



## Umsetzung der WFH-Guidelines für Hämophilie in die österreichische Praxis

Im vierten Hämophilie-Expertenmeeting seit Erscheinen der neuen WFH-Guidelines 2020 wurden Blutungs- und Therapiedokumentation sowie die Umsetzung der Individualisierung der Therapie in die klinische Praxis erörtert und diskutiert.



Leitung und Moderation: **Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ingrid Pabinger-Fasching**  
Impulsreferate: **OÄ Dr.<sup>in</sup> Katharina Thom, Univ.-Prof. PD Dr. Cihan Ay**

# Umsetzung der WFH-Guidelines für Hämophilie in die österreichische Praxis

Es referierten **OÄ Dr.<sup>in</sup> Katharina Thom**, Gerinnungsambulanz für Kinder und Jugendliche an der Klinischen Abteilung für Pädiatrische Kardiologie/Kinderherzzentrum, und **Univ.-Prof. PD Dr. Cihan Ay** von der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien. Die Moderation führte **Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ingrid Pabinger-Fasching**.

## BLUTUNGS- UND THERAPIEDOKUMENTATION IN DER PRAXIS

Hämophile-Heimtherapie, wie sie seit etwa 30 Jahren etabliert ist, besteht in der regelmäßigen prophylaktischen Faktorgabe, so Dr.<sup>in</sup> Katharina Thom zu Beginn ihres Impulsreferats. Prophylaxe ist einer On-demand-Therapie überlegen<sup>1</sup> und stellt einen Prädiktor für gesunde Gelenke dar<sup>2</sup>. Weiters ermöglicht Heimtherapie eine rasche Behandlung bei Blutungen, mehr Flexibilität und Selbständigkeit und reduziert Spitalsbesuche und Fehlstunden in Schule und Arbeit.

Die sich daraus ergebende seltenere Vorstellung beim Arzt macht eine Dokumentation von Injektionen bzw. Faktorverbrauch, Batch-Number (laut dt. Transfusionsgesetz), von Gelenkproblemen und Blutungen notwendig. Vor allem Gelenk- und Muskelblutungen, Biss- oder Schnittverletzungen in der Mundhöhle, Nasenbluten und Zahnwechselblutungen kommen im

Kindesalter, wenn die Faktorgabe durch Eltern oder Caregiver organisiert wird. Problematische Zeitpunkte sind einerseits der Start der Heimtherapie und dann vor allem der Beginn der Selbstinjektion durch die Patienten. Hier gibt es Hinweise auf eine signifikante Diskrepanz zwischen Patientendokumentation und tatsächlich verabreichter Prophylaxe.<sup>3</sup>

Seit etwa 20 Jahren geht die Dokumentation zunehmend von der Papierform in elektronische Dokumentation durch mobile devices über (mHealth), die sowohl das klinische Outcome der Patienten als auch die Gesundheitsdienstleistung und -forschung verbessern sollen. Mittlerweile steht eine Reihe von elektronischen Dokumentations-Apps, z. T. mit Social-network-Anbindung und edukativen Übungsprogrammen, zur Verfügung.<sup>4</sup> Idealerweise tragen solche Hilfsmittel zu einer besseren und schnelleren Dokumentation von Blutungen und ihrer Therapie bei, ebenso wie zu einer regelmäßigen Prophylaxe sowie der Dokumentation von Problemen im Alltag (z. B. Schmerzen) und der Aktivitäten des Patienten.



**OÄ Dr.<sup>in</sup> Katharina Thom**,  
Gerinnungsambulanz für Kinder  
und Jugendliche an der Klinischen  
Abteilung für Pädiatrische  
Kardiologie/Kinderherzzentrum,  
MedUni Wien

Für die Behandlung mit EHL-Produkten und Non-Faktor-Therapien mit teilweise unregelmäßigen Intervallen kommt der e-Dokumentation und der Reminderfunktion eine besondere Bedeutung zu.

Kindesalter gehäuft vor. Mangelhafte Dokumentation, Fehler bei manueller Datenübertragung und fehlende Informationen zum Befinden der Patienten haben eine verzögerte bzw. unzureichende Therapieadaptation zur Folge. Die Adhärenz ist auch für die Dokumentation von entscheidender Bedeutung. Am besten ist sie im

Als ein Beispiel stellte Dr.<sup>in</sup> Thom das Tool Haemoassist<sup>®</sup> 2 vor, eine seit 10 Jahren verfügbare App für Mobiltelefone und Tablets, die u. a. Real-time-Einträge, individuelle Navigation und Schnelzugriffe zur Dokumentation von Blutungen, Injektionen und Faktorverbrauch ermöglicht und eine Reminderfunktion für Patienten und

medizinisches Personal bereitstellt. Die Nutzung von Haemoassist<sup>®</sup> 2 führt im Vergleich zur Papierdokumentation zu einer deutlich häufigeren und rascheren Dokumentation von Blutungen, vor allem bei der Altersgruppe der 21- bis 40-Jährigen.<sup>5</sup> Aber auch bei älteren Patienten über 60 Jahren zeigt sich in Studien eine gute Akzeptanz. Einen äußerst positiven Effekt bewirkt die Reminderfunktion für die Prophylaxe.

Schneller als am Computer erfolgt die Dokumentation durch die Patienten über mobile Apps. Bei mobiler Anwendung (App) vergehen etwa 4 Stunden zwischen Infusion (für eine Blutung) und Dokumentation, wohingegen eine Dokumentation am Computer median erst nach 85 Stunden erfolgt.<sup>6</sup> Bei der Prophylaxe zeigt

### Vorteile einer elektronischen Dokumentation bei Hämophilie

- zeitnahe und genauere Dokumentation von Blutungen
- raschere Adaption von Therapie-Regimen
- besondere Bedeutung bei EHL- und Non-Faktor-Therapien (längere Intervalle, Reminder)
- stabilere Kommunikation von Patienten und Behandlern
- bessere Adhärenzkontrolle (v. a. bei Heimtherapiebeginn und Übergang zu Selbstinjektion)
- Datensammlung für Register zur Verbesserung von Therapie und Outcome

Nach McGrath 1993, Drendel 2011, Stromer 2018

sich eine mediane Abweichung zwischen geplanter und erfolgter Infusion von 2 Stunden und eine Adhärenz von 83 Prozent, am niedrigsten bei schwerer Hämophilie B (71 Prozent), leichter Hämophilie A (69 Prozent) und von Willebrand-Syndrom (67 Prozent).

Besondere Bedeutung hat eine gute Dokumentation wegen der längeren und teilweise unregelmäßigen Intervalle in Hinblick auf eine Behandlung mit EHL-Faktorkonzentraten oder Non-Faktor-Therapien. Auch hier ist die Reminderfunktion sehr hilfreich. Eine stabilere Kommunikation mit den Behandlern ist von großer Wichtigkeit, etwa bei Durchbruchblutungen unter Non-Faktor-Therapie mit der Notwendigkeit einer zusätzlichen Faktorgabe. Mobile Apps könnten auch eine Adhärenzkontrolle fördern, gerade in den zwei schwierigen Phasen (Start der Heimtherapie und Übergang zur Selbstinjektion). Und nicht zuletzt erleichtert eHealth die Datensammlung für eine Verbesserung von Therapie und Outcome bei Hämophilie.

## UMSETZUNG DER INDIVIDUALISIERUNG DER THERAPIE IN DIE KLINISCHE PRAXIS

Dem Thema Individualisierung der Therapie widmete sich Univ.-Prof. PD Dr. Cihan Ay in seinem Vortrag. Die neuen WFH-Guidelines<sup>7</sup> geben einen klaren Auftrag zur Individualisierung und Anpassung der Therapie an die Bedürfnisse insbesondere von Patienten mit schwerer Hämophilie. Zur Verhinderung von Hämarthrosen, spontanen und Durchbruchblutungen wird zu jedem Zeitpunkt eine Prophylaxe empfohlen (Recommendation 6.1.3). Dosis und Dosisintervall sollen abhängig von der Pharmakokinetik des Faktorkonzentrats so gewählt werden, dass Blutungen verhindert, die individuellen Bedürfnisse der Patienten erfüllt und ihre muskuloskeletale Funktion erhalten werden (Recommendation 6.3.1). Neu in den Guidelines 2020

ist das Therapieziel von höheren Talspiegeln zwischen 3 und 5 Prozent. Auch zu konkreten Maßnahmen, wie sich die Prophylaxe individualisieren lässt, geben die Guidelines Anwei-

## Individualisierung erfordert eine gewisse Anstrengung, Zeit und Auseinandersetzung mit dem Patienten, um Therapieziele auch umzusetzen.



**Univ.-Prof. PD Dr. Cihan Ay,**  
Klinische Abteilung für  
Hämatologie und Hämostaseologie  
Medizinische Universität Wien

sungen, etwa zu Anpassung von Dosis und Intervall je nach Pharmakokinetik des Produkts sowie in Abhängigkeit vom jeweiligen klinischen Erscheinungsbild (Blutungsphänotyp und körperliche Aktivität des Patienten).

Mittlerweile wird auch in Studien zu Faktorpräparaten auf die Individualisierung Bedacht genommen. In der AFFINITY-Studie<sup>8</sup> zum rFVIII-Präparat Lonoctocog alfa (AFSTYLA<sup>®</sup>) wurde nicht nur ein Pharmakokinetikvergleich durch-

geführt, sondern auf Basis des Blutungsphänotyps auch das Dosisregime angepasst. So verschob sich im Verlauf der Studie die Anzahl der Patienten mit 3 x wöchentlicher Prophylaxegabe hin zu jenen mit 2 x wöchentlicher Prophylaxe.

In der PROPEL-Studie wurde nach Bestimmung des individuellen PK-Profiles in zwei Gruppen randomisiert: Die erste mit dem Talspiegelziel von 1-3 Prozent, die zweite mit einem Talspiegelziel von 8-12 Prozent. Erwartungsgemäß war die Blutungsrate in Gruppe 2 signifikant geringer und die Zero Bleeding Rate signifikant höher. Die Daten sprechen für eine personalisierte Behandlung in der Prophylaxe mit Faktorkonzentrat.

Prof. Ay stellte ein Beispiel aus der klinischen Praxis mit Afstyla<sup>®</sup> vor. Bei einem Patienten mit schwerer Hämophilie A wurde auf Basis einer ausführlichen pharmakokinetischen Analyse mittels der kanadischen Datenbank WAPPS-Hemo die individuelle Faktor-Halbwertszeit ermittelt. In der Folge lässt sich mit dem klinischen Kalkulator von WAPPS-Hemo bestimmen, welche Talspiegel bei welchem Dosisregime erreicht werden können bzw. wann eine suffiziente Prophylaxe gegeben ist.

Eine Individualisierung der Prophylaxe bei Hämophilie erfordert gewisse Anstrengungen, Zeit und Auseinandersetzung mit dem Patienten, ist aber praktisch möglich. Die adäquate Messung der Faktor VIII-Aktivität ist ebenfalls verfügbar. Hier ist je nach Produkt zu beachten, dass ein chromogener Assay angewandt wird, da der One Stage Clotting Assay möglicherweise die Faktor VIII-Aktivität unterschätzt. Auch Tools zur Bestimmung der Halbwertszeit und zur Simulation von Therapiezielen stehen zur Verfügung (z. B. WAPPS-Hemo) und stellen eine gute Diskussionsgrundlage für das Gespräch mit dem Patienten über die Optimierung der Therapie dar.

## DISKUSSION

Ohne Blutungs- und Therapiedokumentation ist eine individualisierte Behandlung der Hämophilie nicht möglich. Die beiden Vortragsthemen hängen direkt miteinander zusammen und von-



© Kerstin Kohl

**Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Ingrid Pabinger-Fasching,**

ehemalige stellvertretende Leiterin der Klinischen Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie an der Medizinischen Universität Wien sowie ehemalige Leiterin der Gerinnungsambulanz am AKH Wien, emeritiert seit 10/2021

einander ab. Dokumentation, gerade auch von Blutungsereignissen, ist Voraussetzung für eine Optimierung der Behandlung durch Therapie- oder Regimewechsel. Von konkreter Bedeutung ist die Dokumentation im Fall einer unzureichenden Prophylaxe: Bei Durchbruchblutungen trotz Therapie und der Notwendigkeit einer Therapieumstellung muss eine Dokumentation vorgelegt werden.

**Papier vs. elektronische Dokumentation**

Die klassische Dokumentation in Papierform ist vielen Patienten und Behandlern vertrauter als elektronische Tools. Dies ist wohl ein Mitgrund, warum sich eHealth auch nach einigen Jahren der Verfügbarkeit noch nicht breit durchgesetzt hat. Dazu beigetragen hat wohl auch die Unübersichtlichkeit unterschiedlichster Anbieter und Apps, die in den vergangenen Jahren auf den Markt kamen. Hinzu kommen bürokratische Hürden bei der elektronischen Therapiedokumentation mit Nutzung durch den Arzt und der Datenerfassung in einem Register. Datenschutzbestimmungen und ethische Aspekte müssen eingehalten werden.

Mit der zunehmenden Heterogenität der Hämophilie-Behandlung (SHL- oder EHL-Produkte, Non-Faktor-Therapie etc.) steigt jedoch die Notwendigkeit einer einfach durchzuführenden Dokumentation, die mit elektronischen Hilfsmitteln besser erreicht werden kann.

An der Medizinischen Universität Wien wird das elektronische Tool Haemoassist<sup>2</sup>® bereits eingesetzt, inklusive Nutzung der Daten, die automatisch von der App ins Register übertragen werden. Dass dies noch nicht österreichweit geschieht, liegt auch daran, dass jedes Zentrum einen eigenen Vertrag abschließen und die genannten bürokratischen Hürden nehmen muss. Eine breite Ausrollung wäre wünschenswert, um Daten für eine österreichweite und zentrumspezifische Qualitätskontrolle und für Forschungszwecke zu erhalten.

Elektronische Dokumentation hat aber auch ihre Schwächen. So ist es nicht realistisch, dass die Behandler den elektronisch dokumentierten Therapieverlauf ständig mitverfolgen, um ggf. Kontakt mit dem Patienten aufzunehmen und therapeutisch zu intervenieren. Eine weitere Frage ist, ob elektronische Devices Patienten, die bislang wenig oder lückenhaft dokumentiert haben, zu einer konsequenteren Dokumentation

**CLINICAL CALCULATOR**

Clinical Calculator Input		Dose (IU/mL)	3000	Dose (IU)	Infusion Interval	Peak (UI/mL)	Trough (UI/mL)
Age (yrs)	44	Trough (IU/mL)	Target	3000	72 hr (3 days Mo–Th)	1.05 95 % CI 1.0442–1.0537	0.03 95 % CI 0.0248–0.0343
Body weight (kg)	94	Infusion Interval	Mo, Th	3000	96 hr (4 days Th–Mo)	1.07 95 % CI 1.0614–1.0709	0.012 95 % CI 0.0076–0.0171
Height (cm)	176	Estimate	Balanced				

**Treatment Plan Estimate (Afstyla)**

PK Study	Legend
Measured	—○—
Estimated	—●—
Treatment Plan	
Calculation	—
Conservative Estimate	- - -
Optimistic Estimate	⋯

Weekly dosage (IU)	6000
Time above 0.01 IU/mL	100 %
Time above 0.03 IU/mL	85 %
Time above 0.15 IU/mL	44 %

**WAPPS-HEMO**

Abb.: WAPPS-Hemo zur Bestimmung der Halbwertszeit und Simulation von Therapiezielen



bewegen bzw. motivieren können. Gerade bei älteren Patienten, die man oft nicht einmal zu einer Papierdokumentation bewegen kann, ist das kaum zu erwarten.

Dennoch steht außer Frage, dass elektronische Dokumentationsmöglichkeiten zukünftig stärker genutzt werden, vor allem wenn sich daraus auch für den Patienten Vorteile ergeben.

### Individualisierung der Therapie

Ziel einer Individualisierung der Therapie ist einerseits die Reduktion von Blutungsereignissen, auch um Arthropathien im späteren Leben zu verhindern. Weiters erlaubt die Individualisierung die Anpassung der Therapie an die Lebensbedürfnisse, z. B. an sportliche Aktivitäten.

Aufgrund von Wachstum, Gewichts- und Clearance-Veränderungen ist eine Individualisierung der Therapie im Kindesalter besonders wichtig. Idealerweise sollte sie PK-kontrolliert

erfolgen, da die Bandbreite erreichter Talspiegel bei gleicher Prophylaxedosis erheblich ist und sich die Faktoraktivität oft auch von den Ergebnissen aus Studien unterscheidet. Bezüglich Faktorspiegel gibt es noch weitere Unwägbarkeiten, denn man muss davon ausgehen, dass ein und derselbe Talspiegel nicht bei jedem Patienten dieselbe prophylaktische Wirkung hat. Talspiegel von 3 Prozent und mehr, wie von den aktuellen WFH-Guidelines empfohlen, sind nicht immer leicht zu erreichen. Manche Patienten erleiden auch bei Talspiegeln unter 1 Prozent keine oder kaum Blutungen, wobei nicht auf subklinische Blutungen vergessen werden darf, die höchstwahrscheinlich ebenfalls zu Arthropathien führen. Schließlich scheint der klinische Outcome in Österreich nicht schlechter zu sein als in Ländern, die bei der Faktorgabe deutlich großzügiger vorgehen.

Einig waren sich alle anwesenden Experten, dass eine Individualisierung der Therapie in Ab-

hängigkeit von Pharmakokinetik und Klinik erfolgen sollte. Darüber hinaus wünschenswert wäre auch eine konsequente Gelenkstatus-Erhebung zur Abschätzung bzw. Vorbeugung von Arthropathien.

Bericht: Dr. Claudio Polzer

### Literatur

- 1) Manco-Johnson Mjet al. Journal Thromb Haemost 2017; 15 (11): 2115–2124.
- 2) Warren BB et al. Haemophilia 2019 Sep; 25 (5): 867–875.
- 3) Guedes VG et al. Haemophilia 2019. doi: 10.1111/hae.13811.
- 4) Dirzu N et al. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 711973.
- 5) Banchev A et al. Hamostaseologie 2019 Nov; 39 (4): 347–354.
- 6) Tiede A et al. Haemophilia 2020 Nov; 26 (6): 999–1008.
- 7) WFH Guidelines for the Management of Haemophilia, 3rd Edition. Srivastava A et al. Haemophilia 2020; 26 Suppl 6:1–158.
- 8) Mahlangu J et al. Blood 2016 Aug 4;128 (5): 630–7.

# EXPERTENAUSTAUSCH

## Umsetzung der WFH-Guidelines für Hämophilie in die österreichische Praxis

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

- Univ.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Sabine Eichinger-Hasenauer
- Ao. Univ.-Prof. Dr. Siegfried Gallistl
- Ap. Prof. Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> Johanna Gebhart, PhD
- Dr.<sup>in</sup> Sibylle Jäger
- OA Dr. Thomas Jäger
- Dr. Gabriel Kammerer
- Univ.-Prof. Dr. Paul Knöbl
- OA Dr. Andreas Kurringer
- Univ.-Prof. Dr. Christoph Male-Dressler, MSc
- Dr. Dino Mehic
- Univ.-Prof. Dr. Peter Neumeister
- OA Dr. Joachim Rettl
- Dr. Stefan Schlederer
- OA Dr. Michael Sohm
- DGKP Eva Wissmann
- Univ.-Prof. Dr. Karl Zwiauer



### 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:** © 2022 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:** Katharina Bruckner. **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™**