

P-Emicizumab

Bakgrund

Faktor VIII (FVIII) är ett stort (ca 280 kDa) glykoprotein som syntetiseras i lever och endotelceller. FVIII och faktor V har mycket likartad struktur och de två proteinernas aminosyrasekvens tyder på ett gemensamt ursprung. Plasmakoncentrationen är låg, normalt mellan 100 - 200 ng/mL (~0,5 nmol/L). FVIII cirkulerar som ett inaktivt protein i komplex med Von Willebrand faktorn. Trombin och faktor Xa, som bildas när blodkoagulationen aktiveras, kan aktivera FVIII till aktiverad FVIII (FVIIIa). FVIIIa är en viktig kofaktor till faktor IXa och tillsammans med kalciumjoner och fosfolipidmembran utgör de Xas-komplexet, som med stor effektivitet aktiverar faktor X till faktor Xa (1).

Brist på faktor VIII leder till hemofili A som karakteriseras av minskad förmåga att aktivera faktor X och därmed en förlängd koagulationstid. En möjlig behandling av hemofili A är med Emicizumab (läkemedlet Hemlibra®), en monoklonal bispecifik humaniserad antikropp. Emicizumab fungerar genom att binda till FIXa och FX och på sätt bildas Xase-komplexet även i frånvaro av kofaktorn FVIIIa (2).

Analysen utförs vid bestämning av plasmakoncentrationen av Emicizumab.

Svar/Tolkning/Bedömning

För dosering hänvisas till Farmaceutiska specialiteter i Sverige (FASS). För terapeutiskt intervall hänvisas till farmakokinetiska egenskaper i ref. 2.

Metodik/mätprincip

Emicizumab i plasma bestäms genom en modifierad enstegskoagulations-metod som är kalibrerad med en specifik kalibrator (3). Metoden är en modifiering av P-Faktor VIII (koag, Actin FS) och bygger på att undersöka om provplasman kan korrigera koagulationsdefekten i FVIII-bristplasma (innehållande FVIII < 0,01 kIE/L). I systemet används ett APT-reagens, som innehåller en standardiserad mängd fosfolipid och en aktivator av koagulationens kontaktaktiverings system ("intrinsic pathway"). Patientens koagulationstid jämförs med kalibrators koagulationstid. Metoden är kalibrerad med en Emicizumab kalibrator (10–100 mg/L Emicizumab). Genom att jämföra med en standardkurva kan man få ett kvantitativt svar som uttrycks i mg/L.

Interferenser och felkällor

Metoden bygger på P-Faktor VIII (koag, Actin FS). Terapeutiska doser av direkta trombinhämmare ger falskt låga resultat. Även specifika inhibitorer mot plasmakoagulationsfaktorer kan ge felaktiga värden.

Heparin i provet ger falskt för låga värden. Patienter med lupus antikoagulans eller annat cirkulerande antikoagulans som interfererar med APT-reagenset kan ge falskt för låga värden.

Närvaro av FVIII i provet, kan ge falskt högt Emicizumab värde.

Inga interferenser av hemolys upp till 957 mg/dL (H-index 5), icteri upp till 60 mg/dL okonjugerat bilirubin (I-index ej validerat av Siemens, motsvarar >3 på Sysmex skala), 40 mg/dL konjugerat bilirubin (I-index ej validerat av Siemens, motsvarar >3 på Sysmex skala,) och lipemi 1322 mg/dL intralipid (L-index 5) (6, 9).

Mätområde

0,1–150 mg/L (6).

Detektionsgräns

0,1 mg/L (6).

Spårbarhet

Emicizumab kalibrator är spårbar till leverantörens metod för bestämning av styrkan på läkemedlet.

Mätosäkerhet

Mellandag-imprecision uppmätt under inkörning i Malmö på Sysmex CS-5100 i november 2023 (5).

Kontrollnivå	Imprecision (CV) %	n
Normal (nivå 28)	3,1	5
Abnormal (nivå 76)	3,6	5

Referenslitteratur

1. Laurells Klinisk kemi i praktisk medicin. Studentlitteratur, Lund 2018, p. 171-207 Koagulationsrubbningar.
2. European Medicines Agency. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh) injection for subcutaneous use.
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_sv.pdf).
3. Müller J, Pekrul I, Pötzsch B, Berning B, Oldenburg J, Spannagl M. Laboratory monitoring in emicizumab-treated persons with hemophilia A. Thromb Haemost 2019; 119(09): 1384-1393.
4. Bipacksedel till Actin FS, B4218G20E33 senaste versionen, (Siemens Healthcare AB).
5. Verifiering Sysmex CS-5100, Specialkoagulation, Malmö (DokumentID 32681037)
6. Bipacksedel till Koagulationsfaktor VIII-bristplasma, 11540342 _sv senaste versionen, (Siemens Healthineers).
7. Bipacksedel till Dade® Actin® FS Aktiverad PTT-reagens. 11528763_sv senaste versionen (Siemens Healthineers).
8. Sysmex CS-5100 System Reference Guide senaste versionen (Siemens Healthineers).
9. CS-5100 System Evaluation and Check Algorithm (OUS), senaste versionen (Sysmex).