

Berner Familientagung vom 18. März 2018

Trotz dem tristen Wetter kamen auch dieses Jahr viele Interessierte an die traditionelle Berner Familientagung auf den Gurten.

Die Anwesenden wurden durch SHG-Vorstandsmitglied Markus Künzler begrüsst. Er rief in Erinnerung, dass die Vertreter der Pharmafirmen nicht auf Therapiemethoden und Gerinnungsprodukte angesprochen werden dürfen. Er dankte allen Beteiligten für die Planung und Durchführung dieser Veranstaltung sowie der Pharma für die finanzielle Unterstützung. Dann übernahm Dr. Rainer Kobelt das Szepter. Er erwähnte gleich zu Beginn, dass er nächstens ins Pensionsalter komme und seine Anstellung beim Inselspital noch bis Ende Jahr laufe. Neue Oberärztin für Gerinnungsprobleme ist Dr. Mutlu Kartal-Kaess. Der Abteilungsleiter des pädiatrischen Zentrums für Hämatologie und Onkologie ist seit kurzem Prof. Dr. Jochen Rössler, der jedoch heute nicht anwesend sein konnte. Das von Dr. Kobelt geführte Sommerlager findet dieses Jahr vom 4. – 11. August statt.

Inhibitoren

Sein erster Schwerpunkt war das Thema Inhibitoren (Hemmkörper). Sie bilden eine grosse Herausforderung für Patienten, aber auch für Fachleute und die Kostenträger (IV, Krankenkassen). Deshalb wird intensiv dazu geforscht. Doch viele diverse Faktoren erschweren es, die Resultate richtig zu interpretieren. Bei den Risikofaktoren für Inhibitoren erwähnte Dr. Kobelt die angeborenen und die therapiebedingten. Nicht beeinflussbar seien angeborene Faktoren wie familiäre Belastung mit Hemmkörpern, auch Ethnien. Bei 'schweren' Mutationen werde gar kein Faktor VIII gebildet. Anpassungen seien hingegen bei therapiebedingten Abwehrreaktionen gegen zugeführte Faktoren möglich. Phasen mit hohen Dosen sollten verhindert werden, sofern möglich durch eine früh beginnende Prophylaxe. Auch das verwendete Produkte könnte eine Auswirkung haben. Hier habe die SIPPET-Studie ergeben, dass rekombinante Produkte zu deutlich mehr Inhibitoren führen als plasmatische. Das gelte allerdings nur, wenn beim Patienten kein grosses, angeborenes Risiko bestehe. Nicht in die Studie eingeflossen sind weitere Aspekte wie Dosierung und Details der Behandlung. Weshalb haben rekombinante Produkte in der Studie schlechter abgeschnitten wie plasmatische? Als mögliche Gründe erwähnt der Referent u.a. produktionsbedingte Veränderungen am Faktor VIII, die Herstellung in tierischen Zell-Linien oder Struktur-Unterschiede, z.B. Bindung an von Willebrand-Faktor.

Dr. Kobelt ist skeptisch gegenüber den Resultaten der erwähnten SIPPET-Studie. Gewisse in der Studie verwendete Produkte gibt es in der Schweiz gar nicht. Zudem bergen plasmatische Produkte theoretisch andere Risiken durch unerwünschte Inhaltsstoffe. Aufgrund von Erfahrungen aus Bern sowie aus andern Zentren führen rekombinante Produkte seltener zu Hemmkörpern wie in der SIPPET-Studie. Zurzeit ist eine mögliche Alternative der Einsatz von rekombinanten Produkten aus menschlichen Zellkulturen. Für die Zukunft könnte die Gentherapie eine Lösung sein. Offen ist jedoch deren Einfluss auf die Inhibitoren. Eine weitere Variante könnte ein 'echter' Faktor VIII, der subkutan verabreicht wird, und mit dem noch früher mit einer Prophylaxe begonnen werden könnte.

Hirnblutungen

Eine weitere schwere Komplikation für Hämophile ist die Hirnblutung. Sie ist sehr gefährlich, weil sie sich vor allem bei Kleinkindern schnell entwickeln kann, insbesondere bei verspäteter Diagnose und Behandlung. Dann könne es oft zu bleibenden Schäden oder gar zum Tod führen. Glücklicherweise sind solche Vorkommnisse in jedem Alter sehr selten. Das grösste Risiko von spontanen

Hirnblutungen haben Neugeborene und Babys. Aber auch schwere Hämophile mit Inhibitoren sind mehr gefährdet. Dr. Kobelt zählt u.a. auch ältere Personen mit hohem Blutdruck oder Gefässproblemen zu den Risikogruppen. Bei Neugeborenen sei die Häufigkeit von Hirnblutungen bei 3-4 %. Auch eine Ultraschalluntersuchung des Kopfes könne eine Blutung nicht mit Sicherheit ausschliessen! Deshalb müsse auf entsprechende Symptome geachtet werden.

Welche sind die Symptome einer Hirnblutung? Z.B. Trinkfaulheit, Erbrechen, ungewöhnliche Reaktionen, Blässe, Zuckungen, auffällige Bewegungsmuster oder Haltungen. Dank der Selbstwahrnehmung älterer Kinder und Erwachsener können auch Schwindel, Sehstörungen, Kopfschmerzen etc. erkannt werden. Dringender Handlungsbedarf bestehe, wenn solche Symptome plötzlich, kombiniert oder zunehmend auftreten.

Bei Verdacht auf Hirnblutung sei überlegtes Handeln wichtig. Das Hämophilie-Zentrum sei unverzüglich zu kontaktieren und der Transport zu organisieren. Möglichst umgehend sei ausreichend Faktor zu spritzen.

Schutz der Gelenke

Als 3. Schwerpunktthema behandelte Dr. Kobelt dann den Schutz der Gelenke. Die Dauertherapie sei zwar eine Erfolgsgeschichte, aber es habe sich die Erkenntnis durchgesetzt, dass trotzdem Gelenkschäden nicht ganz verhindert, sondern bloss verzögert werden können. Entsprechende Zahlen aus dem Behandlungszentrum Bonn (Deutschland) von 1978 – 2006 belegen dies. Bei der gängigen Dauertherapie sinkt der Faktorspiegel immer wieder auf tiefere Werte ab, teilweise unter 10 %. Und wenn diese Therapie nicht konsequent eingehalten wird, steigt das Risiko für Blutungen erheblich an.

Wie viel Faktor braucht es minimal? Diese Frage ist nicht einfach zu beantworten. Bei permanent mindestens 10 % Faktorspiegel gibt es praktisch keine Gelenksblutungen mehr. Bei hoher körperlicher Belastung braucht es wohl noch höhere Spiegel. Und wie viele Blutungen 'erträgt' ein Gelenk? Fact ist, dass kleinere Blutungen oft nicht erkannt werden, speziell unter Dauertherapie. Gemäss Dr. Kobelt gibt es vermutlich auch individuelle Unterschiede bei der Widerstandsfähigkeit der Gelenke. Insbesondere die Produkte mit verlängerter Halbwertszeit ergeben höhere Talspiegel, vor allem bei Hämophilie B.

Eigenverantwortung

Der beste Schutz ist gemäss Dr. Kobelt immer noch die Eigenverantwortung des Patienten, indem er die Dauertherapie konsequent durchführt. Hinzu kommen geeignete und regelmässige sportliche Aktivitäten, Schutzmassnahmen wie Schuhe, Schoner und Helm. Sowie regelmässige Kontrollen im Zentrum.

Neue Therapien der Hämophilie

Frau Dr. med. Mutlu Kartal-Kaess, Oberärztin aus dem Inselspital, durfte zum ersten Mal der Berner Tagung beiwohnen und informierte die Anwesenden über neue Möglichkeiten in der Therapie von Hämophilen in bezug auf neue Produkte. Wie Dr. Kobelt erwähnt hatte, sind die Hemmkörper die schwerste Komplikation dieser Patienten, weil der VIII-Antikörper die Wirkung des zugeführten Faktors VIII stark einschränke. Dr. Kartal-Kaess geht nun der Frage nach, ob es eine Umgehungsstrategie dazu gebe. Eine davon sei, die Gerinnung zu aktivieren. Dies erreiche man mit dem neuen Wirkstoff Emicizumab ('Hemlibra'). Dieser verbindet Faktor IXa und X und imitiert so den fehlenden Faktor VIII. Das Emicizumab wird von den Hemmkörpern nicht erkannt und es kann subkutan verabreicht werden. Über das Produkt wurden schon zwei Studien absolviert und aktuell

laufen zwei weitere. In den USA wurde das 'Hemlibra' im November 2017 zugelassen, in der EU im Februar 2018.

Eine weitere Technik ist die Hemmung gerinnungshemmender Faktoren. Dies wolle man z.B. mit dem dem Produkt 'Fitusiran' erreichen. Ziel ist die Blockade eines der natürlich vorkommenden Gerinnungshemmer, dem Antithrombin. Eine weitere Möglichkeit bietet der Wirkstoff Concizumab. Dies ist ein humanisierter Antikörper, der einen der Hauptregulatoren der Gerinnung blockiert. Diese beiden Produkte kann man subkutan verabreichen. Auch zu diesen Produkten laufen derzeit diverse Studien.

Gemeinsamkeiten der neuen Produkte

Obwohl die erwähnten Wirkstoffe unterschiedliche Mechanismen anwenden, bestehen doch Gemeinsamkeiten, u.a.:

- Längere Halbwertszeiten
- Weniger häufige Applikationen
- Subkutane Anwendung
- Keine Immunogenität bezüglich Faktor VIII (keine Hemmkörperentwicklung)
- Verbesserung der Lebensqualität

Dr. Kartal-Kaess erwähnt aber auch, dass es bei Emicizumab und Fitusiran zu Komplikationen kommen könne im Bereich Thromboembolien (Blutgerinnsel in der Blutbahn, welches zum Verschluss führt). Trotzdem haben die neuen Therapiemöglichkeiten das Potential, die Behandlung von Hämophilie zu revolutionieren. Die Erwartungen seitens der Betroffenen und der Behandler seine dementsprechend gross.

Dokumentation des Faktorverbrauchs

Regine Sommerhalder, Pflegefachfrau im Inselspital Bern, rief in Erinnerung, dass eine gute Dokumentation des Faktorverbrauchs nach wie vor wichtig sei. Die Betroffenen in der Schweiz hätten gute, kontrollierte Produkte zur Verfügung. Das Pflegepersonal gebe die Verbrauchszahlen ins Hämophilie-Register ein. Den Patienten stehe das herkömmliche Substitutions-Büchlein nach wie vor zur Verfügung oder neu die App 'Smart Medication'. Hier müsse der eine oder andere ev. eine gewisse Hemmschwelle überwinden. Die Daten könnten im Zentrum aus 'Smart Medication' direkt ins Register übernommen werden. Ein Teilnehmer ergänzte dazu, dass man mit 3-4 Klicks im Handy oder Laptop die Daten eingeben habe. Dies sei wirklich ganz einfach.

Damit die Teilnehmende auch noch etwas aktiv werden konnten, hatte Barbara Töndury, Pflegefachfrau im Inselspital, ein Quiz erarbeitet mit Fragen zu Hämophilie. Bei einigen Fragen waren mehrere Antworten möglich, so z.B. welche Symptome können auf eine Gehirnblutung hinweisen? Mittels des Handys konnten sich die Teilnehmenden auf eine gemeinsame Plattform einloggen und dort ihre Antworten eingeben. Das System errechnete dann die Punktzahl je Quizteilnehmer. Dabei kam sogar etwas Wettkampfstimmung auf. B. Töndury besprach im Anschluss die möglichen Antworten, was beim Einen oder Andern ein Aha-Erlebnis auslöste.

Nach dem feinen Mittagessen wurde den Interessierten der obligate Stechkurs angeboten. Dort versuchten sich Kinder, Erwachsene, Betroffene und Eltern eifrig im Injizieren von Kochsalzlösungen, unter Mithilfe von erfahrenen Fachkräften.

Die SHG dankt dem Team des Hämophilie-Referenzzentrums Bern für die Gestaltung dieses interessanten Treffens auf dem Gurten.

Jörg Krucker