



## **Ein Jahr neue Hämophilie-Guidelines der WFH**

Das zweite Expertenmeeting seit Erscheinen der neuen WFH-Guidelines 2020 befasste sich mit den Schwerpunkten Gelenksprotektion im Kindes- und Jugendalter, neue Therapien und individuell angepasste Prophylaxe.



Leitung und Moderation: **Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ingrid Pabinger-Fasching**  
Impulsreferate: **Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler, Assoc. Prof. PD Dr. Cihan Ay, Ass.-Prof. PD Dr. Clemens Feistritzer**



Unter der Moderation von **Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ingrid Pabinger-Fasching** von der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Universitätsklinik Wien referierten **Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler**, Leiter der Gerinnungsambulanz für Kinder und Jugendliche an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie, und **Assoc. Prof. PD Dr. Cihan Ay**, Leiter der Hämophilieambulanz an der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien, sowie **Ass.-Prof. PD Dr. Clemens Feistritzer** von der Universitätsklinik für Innere Medizin V der Medizinischen Universität Innsbruck.

### Optimierte Gelenksprotektion bis zum Eintritt in das Erwachsenenalter

Die Joint Outcome Study<sup>1</sup>, die Prof. Male zu Beginn seines Vortrags zitierte, belegt die Bedeutung der Prophylaxe schon im Kindesalter. Hämophilie-Patienten, die im Kleinkindalter (<2,5 Jahre und vor ihrer 3. Gelenksblutung) mit einer Prophylaxe von 25 E/Tag rekombinatem FVIII jeden 2. Tag behandelt werden, erleiden signifikant weniger Gelenksblutungen und Gelenkschäden als on-demand behandelte Patienten. Dem tragen auch die WFH-Guidelines 2020 Rechnung, indem sie für Patienten mit schwerer Hämophilie (aber auch mit moderater

Hämophilie und schwerem klinischem Phänotyp) eine suffiziente Prophylaxe zur dauerhaften Verhinderung von Blutungen empfehlen.<sup>2</sup>

Die Joint Outcome Continuation Study<sup>3</sup> beobachtete in der Folge Kinder aus der Joint Outcome Study ab dem 6. und bis zum 18. Lebensjahr. Diese erhielten nun alle eine (verspätete) Prophylaxe, und die Studie förderte zweierlei zu Tage. Die Kinder ohne frühe Prophylaxe zeigten deutlich schlechtere Gelenkscores. Aber auch die Kinder, die eine frühe Prophylaxe erhalten hatten, verschlechterten sich diesbezüglich im Verlauf ihrer Jugendzeit, und zwar etwa proportional zur Vergleichsgruppe. Auch eine frühe Prophylaxe kann langfristig Gelenkschäden also nicht gänzlich verhindern, auch nicht bei

geringer Häufigkeit klinisch apparenter Blutungen. Bei genauerer Betrachtung sieht man, dass die weitere Entwicklung des Gelenksstatus signifikant am besten ist, wenn vor der ersten Gelenksblutung mit einer Prophylaxe begonnen wurde. Schon der Prophylaxestart nach der ersten Gelenksblutung zeigt im Lebensverlauf eine deutlich schlechtere Prognose.<sup>4</sup>

Die Frage ist also, wie die Prophylaxe im Kindes- und Jugendalter weiter optimiert werden kann, um Gelenkschäden vorzubeugen. Die WFH-Guidelines empfehlen bei Kindern mit schwerer Hämophilie A oder B eine frühe, primäre Prophylaxe mit Faktorkonzentraten (SHL oder EHL), und zwar vor dem 3. Lebensjahr und vor der zweiten Gelenksblutung bzw. vor Auf-

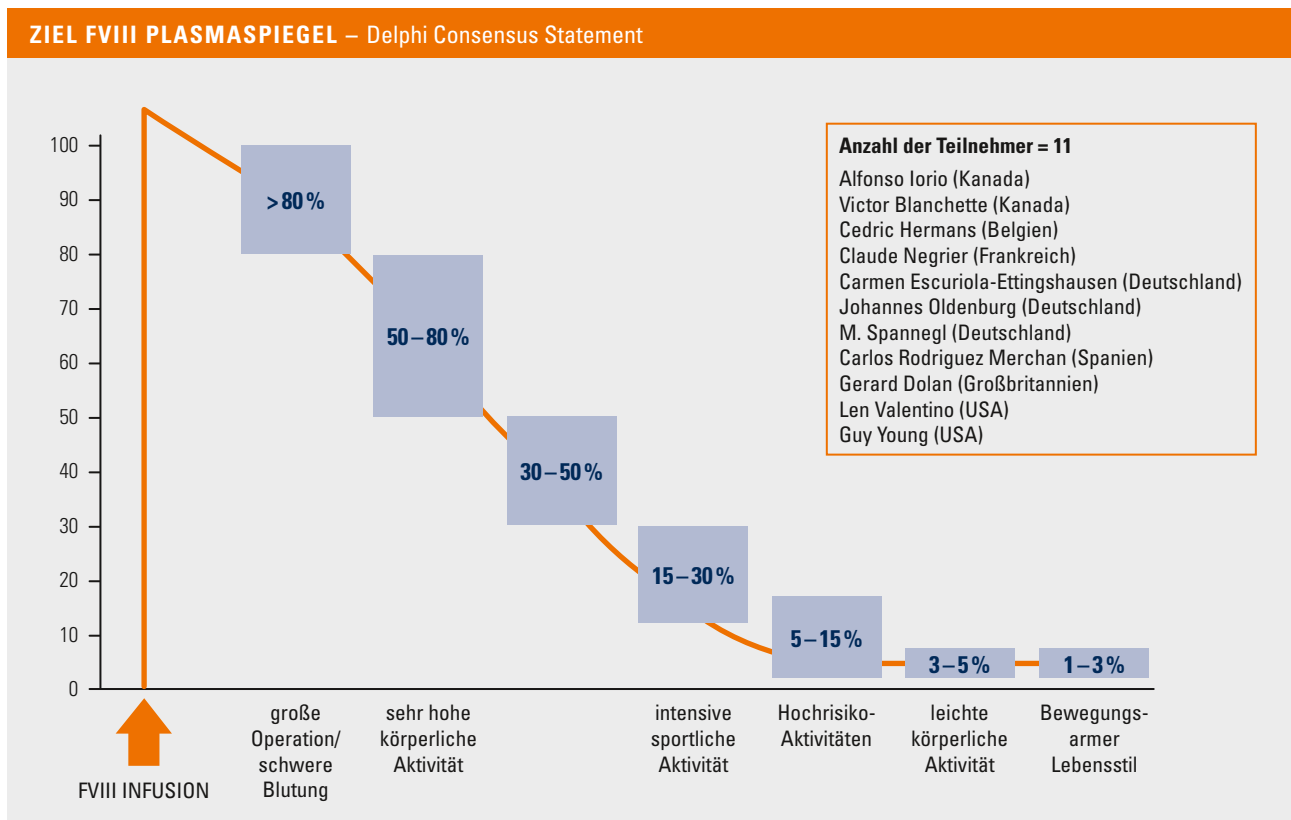


Abb.: Delphi Consensus Statement: Zielplasmaspiegel FVIII bei unterschiedlichen Aktivitäten<sup>7</sup>



treten einer Gelenkerkrankung.<sup>5</sup> Dies lässt sich jedoch selbst bei noch früherem Prophylaxebeginn nicht immer erreichen. Genaue Verlaufsdaten über dennoch auftretende (subklinische) Blutungen fehlen oft, wären aber für eine optimale Prophylaxe von großer Bedeutung.

Eine Eskalation (in Dosis und/oder Frequenz) sollte Teil einer individualisierten Prophylaxe sein.<sup>2</sup> Da bei einem Faktor-Talspiegel (trough level) von 1 % (1 IU/dl) weiterhin ein Blutungsrisiko besteht, empfehlen die WFH-Guidelines Spiegel von 3 bis 5 % sowie die Anpassung an die individuellen Bedürfnisse und den Lebensstil des Patienten.<sup>6</sup> Hierzu gehört auch individuelle Intensivierung der Prophylaxe sowie die Abstimmung der Aktivitäten an den Zeitpunkt der Faktor-Gabe, also belastende Körperaktivitäten zeitnah zur Faktor-Infusion (s. Abb.).<sup>7</sup>

Ein geeignetes Tool zur Abschätzung der individuellen Pharmakokinetik beim einzelnen Patienten ist beispielsweise die WAPPS-Hemo-Datenbank.<sup>8</sup> Eine maßgeschneiderte Prophylaxe muss Alter und Gewicht des Patienten, Bluthäufigkeit und Aktivitätslevel, das Vorliegen von Vorschädigungen (z. B. Arthropathien) sowie individuelle Faktor-Pharmakokinetik und Halbwertszeit des Faktorprodukts berücksichtigen.

## Ein geeignetes Tool zur Abschätzung der individuellen Pharmakokinetik beim einzelnen Patienten ist beispielsweise die WAPPS-Hemo-Datenbank.

Zur Frage standard half-life (SHL)- vs. extended half-life (EHL)-Präparat geben die WFH-Guidelines keine explizite Empfehlung, bemerken jedoch, dass es schwierig ist, mittels SHL-Produkten Talspiegel von > 1 % zu erreichen. Im Fall von FVIII-Konzentraten ermöglichen EHL-Produkte entweder das Erreichen höherer Talspiegel oder die Reduktion der Verabreichungsfrequenz. Dies gilt es individuell abzuwägen. Bei EHL-FIX-Konzentraten lassen sich trotz seltener Verabreichung (alle 7–10 Tage) höhere Talspiegel von > 10 % erzielen.

In die Guidelines Eingang gefunden, wenn auch noch zurückhaltend, hat die Prophylaxe mit Emicizumab.<sup>9</sup> Dieses würde aufgrund der subkutanen Verabreichung einen deutlich früheren Beginn der Prophylaxe ermöglichen, jedoch gibt es gerade im pädiatrischen Bereich wenig Evidenz. Die für Faktorkonzentrate notwendige und häufige intravenöse Gabe hat großen Einfluss auf die Adhärenz, die dann auch ein signifikan-



© Kerstin Kohl

**Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching**, stellvertretende Leiterin der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien sowie Leiterin der Gerinnungsambulanz am AKH Wien

tes Problem bei Hämophilie-Patienten darstellt. Gerade Kindern und Jugendlichen ist nicht immer leicht zu vermitteln, dass sie heute eine



© MedUni Wien/Matern

**Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler, MSc**, Leiter der Gerinnungsambulanz für Kinder und Jugendliche an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie an der Medizinischen Universität Wien

(wo meist keine Sedierung mehr nötig ist) und beim Übertritt ins Erwachsenenalter. Der Ultraschall eignet sich für die Diagnose subakuter bis chronischer Synovitiden, nicht aber zur Beurteilung von Knochen und Knorpel, könnte aber als Screeningmethode vor MR sinnvoll einsetzbar sein.

Die regelmäßige Evaluierung und Anpassung der Prophylaxe bei Kindern ist jedenfalls von großer Bedeutung, allein schon wegen der Gewichtsveränderungen im Wachstum. Eine Evaluierung alle 6 Monate wird empfohlen. Insgesamt stehen die Zeichen auf rascherer Eskalation, als dies in der Vergangenheit der Fall war. Auf welcher Grundlage eine Eskalation erfolgen soll, ist Teil der Diskussion. Relativ einfach ist die Entscheidung bei Vorliegen von Blutungen. Bei klinischer Unauffälligkeit sollte eine Talspiegel-Messung erfolgen. Diskussionsbedarf besteht noch zum anzustrebenden Mindest-Aktivitätslevel (> 1 % oder > 3–5 %); über den Benefit höherer Talspiegel gibt es noch recht wenig Evidenz.

## Neue Therapien – neue Therapieziele

Ein von Prof. Cihan Ay zusammengefasster Rückblick zeigt die Entwicklung der Hämophilie-Behandlung, beginnend bei der Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktoren (Plasma oder

belastende Behandlung über sich ergehen lassen müssen, um in entfernter Zukunft Gelenkschäden zu verhindern. Nicht nur, aber vor allem im Jugendalter sind deshalb die Qualität der Heimtherapie sowie die Kommunikation zwischen Patienten und Betreuenden essenziell für eine wirksame Prophylaxe, die durch Blutungs- und Behandlungstagebücher sinnvoll unterstützt werden kann.

## Diskussion

Die in der Joint Outcome und Joint Outcome Continuation Study offenbarten Erkenntnisse über Gelenksfolgeschäden wurden in der Expertenrunde als unbefriedigend bis alarmierend eingeschätzt. Der Einsatz des MR als Standarduntersuchung zur frühen Erfassung von Gelenkschäden ist eine Frage der Verfügbarkeit und der Kosten. Wünschenswert wäre eine Evaluierung mittels MR etwa im Alter von 10 Jahren



© privat

**Assoc. Prof. PD. Dr. Cihan Ay,**  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien sowie Leiter der Hämophilie-Ambulanz am AKH Wien



© Tirol Kliniken

**Ass.-Prof. PD Dr. Clemens Feistritzer,** Leiter der Gerinnungsambulanz an der Universitätsklinik für Innere Medizin V der Medizinischen Universität Innsbruck

rekombinant, Halbwertszeit FVIII 12 h, FIX 24 h), Prophylaxe oder on-demand und hin zur Etablierung der frühen Prophylaxe als Goldstandard.<sup>10</sup> Ziel war die Verhinderung von (Gelenks-)Blutungen und der Erhalt der körperlichen Funktionali-

kundär und auch tertiär, also auch bei schon bestehenden Gelenksschäden empfohlen.<sup>12</sup> Ein klar formuliertes Therapieziel ist das Anstreben von Faktor-Talspiegeln von 3 bis 5 % (statt bisher 1 %).<sup>9</sup> In diesem Zusammenhang werden die

## Prophylaxe wird bei Erwachsenen primär, sekundär und auch tertiär, also auch bei schon bestehenden Gelenksschäden empfohlen.

tät (v. a. der Gelenksgesundheit) durch Gewährleistung eines Faktor-Talspiegels von > 1 % mittels Faktorgabe etwa alle drei Tage. Hierauf folgte die Entwicklung von Faktorpräparaten (FVIII und FIX) mit verlängerter Halbwertszeit (EHL) und in jüngster Zeit des bispezifischen Antikörpers Emicizumab.

Seit 2009 hat sich so der Anteil von rekombinanten SHL-Präparaten am Gesamt-Therapieeinsatz in Österreich von 70 auf 46 % verringert und jener von SHL-Plasma-Präparaten von 30 auf 12 %. Parallel zeigt sich beim Einsatz von EHL-Faktorpräparaten eine Zunahme von 0 auf knapp 39 % seit 2017.<sup>11</sup> Bei Kindern läuft dieselbe Entwicklung etwas verzögert ab. Auch das Verhältnis von On-Demand-Therapien zu Prophylaxe hat sich in diesem Zeitraum zugunsten letzterer verschoben.

Die Bedeutung der Prophylaxe wird in den neuen WFH-Guidelines 2020 weiter gestärkt. Prophylaxe wird bei Erwachsenen primär, se-

Vorteile von EHL hervorgehoben, ohne eine Empfehlung auszusprechen.

Ein weiteres Therapieziel ist die Anpassung der Prophylaxe an die Bedürfnisse der Patienten, abhängig von Blutungsphänotyp, Lebensstil, körperliche Aktivität und Pharmakokinetik sowie die patientenzentrierte Versorgung mit Berücksichtigung der Patientenperspektive.

Die Empfehlung für den neuesten Therapieansatz Emicizumab fällt noch zurückhaltend aus.

### Diskussion

Einigkeit herrscht darüber, dass die in den WFH-Guidelines proklamierten Therapieziele angestrebt werden sollten. Die Tatsache, dass die Verbreitung von EHL-Faktorpräparaten in der Therapie bei Kindern verzögert abläuft, liegt einerseits daran, dass Studien in aller Regel zuerst mit Erwachsenen durchgeführt werden. zum zweiten ist das Angebot eingeschränkt, da

PEGylierte EHL-Produkte für Kinder unter 12 Jahren in Europa nicht zugelassen sind. Eine weitere deutliche Zunahme der Behandlung mit EHL in Zukunft ist jedoch zu erwarten.

Noch schwer einzuschätzen ist die zukünftige Verbreitung von Emicizumab in der Hämophilie-Behandlung. Sie wird voraussichtlich zunehmen; Steigerungen wie in den USA, wo der Anteil von Emicizumab laut Prof. Ay schon jetzt 20 bis 30 % betragen dürfte, sind aber nicht zu erwarten.

Mit dem steigenden Anspruch der Behandler ist auch eine Steigerung der Therapieziele aufseiten der Patienten zu erwarten. Patienten mit dem Anspruch „zero bleeds“ sind in der jüngeren Generation keine Seltenheit. Die Nutzung von WAPPS-Hemo ist hier dienlich und in manchen österreichischen Hämophilie-Zentren bereits etabliert.

### Individuelle Bedürfnisse der Patienten und Anpassung der Prophylaxe

Sportliche Aktivität, so Prof. Feistritzer einfühlend, wird von der WHO für Kinder und Jugendliche explizit empfohlen, im Ausmaß von mindestens 60 Minuten täglich und mindestens 3 Mal wöchentlich.<sup>13</sup> Für Erwachsene werden 150 bis 300 Minuten moderate bzw. 75 bis 150 Minuten intensive körperliche Aktivität pro Woche empfohlen. Von den positiven gesundheitlichen Effekten abgesehen, zeigen Hämophilie-Patienten, die sportlich aktiv sind, eine bessere Adhärenz.<sup>14</sup> Jedoch treiben einer österreichischen Studie zufolge Hämophilie-Patienten im Vergleich zur gesunden Bevölkerung im Schnitt deutlich weniger Sport.<sup>15</sup> Zu einem gegensätzlichen Ergebnis (möglicherweise aufgrund einer unterschiedlichen Kontrollgruppe) kommt eine holländische Studie<sup>16</sup>, wonach Hämophilie-Patienten gleich viel Sport betreiben wie die gesunde Bevölkerung. In beiden Gruppen werden intensive und Hochrisikosportarten mit zunehmendem Lebensalter weniger ausgeübt.

Deutlich wird daraus, wie verschieden Lebensstil und Bedürfnisse eines Patienten sein können. Für die Prophylaxe gibt es aus diesem Grund auch nicht DAS eine ideale Regime. Eine optimale Therapie geht auf die individuellen und altersabhängig sich ändernden Bedürfnisse ein, sie hängt vom Blutungsphänotyp, der individuellen Pharmakokinetik sowie vom Gelenkstatus, Venenstatus und dem Vorhandensein von Inhibitoren ab. Die drei konventionellen SHL-



Prophylaxe-Regime (hoch-, mittel-, niedrigdosiert) lassen sich vor allem durch den Einsatz von EHL-Präparaten individuell auf den Lebensstil und das Aktivitätsmaß der Patienten zuschneiden. Wer mehr Prophylaxe benötigt, sollte mehr bekommen.

Die individuelle Anpassung kann durch Evaluierung der individuellen Pharmakokinetik (z. B. mittels WAPPS-Hemo) erfolgen. Daraus lassen sich Talspiegel errechnen und die ideale Therapie für den einzelnen Patienten festlegen. Auch kann gegebenenfalls eine Übertherapie vermieden und können Farbkonzentrate eingespart werden. Die Anpassung kann sich aber auch nach klinischen Faktoren und den altersabhängigen Bedürfnissen des Patienten richten, mit dem Nachteil der Inkaufnahme von Blutungen. Deren Verhinderung bleibt das ultimative Ziel einer optimierten Therapie oder Therapiekombination, zugeschnitten auf den Patienten, um auch langfristig das klinische Outcome zu verbessern.

### Diskussion

Die Frage ist, wie eine individualisierte Therapie in der Praxis umgesetzt werden kann. Patiententmotivierung und ständige Evaluierung stellen

einen beträchtlichen zeitlichen und organisatorischen Aufwand dar. Die Eigenmotivation der Patienten ist von großer Bedeutung und durchaus sehr unterschiedlich.

Grenzen der Prophylaxe: Fraglich ist, ob das Ziel von 3–5 % Talspiegeln zu erreichen ist. Ebenso stellt sich die Frage, ob ein Hochtitrieren, bis keine Blutungen mehr auftreten, sinnvoll ist? Internationale Vergleiche zeigen, dass die Outcomes in Ländern, die hochdosierte Prophylaxe betreiben (z. B. Deutschland), nicht besser sind als in Ländern, die diesbezüglich deutlich zurückhaltender vorgehen (z. B. Niederlande). Die alleinige Gabe von Faktorkonzentraten macht noch keine optimale Prophylaxe, und es ist nicht gesichert, ob sich durch hohe Faktor-

konzentrat-Dosen tatsächlich bessere Gelenkscores erreichen lassen.

Eine regelmäßige Erhebung des Gelenkscores von Patienten in den österreichischen Hämophilie-Zentren wäre erstrebenswert sowie für die Patienten von großem Nutzen und könnte durch Einbindung geschulter Physiotherapeuten auch umsetzbar sein. Die Einbindung von Orthopäden, Physiotherapeuten, Psychologen und Sozialarbeitern und die enge Kommunikation aller Behandelnden sind für eine Verbesserung und Individualisierung der Prophylaxe sowie die Steigerung der Adhärenz essenziell.

Bericht: Dr. Claudio Polzer

### Literatur

- 1) Manco-Johnson MJ et al., N Engl J Med 2007; 357: 535–544
- 2) Srivastava A et al., Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1–158. (Empfehlung 6.1.1)
- 3) Warren BB et al., Blood Advance 2020; 4: 2451–2459
- 4) Nijdam A et al., Haemophilia 2016; 22: 852–858
- 5) Srivastava A et al., Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1–158. (Empfehlung 6.1.2)
- 6) Srivastava A et al., Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1–158. (Empfehlung 6.3.1)
- 7) Iorio A et al., Haemophilia 2017; 23: e170–e179
- 8) Ljung R et al., Thromb Haemost 2016; 115: 913–20
- 9) Srivastava A et al., Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1–158. (Empfehlung 6.5.1)
- 10) Leitlinie „Hämophiliebehandlung in Österreich“. Pabinger I et al., Wiener klinische Wochenschrift 2015; 127: 115–130
- 11) Kraemmer D et al., Abstract number AS-ISTH-2021-01244
- 12) Srivastava A et al., Haemophilia 2020;26 Suppl 6:1–158. (Empfehlung 6.1.3)
- 13) Bull FC et al., Br J Sports Med 2020; 54: 1451–1462
- 14) Zanon E et al., Blood Transfus 2020; 18: 152–158
- 15) Putz P et al., Haemophilia 2021; 27: e260–e266
- 16) Versloot O et al., Haemophilia 2021; <https://doi.org/10.1111/hae.14366>

# EXPERTENAUSTAUSCH

## Ein Jahr neue Hämophilie-Guidelines der WFH

Das Expertenmeeting fand mit freundlicher Unterstützung der Fa. CSL Behring statt. Neben der Moderatorin und den drei Referenten nahmen folgende Experten teil:

- Ao. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl
- Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Johanna Gebhart, PhD.
- Dr.<sup>in</sup> Sibylle Jäger
- Dr. Gabriel Kammerer
- Univ.-Prof. Dr. Paul Knöbl
- Dr. Daniel Kraemmer
- OA Dr. Andreas Kurringer
- Dr. Dino Mehic
- OA Dr. Gerhard Schuster
- Prim. Dr. Rudolf Schwarz
- OA Dr. Michael Sohm
- OA Dr. Roman Stangl
- OÄ Dr.<sup>in</sup> Katharina Thom
- DGKP Eva Wissmann



### IMPRESSUM

**Herausgeber und Verleger:** Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8–10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43 (0)1/330 24 15-0, Fax: +43 (0)1/330 24 26, **Internet:** www.springer.at, www.SpringerMedizin.at. **Eigentümer und Copyright:** © 2021 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber. **Leitung Journale und Redaktionen Medizin:** Gabriele Hollinek. **Redaktion:** Dr. Claudio Polzer. **Layout:** Friedrich Nussbaumer. **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald. **Publishing Editor:** Anna Fenzl, PhD. **Corporate Publishing:** Susanna Hinterberger. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Erscheinungsort:** Wien. **Druckerei:** FRIEDRICH Druck & Medien GmbH, 4020 Linz.

Mit freundlicher Unterstützung der CSL Behring GmbH.

**CSL Behring**  
Biotherapies for Life™



**Unser Versprechen: Leben retten  
und Lebensqualität verbessern.**

---

Driven by **Our Promise™**

[www.cslobehring.at](http://www.cslobehring.at)