

# Hemmkörperhämophilie: aktuelle Aspekte

## Acquired Haemophilia: an Update

### Autor

Marc Schmalzing

### Institut

Rheumatology/Clinical Immunology, Department of Internal Medicine II, University of Würzburg, Würzburg, Germany

### Schlüsselwörter

Hemmkörperhämophilie, Diagnose, Therapie

### Key words

acquired hemophilia, diagnosis, treatment

online publiziert 18.08.2022

### Bibliografie

Akt Rheumatol 2022; 47: 502–505

DOI 10.1055/a-1876-2742

ISSN 0341-051X

© 2022. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

### Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Marc Schmalzing

University Hospital, Internal Medicine,

Oberduerbacher Str. 6

97080 Würzburg

Germany

Tel.: 0931 201 40905, Fax: 0931 201 640100

### ZUSAMMENFASSUNG

Die erworbene Hämophilie A stellt die häufigste Hemmkörperhämophilie dar. Sie kann idiopathisch, in Zusammenhang mit anderen Erkrankungen oder post partum auftreten. In einem

Großteil der Fälle treten ausgeprägte Blutungszeichen auf, die lebensbedrohlich verlaufen können. Wichtige Differentialdiagnosen werden genannt. Die Diagnose wird ausgehend von der verlängerten aPTT durch Plasmamischversuche und den Bethesda-Test gestellt. Die Therapie erfolgt einerseits neben lokalen Maßnahmen zur Blutungskontrolle durch Gerinnungsfaktorpräparate sowie Tranexamsäure zur Blutstillung sowie andererseits durch Immunsuppression mit Glukokortikoiden, Rituximab und/oder Cyclophosphamid zur Elimination des inhibitorischen Autoantikörpers. Alternative Immunsuppressive Therapieoptionen für refraktäre Fälle werden aufgezeigt. Die Prognose scheint vor allem davon abhängig zu sein wie stark Faktor VIII initial reduziert ist.

### ABSTRACT

Acquired haemophilia A is the most common form of inhibitor-induced acquired haemophilia. It can occur idiopathically, in association with other diseases or post partum. In the majority of cases, there are pronounced bleeding signs that can be life-threatening. Important differential diagnoses are mentioned. The diagnosis is made on the basis of prolonged aPTT by plasma mixing tests and the Bethesda test. As treatment, local measures, coagulation factor preparations and tranexamic acid are used to stop bleeding, and immunosuppression with glucocorticoids, rituximab and cyclophosphamide to eliminate the inhibitory autoantibody. Further immunosuppressive treatment options to treat refractory cases are mentioned. Prognosis seems to depend mainly on the extent to which factor VIII is initially reduced.

## Einleitung

Hemmkörperhämophilien sind sehr seltene erworbene Gerinnungsstörungen, bei denen es zu Autoantikörper-vermittelten Inhibition eines Gerinnungsfaktors kommt. Mit Abstand am häufigsten handelt es sich dabei um Inhibitoren von Faktor VIII. Dieses Krankheitsbild wird auch als erworbene Hämophilie A bezeichnet. Aufgrund der Rarität der anderen Inhibitoren soll in diesem Artikel nur dieses Krankheitsbild besprochen werden.

Die Seltenheit des Krankheitsbildes und die eingeschränkte Verfügbarkeit der diagnostischen Tests bedingen in der Regel eine erhebliche Therapieverzögerung. Bereits eingeleitete Substitutionstherapien der Gerinnungsstörung erschweren weiter die Diagno-

stellung. Dies ist umso problematischer als die Erkrankung nicht selten zu lebensbedrohlichen Blutungen führt.

## Epidemiologie und Ätiologie

In Großbritannien wurde in Studien eine Inzidenz von 1,3 bis 1,5 Fälle pro 1 Million pro Jahr gefunden [1, 2]. In den zwei größten Kohorten wurde ein medianes Alter zum Zeitpunkt der Diagnose von 74 oder 78 Jahren ermittelt [8].

Die erworbene Hämophilie A tritt entweder idiopathisch auf oder ist mit folgenden Erkrankungen oder Lebenssituationen vergesellschaftet:

- Post partum: meist nach der ersten Schwangerschaft mit exzellenter Prognose [3].
- Rheumatisch-entzündliche Erkrankungen: allen voran die rheumatoide Arthritis und der Systemische Lupus erythematoses [4].
- Paraneoplastisch: bei soliden Tumoren oder hämatologischen Erkrankungen [5].
- Medikamente: zum Beispiel auch Checkpointinhibitoren.
- In letzter Zeit häufen sich Fallberichte von Hemmkörperhämophilien in Zusammenhang mit COVID oder Impfungen gegen SARS-CoV2 [6–7].

## Wann muss man an eine Hemmkörperhämophilie denken?

Die Gerinnungsstörung bedingt die typischen Blutungsmuster: Nachblutung nach Trauma oder Operation, große Hämatome, großflächige Ekchymosen, Zahnfleischblutung, Epistaxis, gastrointestinale Blutungen und Makrohämaturie. Gelenkblutungen werden in der Literatur im Gegensatz zur angeborenen Hämophilie selten beschrieben; gemäß der Erfahrung des Autors können sie aber durchaus auftreten und eindrücklich sein. Inhibition von Faktor VIII führt zur wegweisenden Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Quick und INR-Wert sind normal, was die Abgrenzung zur Verbrauchskoagulopathie einfach macht. Die Blutungen sind oft Hb-wirksam, was eine notfallmäßige Abklärung und rasche mehrgleisige Therapieeinleitung erforderlich macht. Seltener sind die Patienten oligosymptomatisch oder sogar asymptomatisch (weniger als 30 % der Fälle) [8].

Wie wird die Diagnose bestätigt?

Ausgehend von der isoliert verlängerten PTT bei den Gerinnungsgruppentests sind vor allem folgende Differentialdiagnosen zu bedenken:

- Iatrogen durch unfraktioniertes Heparin, das auch durch Infusionen am Arm der Blutentnahme die PTT beeinflussen kann, und andere Medikamente zur Antikoagulation: die Medikamentenanamnese ist entscheidend.
- Antiphospholipidsyndrom: Diese Differentialdiagnose stellt sich vor allem bei Assoziation mit einem Systemischen Lupus erythematoses, da dieser sowohl ein Antiphospholipidsyndrom als auch eine Hemmkörperhämophilie verursachen kann. Aber auch das primäre Antiphospholipidsyndrom muss abgegrenzt werden. Hier ist die Klinik (Blutungen versus thrombotische Komplikationen) wegweisend und für den Rheumatologen (selbstverständlich sind im Artikel stets Rheumatolog\*innen gemeint) einfach zu differenzieren.
- Von Willebrand-Erkrankungen: außer Blutungszeichen der Gerinnungsstörung finden sich auch oft petechiale Blutungen, da die Thrombozytenaggregation ebenfalls gestört ist. Es handelt sich um das häufigste vererbte Blutungsübel. Die Diagnose wird durch Bestimmung von Von-Willebrand-Antigen und dessen Funktion gestellt.
- Seltener der Mangel an Gerinnungsfaktoren XI, IX oder VIII oder auch deren Inhibitoren, die die weitaus selteneren Varianten der Hemmkörperhämophilie verursachen.

Zunächst wird ein Inhibitorenscreening mit dem Plasmamischversuch in spezialisierten Gerinnungslabors durchgeführt. Hierbei wird Patientenplasma mit gepooltem Spenderplasma in unterschiedlichem Verhältnis – initial 1:1 – gemischt und jeweils die aPTT bestimmt. Lässt sich die aPTT-Verlängerung durch Zugabe von Normalplasma korrigieren, liegt ein Faktorenmangel vor, bleibt dagegen die PTT-Verlängerung trotz Mischung mit Normalplasma bestehen, könnte ein Inhibitor vorliegen.

Als zweites werden Phospholipide zugemischt. Lässt sich dadurch die PTT normalisieren, liegen am ehesten Antiphospholipide vor. Andernfalls schließt sich der Bethesda-Test an, der das Vorliegen eines Faktor VIII-Inhibitors bestätigt und die Titerhöhe des Inhibitors bestimmt. Beim Bethesda-Test wird die Faktor-VIII-Aktivität gemessen und nochmals Normalplasma in unterschiedlichem Mischungsverhältnis zugegeben. Je mehr Normalplasma nötig ist um die Faktor-VIII-Aktivität zu normalisieren, desto höher fällt der Titer aus.

## Therapie

Aufgrund der meist vorherrschenden ausgeprägten Lebensbedrohlichkeit durch Blutungskomplikationen muss die Therapie meist dringlich und mehrgleisig vorangetrieben werden und verfolgt drei Ziele:

- Blutstillung: Diese ist für das Akutmanagement ganz entscheidend und sehr kostspielig.
- Elimination des Inhibitors: Hier kommen immunsuppressive Therapiestrategien zum Einsatz, die dem Rheumatologen gut bekannt sind.
- Ursachenbekämpfung: Diese ist prinzipiell wichtig, aber oft schwer – oder zumindest nicht zeitnah – möglich, zum Beispiel bei paraneoplastischer Genese.

Zur Orientierung sind internationale Consensus-Empfehlungen von 2020 oder ganz aktuell die nationalen Empfehlungen aus Italien von 2022 sehr hilfreich [8, 9]. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung existieren keine randomisierten Studien zur Therapie der Hemmkörperhämophilie.

## Blutstillung

Falls Faktor-VIII-Inhibitoren in geringen Titern vorliegen (maximal 5 Bethesda-Einheiten), können Faktor-VIII-Präparate zur Korrektur des Blutungsübels verwendet werden.

Solange aber noch Faktor-VIII-Inhibitoren in relevanten Titern nachweisbar sind, ist eine Gabe von Faktor-VIII-Präparaten wenig zielführend. Zugeführter Faktor VIII wird ebenfalls inhibiert, die Blutungen kommen nicht zur Ruhe. Es müssen Gerinnungspräparate gegeben werden, die den Faktor-VIII-abhängigen Schritt der Gerinnungskaskade umgehen. Dies wären aktivierte Prothrombin-komplex-Präparate (aPCC; zum Beispiel factor eight bypassing activity = FEIBA) oder rekombinanter Faktor VII a. Fibrin, das sich durch diese aktivierte Gerinnungskaskade bildet, kann durch Einsatz von Tranexamsäure stabilisiert werden. Sobald der Faktor-VIII-Inhibitor durch Immunsuppression absinkt, können Faktor-VIII-Konzentrate verwendet werden, oder Desmopressin, wodurch Faktor VIII aus dem Endothel freigesetzt wird.

Häufige Kontrollen von Vitalparametern, Hämoglobin, Blutungszeichen, PTT und des Bethesda-Tests machen initial meist eine intensivmedizinische Betreuung erforderlich.

In letzter Zeit mehren sich die Fallberichte und Metaanalysen zum erfolgreichen Einsatz von Emicizumab [10, 11]. Hierbei handelt es sich um einen monoklonalen bispezifischen Antikörper, der mit einem Arm Faktor IXa und mit dem anderen Arm Faktor X bindet und dadurch letzteren Faktor aktiviert. Emicizumab übernimmt folglich die Funktion von Faktor VIII in der Gerinnungskaskade und ist zur Therapie der angeborenen Hämophilie A zugelassen. Im Gegensatz zu Faktor VIII wird Emicizumab natürlich nicht vom Inhibitor der Hemmkörperhämophilie gebunden und kann schon vor Absinken des Inhibitors eingesetzt werden.

### Elimination des Inhibitors durch Immunsuppression

Alle Patienten mit Hemmkörperhämophilie sollten eine Glukortikoidstoßtherapie erhalten. Um eine rasche Wirkung zu erreichen wäre prinzipiell ein Prednisolon- oder Methylprednisolon-Puls (zum Beispiel  $3 \times 1000$  mg Methylprednisolon i. v.) zu diskutieren, die meisten Autoren empfehlen allerdings lediglich eine Initialdosis von 1 mg/kg Prednisolonäquivalent, behalten diese Dosierung aber über mehrere Wochen bei – ein Vorgehen das bei anderen lebensbedrohlichen Autoimmunerkrankungen aufgrund der drohenden Glukokortikoid-Nebenwirkungen bei hoher Kumulativdosis verlassen wurde. Darüber hinaus kommen Cyclophosphamid oder Rituximab in immunsuppressiven Standarddosierungen zum Einsatz. Während früher sequentielle Therapiestrategien empfohlen wurden, die zu sehr hohen Kumulativdosen von Glukokortikoiden geführt hatten, werden mittlerweile refraktäre Fälle oder Patienten mit sehr schwerem Mangel an Faktor VIII (zum Beispiel  $< 1$  IU/dl) frühzeitig und teils schon initial kombiniert immunsuppressiv behandelt. Die meisten Experten empfehlen eher Rituximab als Cyclophosphamid. Bei fitten Patienten wäre auch eine Kombination aus Glukokortikoiden, Rituximab und Cyclophosphamid denkbar. Bei Patienten, die auf diese Therapieoptionen refraktär sind, kann man sich auf Fallserien berufen, in denen der erfolgreiche Einsatz von Plasmaseparation [12], Immunadsorption [13] oder Bortezomib [14] bei Hemmkörperhämophilie beschrieben wurde.

### Prognose

In der deutschen GTH-AH 01/2010-Studie waren außer dem Allgemeinzustand (gemessen durch WHO-PS) und einer paraneoplastischen Genese eine initial ausgeprägte Reduktion des Faktors VIII ( $< 1$  IU/dl) mit einer geringeren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert, wobei Blutungen seltener zum Tod führten als Infektionen oder kardiovaskuläre Ereignisse [15]. Die Autoren brachten diese Komplikationen mit der protrahierten Glukokortikoidtherapie in Zusammenhang. Auch thromboembolische Ereignisse in Assoziation mit der blutstillenden Therapie wurden – wenn auch seltener – als Todesursachen identifiziert. Eine ausgeprägte Reduktion von Faktor VIII war auch mit einem schlechteren und verzögerten Ansprechen auf Immunsuppression (vor allem Glukokortikoide) vergesellschaftet. Umso wichtiger erscheint ein frühzeitiger Einsatz von Glukokortikoid-sparenden Medikamenten.

### FAZIT FÜR DIE PRAXIS

- Die erworbene Hämophilie A stellt die häufigste Ursache für eine Hemmkörperhämophilie dar und wird durch Autoantikörper verursacht, die Faktor VIII inhibieren.
- Sie tritt idiopathisch, assoziiert mit anderen Erkrankungen (vor allem rheumatisch-entzündliche Erkrankungen und maligne Erkrankungen) oder post partum auf.
- Die Diagnose wird bei typischen Blutungszeichen und PTT-Verlängerung vermutet und durch Plasmamischversuche und den Bethesda-Test in Speziallabors bestätigt.
- Zur Therapie wird die Blutung durch unterschiedliche Gerinnungsfaktorpräparate und Tranexamsäure gestillt und der inhibitorische Antikörper durch Immunsuppression eliminiert.
- Eine ursächliche Therapie wäre wünschenswert, ist aber oft nicht zeitnah möglich.
- Spezialisierte Diagnostik und aufwändige Therapie mit intensivem Monitoring machen meist die Betreuung in einem Zentrum erforderlich.

### Interessenkonflikt

Marc Schmalzing hat Kongressfinanzierung, Vortragshonorare und Forschungsförderung von Roche und Chugai erhalten.

### Literatur

- Collins P, Macartney N, Davies R et al. A population based, unselected, consecutive cohort of patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2004; 124: 86
- Collins PW, Hirsch S, Baglin TP et al. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood* 2007; 109: 1870
- Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors. A review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost* 1995; 73: 1
- Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to Factor VIII. *Thromb Haemost* 1981; 45: 200
- Knoebl P, Marco P, Baudo F et al. Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J Thromb Haemost* 2012; 10: 622–631
- Plüß M, Mitteldorf C, Szuszies CJ et al. Case Report: Acquired Haemophilia A Following mRNA-1273 Booster Vaccination Against SARS-CoV-2 With Concurrent Diagnosis of Pleomorphic Dermal Sarcoma. *Front Immunol* 2022; 13: 868133
- Guerra JD, Gowarty J, Buess J et al. A Case of Acquired Hemophilia A in a Patient with Exposure to COVID-19. *Case Rep Hematol* 2022; 2022: 9494249
- Coppola A, Franchini M, Tripodi A et al. Acquired haemophilia A: Italian Consensus Recommendations on diagnosis, general management and treatment of bleeding. *Blood Transfus.* 2022; Jan 20; Epub ahead of print.
- Tiede A, Collins P, Knoebl P et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *Haematologica* 2020; 105: 1791–1801

- [10] Thomas VM, Abou-Ismaïl MY, Lim MY. Off-label use of emicizumab in persons with acquired haemophilia A and von Willebrand disease: A scoping review of the literature. *Haemophilia* 2022; 28: 4–17
- [11] Hansenne A, Hermans C. Emicizumab in acquired haemophilia A: about two clinical cases and literature review. *Ther Adv Hematol* 2021; 12: 20406207211038193
- [12] Wang LY, Shen Y, Zeng HQ et al. Feasibility of therapeutic plasma exchange-based combination therapy in the treatment of acquired hemophilia A: A retrospective 6 case series. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26587
- [13] Esteves Pereira M, Bocksrucker C, Kremer Hovinga JA et al. Immunoabsorption for the Treatment of Acquired Hemophilia: New Observational Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* 2021; 35: 125–134
- [14] Wang LY, Shen Y, Zeng HQ et al. Feasibility of therapeutic plasma exchange-based combination therapy in the treatment of acquired hemophilia A: A retrospective 6 case series. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e26587
- [15] Tiede A, Klamroth R, Scharf RE et al. Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study. *Blood* 2015; 125: 1091–1097