



Experts Lounge

Halbwertszeit-verlängerte Präparate für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A

Vier Experten sprechen über ihren Erfahrungshorizont

Patienten mit Hämophilie A sind darauf angewiesen, das Faktor-VIII-Defizit durch die intravenöse Verabreichung des Gerinnungsfaktors auszugleichen. Für Betroffene bedeutete es einen beachtlichen Fortschritt, als rekombinante Faktor-VIII-Präparate wie Efmoroctog alfa (Elocta®) auf den Markt kamen, die über eine um 50% verlängerte Halbwertszeit verfügen. Im Rahmen einer Experts Lounge äusserten sich drei ärztliche Hämophilie-Experten und eine Hämophilie-Pflegefachfrau zu ihren Erfahrungen mit Halbwertszeit-verlängerten Faktor-VIII-Produkten.

Unsere Fragen wurden von **Professor Dr. Bettina Kemkes-Matthes**, Leitung, Interdisziplinärer Schwerpunkt Hämostaseologie, Universitätsklinikum Giessen, **PD Dr. Robert Klamroth**, Chefarzt, Klinik für Innere Medizin Angiologie und Hämostaseologie, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, **Dr. Lukas Graf**, Leiten-

der Arzt, Zentrum für Labormedizin, Hämostase- und Hämophiliezentrum, St. Gallen, und **Barbara Töndury**, Hämophilie-Pflegefachfrau, Hämatologie, Inselspital Bern, beantwortet. Den abschliessenden Kommentar verfasste **Professor Dr. Dimitrios Tsakiris**, Abteilungsleiter, Klinik für Hämatologie, Universitätsspital Basel.

Interview mit Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes, Giessen

? Mit welchen Herausforderungen sehen sich Ärzte konfrontiert, die Kinder mit Hämophilie A behandeln, und welche Probleme stehen bei Erwachsenen im Vordergrund?

Prof. Kemkes-Matthes: Die Unterschiede zwischen der Behandlung von Kindern und Erwachsenen sind beträchtlich, insbesondere erfordert die Betreuung von Kindern einen sehr viel höheren Zeitaufwand. Ausserdem spielt das Alter der Kinder eine wesentliche Rolle. Beim Kleinkind stehen die umfassende Aufklärung und das Training der Eltern im Vordergrund, deren Ängste sukzessive abgebaut werden müssen. Ferner ist es häufig schwierig, geeignete Venen zu finden. Ältere Kinder, die gut trainiert sind, können oft schon gut mit der Erkrankung umgehen und sich auch selbst spritzen. Die Probleme kommen hier meist aus einer anderen Ecke, indem betreuende Personen im Kindergarten, in der Schule, im Sportverein Ängste haben und Bedenken gegenüber einer Teilnahme an sportlichen Aktivitäten äussern. Auch da sehen wir

uns gefordert, indem wir aufklären, Ängste abbauen und uns für einen adäquaten Umgang mit Hämophilie-Kindern einsetzen. In der Pubertät ist ohnehin alles schwierig, davon ist die Hämophilie nicht ausgenommen.

Gut aufgeklärte Erwachsene mit Hämophilie haben durch die modernen Medikamente kaum nennenswerte Probleme. Allerdings darf man den Aufwand der Injektionstherapie nicht unterschätzen. Wir sehen uns in den letzten Jahren jedoch mit einer neuen Problematik konfrontiert. Diese betrifft die älteren und betagten Hämophilie-Patienten mit diversen Komorbiditäten. So müssen wir das Prozedere bei Patienten festlegen, die wegen Vorhofflimmerns oder einer künstlichen Herzklappe antikoaguliert werden sollten.

? Welche Komponenten gehören zu einem umfassenden Behandlungskonzept für Hämophilie-A-Patienten und welches Know-how braucht es für eine langfristig erfolgreiche Therapie?

Als entscheidend betrachte ich die altersentsprechende Aufklärung von Patient und gesamtem Umfeld. Dann braucht es Hämophilie-Zentren, die ein umfassendes individuelles Management-Konzept etablieren – inklusive eines hochspezialisierten Gerinnungslabors, um eine optimale Therapiesteuerung zu ermöglichen. Die Ärzte und Schwestern in den Zentren haben auch die Aufgabe, den Patienten in allen Lebenslagen zu beraten, sei es bei sportlichen Aktivitäten, vor einer Operation, vor einer geplanten Reise bis hin zur Berufswahl. Neben den Hämostaseologen sind Orthopäden einzubinden, welche die Gelenke im Auge behalten. Um das Risiko von Gelenkblutungen und späteren Gelenkdestruktionen zu vermeiden, sollten die Patienten idealerweise eine spezifische Physiotherapie erhalten. Doch das scheitert leider oft an den räumlichen Distanzen.

? Es ist bekannt, dass die Rechnung bei Substitutionsbehandlungen nicht immer ganz aufgeht. Unter

einer Insulintherapie kann es zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme kommen. Muss auch unter einer Faktor-VIII-Therapie mit Komplikationen gerechnet werden?

Hier gibt es drei Aspekte zu bedenken. Es können Blutungen auftreten, obwohl der Patient unter einer Prophylaxe steht. Dann müssen wir uns bewusst sein, dass es zu Gelenkschäden kommt, selbst wenn bereits im frühen Kindesalter substituiert wurde. Auch wenn es nicht zu sichtbaren Gelenkblutungen kam, sind die Gelenke in schlechterem Zustand als bei Menschen ohne Hämophilie. Das macht deutlich, dass man eben nicht den Normalzustand erreicht. Und last but not least können Nebenwirkungen auftreten, wobei allergische Reaktionen extrem selten sind. Besonders gefährdet ist das Auftreten von Hemmkörpern bei etwa 20% der Patienten.

? Welche Erfahrungen konnten Sie mit Halbwertszeit-verlängerten Präparaten machen und wie wichtig ist die reduzierte Injektionsfre-



Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes
Giessen

Foto: zVg

quenz? Wie wird das von Patienten gesehen und welche Rolle spielen höhere Talspiegel im Alltag, für die eine höhere Injektionsfrequenz hingenommen wird?

Je jünger der Patient ist, desto wichtiger ist die möglichst geringe Injektionsfrequenz. Auch für erwachsene Patienten kann es relevant sein, sich weniger häufig zu spritzen. Wenn man die Injektionsfrequenz von HWZ-verlängerten Präparaten reduziert, kann dies den Schutz vor Blutungen beeinträchtigen. Die Vorteile bei älteren Kindern und Erwachsenen sehe ich nicht so sehr in der Senkung der Injektionshäufigkeit, sondern in den höheren Talspiegeln bei gleichbleibender Injektionsfrequenz. RW

Interview mit PD Dr. Robert Klamroth, Berlin

? Mit welchen Herausforderungen sehen sich Ärzte konfrontiert, die Kinder mit Hämophilie A behandeln, und welche Probleme stehen bei Erwachsenen im Vordergrund?

Dr. Klamroth: Eines der Probleme bei der Behandlung von Kindern resultiert daraus, dass wir heute bereits sehr früh beginnen. In der Regel dann, wenn die Kinder anfangen, das Laufen zu lernen – also mit zehn bis zwölf Monaten. Die erste grosse Schwierigkeit ist der venöse Zugang: Wie gelingt es, das Faktor-VIII-Präparat zu applizieren? Häufig müssen wir Venen am Kopf punktieren, wir müssen die Eltern für die Selbstbehandlung schulen und Wege finden, das in den Alltag zu integrieren. Erstaunlicherweise akzeptieren die Kinder das Prozedere in diesem Alter oft eher als die Eltern. Wir beginnen mit einer Injektion pro Woche und steigern die Frequenz, um auf drei Injektionen pro Woche oder eine Injektion jeden zweiten Tag zu kommen.

Ein weiteres Problem ist der Faktor VIII per se, da Kinder mit schwerer Hämophilie nicht selten Antikörper entwickeln, die wir als Hemmkörper bezeichnen. Während der ersten

20 Gaben ist dieses Risiko recht hoch. Bei etwa jedem dritten Kind zeigt sich eine Immunreaktion, und bei jedem fünften bis zehnten Kind sind die Antikörpertiter so hoch, dass die Therapie unwirksam wird. Dann muss man Bypassing-Produkte einsetzen, um die Patienten vor Blutungen zu schützen. Gleichzeitig muss eine Immuntoleranztherapie eingeleitet werden, mit täglicher Verabreichung hoher Faktor-VIII-Konzentrationen, mit dem Ziel, die Therapie wieder wirksam zu machen. Die Kinder benötigen dann in der Regel einen Port.

? Jedesmal, wenn ein neues Produkt auf den Markt kommt, haben wir die Hoffnung, dass die Hemmkörperentwicklung geringer ausfällt. Das trifft insbesondere für Halbwertszeit-verlängerte Präparate zu.

Die Erwachsenen, die wir heute behandeln, hatten in der Kindheit in der Regel keine Prophylaxe. Daher sind Gelenkblutungen an der Tagesordnung, und bei einem Grossteil sehen wir Gelenkdestruktionen unterschiedlicher Schweregrade. Um dem entgegenzuwirken, wird heute empfohlen, auch erwachsene Patienten vom Nut-

zen einer Prophylaxe zu überzeugen, was nicht immer einfach ist. Die bevorzugte Injektionsfrequenz ist individuell unterschiedlich, von mehrmals pro Woche bis zur täglichen Injektion bei manchen jungen, aktiven Erwachsenen. Nicht selten beobachten wir im mittleren Erwachsenenalter eine nachlassende Adhärenz, der wir entgegenwirken müssen. Bei älteren Patienten können Probleme mit den Venen, schlechtes Sehvermögen und nachlassende manuelle Geschicklichkeit dazu führen, dass die Selbstbehandlung delegiert werden muss.

? Welche Komponenten gehören zu einem umfassenden Behandlungskonzept für Hämophilie-A-Patienten und welches Know-how braucht es für eine langfristig erfolgreiche Therapie?

An erster Stelle steht das Verhindern von Blutungen. Mit den heutigen Therapiemodalitäten gelingt uns das ganz gut, wenn auch nicht zu 100%. Wir müssen also die Patienten überwachen. Das betrifft den Gelenkstatus ebenso wie die Mobilität. Von entscheidender Bedeutung ist auch die interdisziplinäre Zusammenarbeit, sei es bei einer Zahnextraktion oder

einer bevorstehenden Operation. Hier müssen Blutungskomplikationen zuverlässig verhindert werden, weshalb der Hämophilie-Spezialist rechtzeitig eingebunden werden sollte.

? Es ist bekannt, dass die Rechnung bei Substitutionsbehandlungen nicht immer ganz aufgeht. Unter einer Insulintherapie kann es zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme kommen. Muss auch unter einer Faktor-VIII-Therapie mit Komplikationen gerechnet werden?

Die Antikörperbildung als wichtigste und schwerste Komplikation habe ich bereits erwähnt. Wenn wir einen Patienten mehr als fünfzig Mal mit dem Faktor VIII behandelt haben, minimiert sich das Risiko. Ganz selten kann eine allergische Reaktion auf Zusatzbestandteile des Präparats auftreten. Dann empfehlen wir einen Präparatwechsel. Der Faktor VIII selbst macht keine Komplikationen, weil wir weit unter den physiologischen Normwerten bleiben.

? Welche Erfahrungen konnten Sie mit Halbwertszeit-verlängerten Präparaten machen und wie wichtig ist



PD Dr. Robert Klamroth
Berlin

Foto: zVg

die reduzierte Injektionsfrequenz? Wie wird das von Patienten gesehen und welche Rolle spielen höhere Talspiegel im Alltag, für die eine höhere Injektionsfrequenz hingenommen wird?

Die Mehrzahl der Patienten hat Probleme mit den regelmässigen i. v. Injektionen, weshalb eine Reduktion der Injektionsfrequenz geschätzt wird. Uns gelingt es dann auch eher, sie vom Nutzen der Prophylaxe zu überzeugen. HWZ-verlängerte Präparate bieten ein hohes Mass an Flexibilität und kommen den individuell unterschiedlichen Bedürfnissen entgegen. Wenn man sich pro Jahr 50 Injektionen weniger verabreichen muss, ist das ein beachtlicher Vorteil. Wir als Ärzte tendieren dazu, zugunsten höherer Talspiegel die Injektionsfrequenz beizubehalten, gleichbedeutend mit höherer Effizienz der Therapie. RW

Interview mit Dr. Lukas Graf, St. Gallen

? Mit welchen Herausforderungen sehen sich Ärzte konfrontiert, die Kinder mit Hämophilie A behandeln, und welche Probleme stehen bei Erwachsenen im Vordergrund?

Dr. Graf: Ich behandle in unserem Hämophiliezentrum ausschliesslich erwachsene Patienten. Doch sehe ich eine Reihe von Herausforderungen im pädiatrischen Setting: Dazu gehört die korrekte Durchführung der intravenösen Injektionen per se und die mögliche Entwicklung von Inhibitoren, also neutralisierenden Antikörpern, welche die prokoagulatorische Aktivität beeinträchtigen. Bei Erwachsenen mit längerer Krankheitsgeschichte sehen wir uns mit unterschiedlichen Spätfolgen der Hämophilie konfrontiert. Ich denke dabei an die hämophile Synovitis und Arthropathie, aber auch an HIV- und Hepatitis-C-Infektionen, die früher mit plasmatischen Gerinnungsfaktor-Produkten übertragen wurden. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die potenziell

nachlassende Compliance nach jahre- und jahrzehntelanger Prophylaxe mit Faktor-VIII-Präparaten. Nicht wenige Patienten haben Mühe mit den Injektionen, mit beachtlichen interindividuellen Unterschieden.

? Welche Komponenten gehören zu einem umfassenden Behandlungskonzept für Hämophilie-A-Patienten und welches Know-how braucht es für eine langfristig erfolgreiche Therapie?

Auf der einen Seite braucht es das Wissen, die Erfahrung und Kompetenz des Behandlers, meist eines Hämostaseologen. Er muss nicht nur den Markt überblicken und Produktprofile kennen, sondern auch über die Bedürfnisse, den Lifestyle und die Lebenssituation des ihm gegenüberstehenden Patienten informiert sein. Genauso wichtig ist es, dass der Patient über seine Krankheit, das Therapiekonzept und vor allem die Therapieziele Bescheid weiss. Ebenso müssen ihm die Konsequenzen einer un-

terlassenen Behandlung klar sein. Und nicht zu vergessen, essenziell ist das Management im interdisziplinären Team aus Orthopäden, Physiotherapeuten, Infektiologen, Hepatologen und anderen Spezialisten. Über eine entsprechende Infrastruktur verfügen Hämophiliezentren, die auch die mindestens jährlichen Kontrollen durchführen.

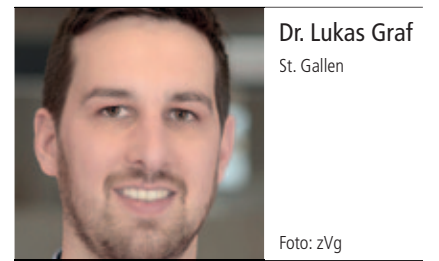
? Es ist bekannt, dass die Rechnung bei Substitutionsbehandlungen nicht immer ganz aufgeht. Unter einer Insulintherapie kann es zu Hypoglykämien und Gewichtszunahme kommen. Muss auch unter einer Faktor-VIII-Therapie mit Komplikationen gerechnet werden?

Der Vergleich passt insofern, als wir durch die Gabe von Faktor-VIII-Konzentraten keine physiologische Hämostase im Sinne einer Normalisierung der Blutgerinnung erreichen können. Es handelt sich eher um einen Kompromiss, mit dem latenten Risiko von Durch-

bruchblutungen, die wir nie ganz eliminieren können. Und auch die mögliche Bildung von neutralisierenden Antikörpern müssen wir im Auge behalten, auch wenn das Risiko nach 50 Behandlungstagen deutlich zurückgeht. Ausserdem darf man die psychische Belastung der Patienten nicht unterschätzen.

? Welche Erfahrungen konnten Sie mit Halbwertszeit-verlängerten Präparaten machen und wie wichtig ist die reduzierte Injektionsfrequenz? Wie wird das von Patienten gesehen und welche Rolle spielen höhere Talspiegel im Alltag, für die eine höhere Injektionsfrequenz hingenommen wird?

Vereinfacht gesagt gibt es für mich als Behandler zwei Situationen: einerseits den nicht optimal eingestellten Patienten, bei dem ich höhere Talspiegel erreichen möchte, und auf der anderen Seite jene Patienten, die durch die häufigen Injektionen belastet sind. Bei Letzteren möchte ich die Injek-



Dr. Lukas Graf
St. Gallen

Foto: zVg

tionsfrequenz senken und so die Belastung reduzieren. Nachdem wir gemeinsam mit dem individuellen Patienten das Behandlungsziel festgelegt haben, können wir eine Strategie entwickeln, die zielführend ist. Mein persönlicher Approach: Ich tendiere dazu, eher höhere Talspiegel anzustreben, die einen besseren Schutz gewährleisten. Das klassische Schema besteht aus durchschnittlich drei Injektionen pro Woche. Mit der Halbwertszeit-Verlängerung kommt man bei gleichbleibendem Effekt auf eine Injektion alle drei bis fünf Tage. Diese Optionen muss man mit dem Patienten diskutieren und das im Einzelfall ideale Schema finden. RW

Praxisaspekte aus Sicht der Hämophilie-Pflegefachfrau, Bern

? Wie sieht der Alltag von Patienten mit Hämophilie A aus, die eine Prophylaxe benötigen? Was ist bei Kindern und Jugendlichen zu beachten und wie können Sie erwachsene und ältere Betroffene unterstützen?

Barbara Töndury: Im Alltag dieser Patienten hat das Spritzen der Faktor-VIII-Präparate einen festen Platz, wobei sich viele von ihnen jeden zweiten Tag – oder zweimal pro Woche – die intravenöse Injektion selbst verabreichen. Sie müssen sich Zeit nehmen und am besten gleich am Morgen 10–15 Minuten einplanen. Entscheidend ist eine auf lange Sicht gute Disziplin, nachdem die hygienischen Massnahmen und die Injektionstechnik zur Routine-Angelegenheit geworden sind.

Bei Kindern wird die Diagnose meist schon früh gestellt und eine Prophylaxe etabliert. Die Eltern kommen anfänglich einmal pro Woche und dann, je nach Blutungsneigung, zwei- bis dreimal wöchentlich in die Kinderklinik,

was eine erhebliche Belastung für die Familien darstellt. Durch eine parallele Anleitung lernen die Eltern, das Kind selbst zu spritzen, bis dann die betroffenen Kinder und Jugendlichen diese Aufgabe selbst übernehmen. In den kritischen Übergangphasen bieten wir den notwendigen Support, bis sich alles eingespielt hat. Wir können immer wieder beobachten, dass in der Adoleszenz die Motivation und Compliance nachlässt und beispielsweise auch die Dokumentation vernachlässigt wird. Dann setzen wir alles daran, den Patienten die Folgen ihres Handelns aufzuzeigen und sie, wenn möglich, zu motivieren, die Therapie gewissenhaft fortzuführen. Sie müssen lernen, dass sie nun selbst die Verantwortung für ihre Gesundheit übernehmen müssen. Das ist meist ein Lernprozess, der sich über mehrere Jahre erstreckt.

? Mit welchen typischen Problemen sehen sich Patienten konfrontiert und welchen Support bietet die Pflegefachfrau?

Die Mehrzahl der Patienten schafft die Selbstinjektion gut allein, doch es gibt auch Patienten mit schlechten Venen und ganz wenige, die mit der intravenösen Selbstinjektion einfach nicht klarkommen. Dann versuchen wir, in unserer Sprechstunde mit Rat und Tat weiterzuhelfen.

Manchmal werden auch spezialisierte Pflegepersonen beauftragt, welche die Injektion bei den Patienten zu Hause übernehmen. Wir im Zentrum haben für Hausbesuche in der gegenwärtigen Situation leider keine Zeit. Wir haben zudem einen Flyer entwickelt, der Hämophilie-Patienten bei diversen praktischen Aspekten der Therapie unterstützt.

? Wie ist die Therapie organisiert? Bieten Sie auch Hausbesuche an?

Die Patienten kommen zu uns, wenn ein grösserer oder kleinerer Eingriff bevorsteht, für den eine Substitution mit Gerinnungsfaktoren nötig ist. Zudem unterstützen wir sie bei den medizinischen und

praktischen Aspekten der Reiseplanung. Wir stellen erforderliche Unterlagen bereit und informieren über Zentren im Ausland.

Bei Familien mit Hämophilie-Kind gehen wir auch in die Kita und in die Schule, um Betreuungspersonen und Lehrer zu informieren und zu instruieren. Da gibt es noch viele Ängste und Vorbehalte, die wir abbauen müssen. Ziel dabei ist es, dem Kind zu ermöglichen, genauso unbeschwert und aktiv aufzuwachsen wie gesunde Kinder – und nicht in der Aussenseiterrolle zu landen.

? Welche Überwachung ist notwendig? Was kann die Pflegefachfrau übernehmen und wann braucht es einen Arzt?

Bei Erwachsenen, bei denen sich bereits Arthropathien entwickelt haben, schauen wir, ob bereits Einschränkungen im Alltag und ein Bedarf an speziellen Hilfsmitteln bestehen. Wir fühlen uns für die ganzen Alltagssorgen zuständig, die beim Arzt in der Sprechstunde



Barbara Töndury
Hämophilie-Pflegefachfrau
Inselspital Bern

Foto: zVg

eher nicht thematisiert werden. Bei Kleinkindern und ihren Eltern, die das Leben mit Hämophilie erst lernen müssen, vereinbaren wir häufige Kontrollen.

Bei Erwachsenen mit leichter Hämophilie sind Kontrollen alle ein bis zwei Jahre vorgesehen und bei der schweren Form alle drei bis sechs Monate. Ein Monitoring im engeren Sinne findet nur in der initialen Phase statt, solange das Risiko einer Inhibitor-Entwicklung besteht. Für eine allenfalls erforderliche Anpassung der Dosierung oder Umstellungen auf andere Präparate sind die Ärzte zuständig. Dann braucht es eine Messung der Pharmakokinetik. RW

Kommentar von Prof. Dr. Dimitrios Tsakiris, Basel

Die Hämophilie als Krankheit ist seit mehr als 2000 Jahren bekannt, jedoch verfügen wir erst seit 50 Jahren über eine wirksame Therapie. Die Herausforderung besteht darin, diese Therapie in einer Form zu gewinnen/produzieren, welche einfach zu applizieren ist und gleichzeitig wirksam und sicher bleibt. Parallel zur technologischen Entwicklung der Proteinchemie hat sich auch die Qualität der Hämophilie-therapie verbessert. Die heute verwendeten Gerinnungsfaktoren

sind sehr effizient und sicher, müssen aber weiterhin als intravenöse Injektion direkt in die Blutbahn verabreicht werden. Die Patienten lernen es sehr früh, sich selbst zu versorgen, die Injektion wird Teil ihres Alltags. Als Konsequenz dieser Selbstversorgung profitieren sie vom gesundheitlichen Benefit; Blutungen und deren Folgen bleiben ihnen erspart. Es ist kein Zufall, dass die Nomenklatur in der Fachliteratur zunehmend den Begriff Personen mit Hämophilie anstel-

le von Patienten mit Hämophilie übernimmt.

Der Traum von der verlängerten Halbwertszeit

Jedoch zeigen die Erfahrungen der Experten, dass ein Teil der Betroffenen wirkliche Patientenprobleme hat. Applikationsschwierigkeiten oder unerwünschte Nebenwirkungen können die einwandfreie Substitution erschweren. Einen Durchbruch bedeutet hier die Entwicklung von Produkten, welche eine verlän-

gerte Halbwertszeit aufweisen. Dies bringt einen zweifachen Vorteil mit sich, einerseits höhere Talwerte zwischen den Substitutionen, was mit höherer Effizienz übersetzt werden kann, und andererseits eine Reduktion der Frequenz der Injektionen, was einen zusätzlichen Komfort bedeutet. Die Einführung dieser Produkte hat weitere neue Eigenschaften der Substanzen mit noch nicht absehbarem Potenzial aufgedeckt, wie z. B. günstige immunmodulatorische Effekte für Patienten mit



Prof. Dr. Dimitrios Tsakiris
Basel

Foto: zVg

Inhibitoren. Wir sind gespannt auf die längerfristigen Vorteile dieser Generation der Faktorkonzentrate.

Dr. Renate Weber