential for extended protection for one week or longer. Presented at 60th Annual American Society of Hematology Meeting and Exposition 1–4 December 2018, San Diego, CA, USA, Blood 2018.
- e10. Coyle TE, Reding MT, Lin JC, Michaels LA, Shah A, Powell J: 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: 488–96.
- e11. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, et al.: Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123: 317–25.
- e12. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, et al.: Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on demand treatment of severe hemophilia A. *Blood* 2015; 126: 1078–85.
- e13. Tiede A, Brand B, Fischer R, 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: 670–8.
- e14. Martinowitz U, Lubetsky A: Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rFIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thromb Res* 2013; 131 (Suppl 2): S11–4.
- e15. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, et al.: Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369: 2313–23.
- e16. Negrier C, Knobe K, Tiede A, et al: Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 2011; 118: 2695–701.
- e17. Hermans C, van Damme A, Dolan G, Maes P, Peerlinck K: UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation guidance on the use of extended-half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: report of a meeting on their adoption by Belgian haemophilia treaters. *Haemophilia* 2018; 24: e378–80.
- e18. Lorenzoni V, Triulzi I, Turchetti G: Budget impact analysis of the use of extended half-life recombinant factor VIII (efmoroctocog alfa) for the treatment of congenital haemophilia a: the Italian National Health System perspective. *BMC Health Serv Res* 2018; 18: 596.
- e19. Henry N, Jovanović J, Schlueter M, Kritikou P, Wilson K, Myrén KJ: Cost-utility analysis of life-long prophylaxis with recombinant factor VIII Fc vs recombinant factor VIII for the management of severe hemophilia A in Sweden. *J Med Econ* 2018; 21: 318–25.
- e20. McMullen S, Buckley B, Hall E, Kendter J, Johnston K: Budget impact analysis of prolonged half-life recombinant FVIII therapy for hemophilia in the United States. *Value Health* 2017; 20: 93–9.
- e21. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I: Efficacy and well tolerated long term in persons with haemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors: pooled data from four HAVEN studies. Presented at the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Melbourne, Australia, 6–10 July 2019.
- e22. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al.: Immunogenicity of emicizumab in people with hemophilia A (PwHA): results from the HAVEN 1–4 studies. Presented at 60th ASH Annual Meeting & Exposition, December 1–4, 2018, San Diego, CA.
- e23. IQWiG: [A19–26] Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-26-emicizumab-haemophilie-a-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.11924.html](http://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/arzneimittelbewertung/2019/a19-26-emicizumab-haemophilie-a-nutzenbewertung-gemaess-35a-sgb-v.11924.html) (last accessed on 24 September 2019).
- e24. Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab. [www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/) (last accessed on 24 September 2019).
- e25. Gemeinsamer Bundesausschuss: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper). [www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/#beschluesse](http://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/#beschluesse) (last accessed on 24 September 2019).
- e26. National Institute for Health and Care Excellence: Commissioning Support Programme. Scope to inform clinical evidence review of Emicizumab for routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with haemophilia A without factor VIII inhibitors. [www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/ID014-emicizumab-scope.pdf](http://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Commissioning-Support-Programme/ID014-emicizumab-scope.pdf). (last accessed on 24 September 2019).
- e27. European medicine agency. Fachinformation Emicizumab. [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_de.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_de.pdf) (last accessed on 24 September 2019).
- e28. Boutin S, Monteilhet V, Veron P, et al.: Prevalence of serum IgG and neutralizing factors against adeno-associated virus (AAV) types 1, 2, 5, 6, 8, and 9 in the healthy population: implications for gene therapy using AAV vectors. *Hum Gene Ther* 2010; 21: 704–12.

eTABELLE

**Verlängerung der Halbwertszeit bei FVIII- und FIX-Präparaten\***

	Präparat	Technologie	Verlängerung der T1/2
Hämophilie A	Damoctocog alfa pegol (e10)	Pegylierung (60 kDa)	1,42
Hämophilie A	Efmoroctocog alfa (e11)	Fusion mit dem Fc-Fragment von IgG1	1,53
Hämophilie A	Rurioctocog alfa pegol (e12)	Pegylierung (20 kDa PEG)	1,36
Hämophilie A	Turoctocog alfa pegol (e13)	Pegylierung (40 kDa PEG)	1,62
Hämophilie B	Albutrepenonacog alfa (e14)	Fusion mit rekombinantem Albumin	2,4
Hämophilie B	Eftrenonacog alfa (e15)	Fusion mit dem Fc-Fragment von IgG1	4,2
Hämophilie B	Nonacog beta pegol (e16)	Pegylierung (40 kDa PEG)	4,8

\*Verlängerung der Halbwertszeit im Vergleich zur selben Dosis eines Standardpräparats  
T1/2, Halbwertszeit; FVIII, Faktor VIII; FIX, Faktor IX