

# Neue Therapien: trickreiche Gerinnungsmedikamente

VON JOHANNA BADORREK

Prophylaxe und Bedarfsbehandlung schützen bei Gerinnungsstörungen wie Hämophilie vor schweren Folgen. Primäres Ziel ist dabei, Blutungen grundsätzlich zu vermeiden und eine Wundheilung zu gewährleisten. Wir sprachen mit Professor Dr. med. Michael Spannagl vom Münchner Uniklinikum und Hämophiliezentrum darüber, mit welchen neuen Technologien die Medizin für die optimale Verfügbarkeit von Gerinnungsfaktoren sorgt.

## Wenn die DNA nicht die Produktion von Gerinnungsfaktoren anstößt, erledigt das die moderne Medizin – wie macht sie das?

Die ersten Behandlungsansätze waren naheliegend – was nicht vorhanden ist, kann zugeführt werden. Beispielsweise bei Hämophilie A und B, den häufigsten Gerinnungsstörungen, sind das die Gerinnungsfaktoren VIII und IX. In den Anfängen geschah die Substitution mithilfe von Plasma aus Blutspenden, später mit Plasma aus dem Labor – sogenannten rekombinanten, also biotechnologisch hergestellten Präparaten. Insbesondere die Behandlung der Hämophilie ist eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin. Früher war die Lebenserwartung von Menschen mit Hämophilie eingeschränkt. Heute ist sie bei guter Behandlung normal. Von den damaligen Blutplasmapräparaten aus Blutspenden und den neuartigen hochkonzentrierten Präparaten aus Blutplasma über rekombinante Gerinnungsfaktoren bis zum erfolgreichen Start von Gentherapien konnten inzwischen sämtliche Fortschritte moderner Therapiekonzepte bei dieser Erbkrankheit eingesetzt werden.

## Wie kommt es, dass gerade bei der Hämophilie die Entwicklung so rasant ist?

Eine wesentliche Voraussetzung für die rasche Dynamik ist zum einen der Umstand, dass die Hämophilie monogenetisch ist. Die Blutgerinnung funktioniert ja wie eine Kaskade, an der Blutplättchen und verschiedene Eiweiße als Gerinnungsfaktoren beteiligt sind. Bei einer Verletzung der Blutgefäße kommt es zu einer Kettenreaktion, bei der nacheinander die Faktoren aktiviert werden. Fehlt einer, ist Schluss mit der Kette. Aber weil es hier nur um diese eine „Lücke“ geht, können wir gut eingreifen. Hinzu kommen präzise und beliebig wiederholbare Messungen der Gerinnungsfaktoren sowie die Betreuung der Patienten in hochspezialisierten Zentren. So kann beispielsweise bei der Behandlung das „Genprodukt“, also der jeweilige Gerinnungsfaktor, einfach im Plasma bestimmt werden.

## Kann es bei Behandlungen zu Komplikationen kommen?

Ja, das kann passieren, wenn das Immunsystem nicht mitspielt und die zuge-

föhrten Gerinnungsfaktoren als Fremdstoffe bekämpft. So kommt es in manchen Fällen zur Bildung von Antikörpern gegen die eingesetzten Plasma- oder rekombinanten Konzentrate. Da so die Gerinnungskaskade erneut unterbrochen wird, sprechen wir auch von Hemmkörpern. Die Wirkung der Medikamente wird vom Immunsystem blockiert, sodass sie nur eingeschränkt oder gar nicht mehr wirken. Damit sind langfristige Therapieerfolge und vielfach auch die Gelenkgesundheit wesentlich beeinträchtigt. Bei Hämophilie A geschieht das in bis zu 30 Prozent der Fälle, bei Hämophilie B in drei bis fünf Prozent. Außerdem geschieht es häufiger bei Hämophilie mit ausgeprägten Gendefekten.

## Wie gelingt es, diese Abwehr zu umschiffen?

Bei solchen Patienten wird individuell und genau hingeguckt. Manchmal

## »» Insbesondere die Behandlung der Hämophilie ist eine Erfolgsgeschichte der modernen Medizin.

helfen höhere Plasmadosierungen. Falls das nicht der Fall ist, greifen wir auf Bypass-Präparate zurück. Bereits die ersten Generationen der Plasmapräparate, die vor Jahrzehnten entwickelt wurden, setzten auf das Konzept der „Bypass-Medikamente“. Dabei wird die Thrombinbildung unter Umgehung von Faktor VIII erzwungen durch rFVIIa („r“ = rekombinant, „F“ = Faktor, „a“ = aktiviert). Thrombin ist das entscheidende Enzym der plasmatischen Blutgerinnung. rFVIIa ist frei von Bestandteilen aus menschlichem Spenderblut, da es technisch hergestellt wird. Die Alternative ist aktiviertes Prothrombinkomplekonzentrat, das aus menschlichem Blut hergestellt wird. Was besser ist, wird im Einzelfall entschieden.

## Was ist mit den bispezifischen Antikörpern?

Das ist eine sehr elegante Weiterentwicklung des „Bypass-Konzepts“. Diesen monoklonalen Antikörper gibt es seit wenigen Jahren. Er wurde in Japan ent-



Prof. Dr. med. Michael Spannagl vom Münchner Uniklinikum und Hämophiliezentrum

wickelt und ist in der Lage, durch jeweils spezifische Bindung exakt die räumliche Nähe zwischen den Gerinnungsfaktoren IX und X herzustellen und damit Faktor VIII im Tenasekomplex (= der enzymatische Komplex des intrinsischen Weges der Blutgerinnungskaskade) zu ersetzen. So entstehen am Ende der Kaskade die Faktoren Thrombin und Fibrin in ausreichender Menge, sodass die Blutgerinnung funktioniert. Allerdings steht der bispezifische Antikörper nur als Faktor VIII-Ersatz, also für die Hämophilie A zur Verfügung.

## Welche Vorteile hat diese neue Therapie?

Der bispezifische Antikörper ahmt quasi Gerinnungsfaktor VIII nach und kann nicht von Antikörpern gehemmt werden. Das Präparat hat zu einem Paradigmenwechsel geführt, auch wenn wir noch Langzeiterfahrungen sammeln und bei hochkonzentriertem Faktorbedarf wie zum Beispiel im Falle eines Traumas oder bei großen Operationen eines der klassischen Präparate zusätzlich spritzen müssen, um die Konzentration im Blut kurzfristig zu erhöhen. Denn Tal- oder Spitzenspiegel des Gerinnungsfaktors spielen keine Rolle mehr, rund um die Uhr ist der gleiche Spiegel des Medikaments verfügbar. Außerdem verbleibt die verabreichte Substanz Monate

im Körper – die biologische Halbwertszeit beträgt 28 bis 34 Tage.

## Die biologische Halbwertszeit?

Das ist die Zeit, in der ein Körper die zugeführte Menge eines Stoffes zur Hälfte abbaut. Je nach Alter und Blutgruppe passiert das zum Beispiel bei Faktor VIII in circa zwölf Stunden. Herkömmlich muss die Substitution etwa dreimal in der Woche intravenös erfolgen. Der bispezifische Antikörper wird hingegen einmal in der Woche oder alle zwei Wochen subkutan verabreicht, was ein weiterer Vorteil ist.

## Wie werden bei klassischen Hämophiliepräparaten längere Halbwertszeiten erreicht?

Bei rekombinanten Faktorenkonzentraten werden bewährte Konzepte von therapeutischen Proteinen eingesetzt. Hier das Beispiel eines sogenannten Fusionsproteins: Ein rekombinantes Faktor VIII-Molekül wird mit einem Teil eines rekombinanten Immuglobulins verschmolzen, dem sogenannten Fc-Teil. Da dies eine längere Halbwertszeit als FVIII hat, wird die Halbwertszeit entsprechend verlängert. Hier gibt es noch weitere Verfahren. Für die Hämophilie B konnte so eine deutliche Verlängerung der Halbwertszeit erreicht werden – nämlich um ein Fünffaches. f

# Endlich auf der Liste

VON JOHANNA BADORREK

Am 18. März 2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Diagnoseliste zum langfristigen Heilmittelbedarf erweitert – eine gute Nachricht für alle Menschen mit blutungsbedingten Gelenkschäden. Dr. Anna Griesheimer von der Deutschen Hämophiliegesellschaft e. V. (DHG) erklärt, welcher Nutzen daraus erwächst und wie es dazu kam.

## Frau Dr. Griesheimer, zunächst einmal: Von was für einer Liste reden wir hier?

Die Diagnoseliste zum langfristigen Heilmittelbedarf ist eine Anlage der Heilmittelrichtlinie. Der G-BA hat in dieser Liste Krankheiten und Krankheitsbilder aufgeführt, bei denen aufgrund der Schwere der Erkrankung von einem erhöhten Heilmittelbedarf ausgegangen wird. Ein langfristiger Heilmittelbedarf im Sinne von § 32 Absatz 1a SGB (Sozialgesetzbuch) V liegt dann vor, „wenn sich aus der Begründung der Verordnerin oder des Verordners die Schwere und Langfristigkeit der funktionellen oder strukturellen Schädigungen, der Beeinträchtigungen der Aktivitäten und der nachvollziehbare Therapiebedarf einer oder eines Versicherten ergeben“. Konkret bedeutet das: Wenn eine Krankheit auf der Diagnoseliste steht, dann können Ärzte langfristige Verordnungen ausstellen.

## Und was hat sich verändert?

Am 18. März hat der G-BA beschlossen, diese Liste zu erweitern. Einige Erkrankungen, denen ein langfristiger Heilmittelbedarf attestiert wurde, sind nun neu in die Diagnoseliste aufgenommen worden. Eine davon ist die Arthropathia haemophilyca, also blutungsbedingte Gelenkschäden.

## Wie war die Situation von Menschen mit Blutungskrankheiten vor der Erweiterung der Liste?

Hämophilie A und B, schwere Formen des von-Willebrand-Syndroms sowie schwere Mängel an sonstigen Gerinnungsfaktoren sind Erkrankungen, bei denen häufig Gelenkblutungen auftreten. Diese führen bei vielen Betroffenen auch heute noch zu teilweise gravierenden Gelenkschädigungen und Veränderungen am Bewegungsapparat. Wie einige erst vor Kurzem durchgeführte Studien belegen, sind oft sogar schon bei Kindern Gelenkschädigungen feststellbar. Bereits im jungen Erwachsenenalter entwickeln viele Patienten eine manifeste Arthropathie. Ältere Hämophile weisen aufgrund mangelnder Therapiemöglichkeiten in ihrer Kindheit und Jugend fast ausnahmslos schwerwiegende Gelenkschäden auf und sind in ihrer Beweglichkeit massiv eingeschränkt. Und weil die Hämophilie und andere Blutungskrankheiten nicht in der



Dr. Anna Griesheimer, Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.

Diagnoseliste zum langfristigen Heilmittelbedarf aufgeführt waren, musste für die Verordnung von Physiotherapie bei medizinisch erforderlichem Überschreiten

» Der positive Effekt physiotherapeutischer Behandlung bei Hämophilen ist in der Fachwelt unumstritten.

der Regelfallgrenzen in jedem einzelnen Fall ein Antrags- und Genehmigungsverfahren durchgeführt werden. Das bedeutete sowohl für den behandelnden Arzt als auch für den Patienten erheblichen Aufwand. Die Konsequenz war leider oft, dass keine langfristige physiotherapeutische Behandlung verordnet wurde.

## Mit welchen konkreten Verbesserungen ist nun zu rechnen?

Zunächst einmal kommt eine langfristige physiotherapeutische Behandlung dem einzelnen Patienten zugute. Der positive Effekt physiotherapeutischer Behandlung bei Hämophilen ist in der Fachwelt unumstritten. Zahlreiche Studien belegen, dass der allgemeine Gesundheitszustand verbessert und Lang-

zeitschäden verhindert bzw. reduziert werden können. Aber auch der Verbrauch teurer Gerinnungskonzentrate kann so verringert werden – und das senkt erheblich die Kosten.

## Was wurde in den Studien konkret ermittelt?

Sie alle kommen zu dem Ergebnis, dass eine dauerhafte physiotherapeutische Behandlung bei Menschen mit Blutungs-erkrankungen äußerst förderlich ist. Im Einzelnen konnten positive Effekte auf den Erhalt bzw. die Wiederherstellung physiologischer Bewegungsabläufe, eine Minimierung der zur Gelenkerstörung führenden Gelenkknorpelbelastung, eine Reduzierung der Blutungsfrequenz und somit langfristig eine höhere körperliche Aktivität und eine verbesserte Gelenkgesundheit nachgewiesen werden. In der 2018 erstellten S2k-Leitlinie „Synovitis bei Hämophilie“ wird der Physiotherapie folgerichtig ein hoher Stellenwert zugewiesen. Und in der Begründung des G-BA heißt es zu Recht: „Eine langfristige begleitende Physiotherapie stellt [...], neben der Substitutionstherapie, bei einer Arthropathia haemophilyca eine wichtige und unverzichtbare Behandlungssäule dar.“

## Helfen langfristige Therapien auch bei schon bestehenden Gelenkschäden?

Auf jeden Fall! Langfristige Physiotherapie trägt wesentlich dazu bei, die

Beweglichkeit bei bereits geschädigten Gelenken zu verbessern und nicht zuletzt auch Schmerzen zu lindern. Die Stärkung geschwächter Muskeln sowie die Steigerung von Kraft und Ausdauer helfen, vor weiteren Verletzungen zu schützen und die Mobilität zu erhöhen. Gerade bei älteren Betroffenen kann die Physiotherapie durch Ergotherapie ergänzt werden und dabei unterstützen, die Selbstständigkeit zu erhalten sowie die Teilnahme an sozialen Aktivitäten zu ermöglichen.

## Wie kam es genau zur Aufnahme in der Liste?

Zunächst natürlich deshalb, weil wir aktiv wurden und einen entsprechenden Antrag beim G-BA stellten. Aber der Zeitpunkt des Antrags im letzten Juli erwies sich auch als sehr günstig, da ein Unterausschuss des G-BA sich gerade mit der Prüfung der Erweiterung der Diagnoseliste beschäftigte. Die Hämophilie konnte also gleich in die Liste der zu begutachtenden Krankheiten aufgenommen werden. Nach mehreren Ausschusssitzungen, an denen wir als Patientenvertretung teilnehmen und unseren Standpunkt vertreten konnten, wurde eine Einigung erzielt: Die hämophile Arthropathie sollte in die Diagnoseliste aufgenommen werden. Eingeschlossen sind damit nicht nur Hämophile, sondern alle Patienten, die aufgrund einer Blutungserkrankung Gelenkschäden aufweisen.

## Wann tritt die Neuregelung in Kraft?

Am 1. Juli 2021.

## Wer war alles am Prozess beteiligt?

Die DHG hatte zu diesem Thema schon vor geraumer Zeit Handlungsbedarf gesehen. Auch von Mitgliederseite war mehrfach die Bitte an uns herangetragen worden, hier aktiv zu werden. Während des Verfahrens standen uns mehrere Physiotherapeuten, Orthopäden und ganz besonders unser Ärztlicher Beirat beratend zur Seite und lieferten wertvolle Argumentationshilfen. Ich finde, der Erfolg unseres Antrages ist ein sehr schönes Beispiel dafür, dass mit gebündelten Kräften viel erreicht werden kann und dass es sich lohnt, aktiv zu werden. Wir freuen uns, dass wir als Patientenvertretung Einfluss nehmen und etwas bewirken können.