

# A transient high titer inhibitor in a boy with severe haemophilia A treated with recombinant factor VIII

S. Gottstein<sup>1</sup>; U. Budde<sup>2</sup>; R. Klamroth<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hämophiliezentrum und Gerinnungssprechstunde, Vivantes-Klinikum im Friedrichshain, Berlin;

<sup>2</sup>AescuLabor, Hamburg

Bei bis zu 30% der Kinder mit schwerer Hämophilie A kommt es zu einer immunologischen Reaktion auf den substituierten Faktor VIII. Diese Inhibitoren treten in der Regel in den ersten 50 Expositionstagen auf. Mit einer Immuntoleranztherapie (ITT) mit hohen, regelmäßigen Faktor-VIII-Substitutionen werden sie behandelt. Beginn und Dosis dieser ITT sind nicht einheitlich. Je nach Inhibitor-Titer werden entweder eine

- mittlere Dosierung (50 IE/kg Körpergewichte alle zwei Tage) oder
- hohe Dosierung (Bonner Schema: zweimal täglich 100 IE/kg Körpergewicht) gewählt.

Daten und Kriterien zur Einschätzung des zu erwartenden Verlaufs vor allem bei initial niedrigen Titer fehlen. Wir schildern beispielhaft den Fall eines transienten Faktor-VIII-Inhibitors mit bledem klinischen Verlauf.

## Intron-22-Inversion

Bei dem Jungen wurde die Diagnose der schweren Hämophilie A direkt nach der Ge-

burt gestellt. Sein älterer Bruder ist ebenfalls betroffen. Bei ihm und der Mutter wurde die Intron-22-Inversion nachgewiesen. Der Bruder hat bisher keinen Hemmkörper entwickelt.

Als Substitutionspräparat wurde wie bei dem älteren Bruder Advate® gewählt. Die erste Anwendung wurde im Alter von acht Monaten wegen einer Weichteilblutung notwendig. Hier wurden 250 IE entsprechend 31 IE/kg Körpergewicht (KG) gegeben. Mit 14 Monaten traten zwei weitere traumatische Weichteilblutungen auf, woraufhin gemeinsam mit den Eltern entschieden wurde, mit der Prophylaxe zu beginnen. Anfangsdosis: 250 IE einmal pro Woche (27 IE/kg KG).

Am 9. Expositionstag (ET) wurde in der Routinekontrolle erstmals ein Faktor-VIII-Hemmkörper mit 1,5 Bethesda-Einheiten (BE) gemessen. Die Recovery war mit 15% Faktor VIII 60 Minuten nach Gabe von 250 IE (27% des erwarteten Faktor-VIII-Anstiegs) vermindert. Klinisch war der Patient unauffällig ohne vermehrte Blutungsneigung. Daraufhin wurde die Behandlung zunächst unverändert fortgesetzt.

Am 18. ET wurden 1,9 BE (Referenzlabor: Prof. Budde) gemessen und die Advate-Dosis auf eine intensiviertere Prophylaxe in Anlehnung an das van-Crefeld-Protokoll erhöht (500 IE oder 45 IE/kg KG dreimal pro Woche). Bei weiterhin unauffälliger Klinik wurde ein Titeranstieg des Hemmkörpers auf maximal 6,8 (human) bzw. 8,5 (rekombinant) BE beobachtet.

Trotz unveränderter Behandlung kam es zu einem Abfall auf 0 BE erstmals nach 100 ET im Alter von 26 Monaten.

Im gesamten Verlauf trat keine Gelenkblutung auf und nur eine substitutionsbedürftige Weichteilblutung, die mit einer Gabe von 500 IE Advate ausreichend behandelt werden konnte.

In der aktuellen Kontrolle am 156. ET war erstmals eine Restaktivität von Faktor VIII 1,2% 48 Stunden nach der letzten Prophylaxedosis messbar. Die Recovery war mit 41% eine Stunde nach Gabe von 500 IE (34 IE/kg KG) deutlich verbessert (60% des erwarteten Faktor-VIII-Anstiegs).

## Schlussfolgerungen

Dieser Fall kann folgende Hypothesen unterstützen:

- Transiente, niedrigaffine Hemmkörper mit relativ geringer klinischer Bedeutung kommen vor.
- Zur Beurteilung heranzuziehen sind
  - Höhe der Bethesda-Einheiten,
  - Titer-Verlauf und
  - klinische Blutungsneigung.
- Bei langsamem Titeranstieg kann eher ein transients Hemmkörper angenommen werden, solange keine klinisch relevanten Blutungen auftreten.
- Ein Präparatewechsel nach Hemmkörpernachweis ist nicht Bedingung für den Abfall des Hemmkörpertiters. Präparatewechsel und hohe Dosen können möglicherweise die Hemmkörperaffinität ändern.
- Die Indikation zur hochdosierten Immuntoleranztherapie sollte bei Verdacht auf transienten Hemmkörper zurückhaltend gestellt werden.

### Correspondence to:

Dr. Saskia Gottstein  
Hämophiliezentrum und Gerinnungssprechstunde,  
Vivantes-Klinikum im Friedrichshain,  
Landsberger Allee 49, 10249 Berlin  
E-mail: saskia.gottstein@vivantes.de

**Hochtitriger, transients Inhibitor unter Therapie mit rekombinantis Faktor VIII bei einem Jungen mit schwerer Hämophilie A**

Hämostasologie 2009; 29 (Suppl 1): S61