

GTH-Arbeitsgruppe “Erworbene Hämophilie”

Statusbericht 2009





Ziele

In der Therapie der erworbenen Hämophilie sind heutzutage Infektionen und andere Nebenwirkungen der **Immunsuppression das beherrschende Problem**. Während in neueren Kohortenstudien nur noch wenige Patienten an Blutungen versterben, wird die Häufigkeit von Sepsis mit bis zu 33 % angegeben.

Die Arbeitsgruppe hat sich zum Ziel gesetzt, Verbesserungen in der immunsuppressiven Therapie zu erreichen. Dies ist schwierig vor dem Hintergrund der großen **Variabilität des Krankheitsbildes**, seiner **Seltenheit** und der daraus resultierend **eingeschränkten Erfahrung** eines einzelnen Behandlers selbst an großen Zentren.

Fortschritte können deshalb nur durch Kooperation möglichst vieler Zentren gelingen. Wichtigstes Projekt der Arbeitsgruppe war deshalb die Erstellung eines **Konsensprotokolls**, das Maßnahmen zur Verbesserung der immunsuppressiven Therapie enthält und in einer prospektiven **GTH-Registerstudie** geprüft werden soll.



2008: erste Schritte zum Protokoll

Alle Mitglieder der GTH, die persönliche Behandlungserfahrung in der erworbenen Hämophilie haben, waren 2008 aufgefordert, sich an einer **Befragung** zu beteiligen, die der Vorbereitung der geplanten GTH-Studie diente.

Ziele der Befragung waren:

- Beschreibung der organisatorischen Strukturen, in denen die Behandlung erfolgt
- Erstellung eines Abbildes der derzeitigen Therapiepraxis
- Erfassung von Faktoren mit Einfluss auf die Therapieentscheidung
- Erhebung eines Meinungsbildes zur Struktur der geplanten Studie

Die Ergebnisse der Befragung zeigen deutlich die hohe Heterogenität in der derzeitigen Behandlungspraxis, aber auch die Motivation zur Teilnahme an einer Studie mit einem Konsensprotokoll. Die Daten wurden publiziert (Tiede, Huth-Kühne, Oldenburg et al. Ann Hematol. 2009;88: 365-370. [PMID: 19083235](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19083235/)).

2009: Erstellung des Protokolls

In Sitzungen der Arbeitsgruppe parallel zur GTH-Tagung 02/2009 in Wien und dem Hämophilie-Symposium 11/2009 in Hamburg wurde ein **Therapie-Konsens** erarbeitet, der im Einklang mit den internationalen Empfehlungen steht, diese aber an vielen Stellen konkretisiert.

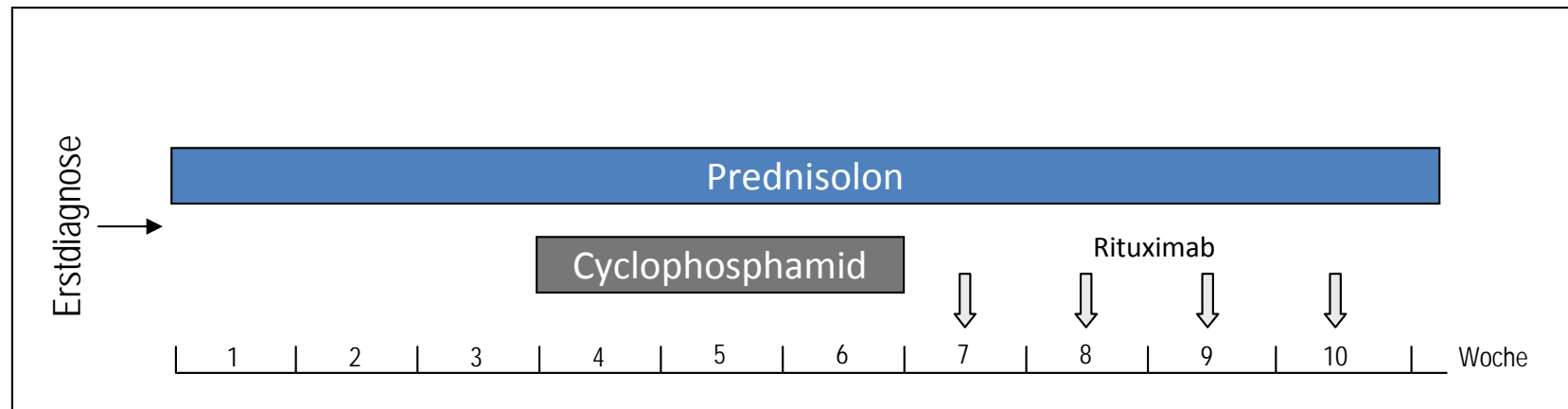


Abb. Übersicht über Standardtherapie im GTH-AH 01/2010 Protokoll. Details zu Dosierungen, Indikation und Durchführung der Immunadsorption sowie Vorgehen bei Kontraindikationen und nach Erreichen einer partiellen Remission siehe Protokoll.

2009: Erstellung des Protokolls

Der Therapie-Konsens legt vor allem Wert auf **Maßnahmen zur Reduktion von Nebenwirkungen** der Immunsuppression, wie z. B. strukturiertes Ausschleichen der Therapie nach Erreichen einer partiellen Remission.

Maßnahme	Begründung
Start mit einer alleinigen Steroidtherapie	Etwa ein Drittel der Patienten spricht innerhalb von 3 Wochen auf Steroide allein an. Diesen Patienten wird eine intensivere Immunsuppression erspart.
Eskalation mit Cyclophosphamid bzw. Rituximab (erst) nach 3 bzw. 6 Wochen	Die mediane Dauer bis zur Remission beträgt für Steroid allein wie für Steroid/Cyclophosphamid 8 Wochen. Eine frühere Eskalation erfolgt meist angesichts einer starken Blutungsneigung, ist aber derzeit wissenschaftlich nicht begründbar und vielleicht sogar gefährlich.
Klare Kriterien, wann auf eine Eskalation zu verzichten ist	Durch diese Kriterien wird Patienten eine unnötige Eskalation vermieden, besonders wenn eine Remission in absehbarer Zukunft wahrscheinlich ist.
Begrenzung der Therapiedauer für Cyclophosphamid	Insbesondere eine Langzeitexposition gegenüber Cyclophosphamid birgt das Risiko von Komplikationen.
Strukturiertes Ausschleichen der Therapie nach Erreichen einer Remission	Hierzu existieren keine Daten, weshalb die Reduktion oft sehr langsam erfolgt. Dies erhöht das Komplikationsrisiko.
Formulierung von Kontraindikationen und Kriterien für das Unterbrechen von Immunsuppressiva	Nicht alle Kontraindikationen, die in Fachinformationen formuliert werden, sind vor dem Hintergrund der erworbenen Hämophilie klinisch relevant. Ein Konsens fehlt bislang.
Empfehlungen zur Supportivtherapie	Fortschritte in der Supportivtherapie, wie sie z. B. in der Behandlung von Lymphomen und Leukämien gemacht wurden, werden noch nicht einheitlich für Patienten mit erworbener Hämophilie genutzt.

2009: Erstellung des Protokolls

In einer **Registerstudie** wollen wir prospektiv und multizentrisch unter Beteiligung möglichst vieler Zentren in der Schweiz, Österreich und Deutschland das entwickelte Konsensprotokoll untersuchen. Wichtig ist dabei der **prospektive Einschluss** der Patienten, um Bias zu reduzieren.

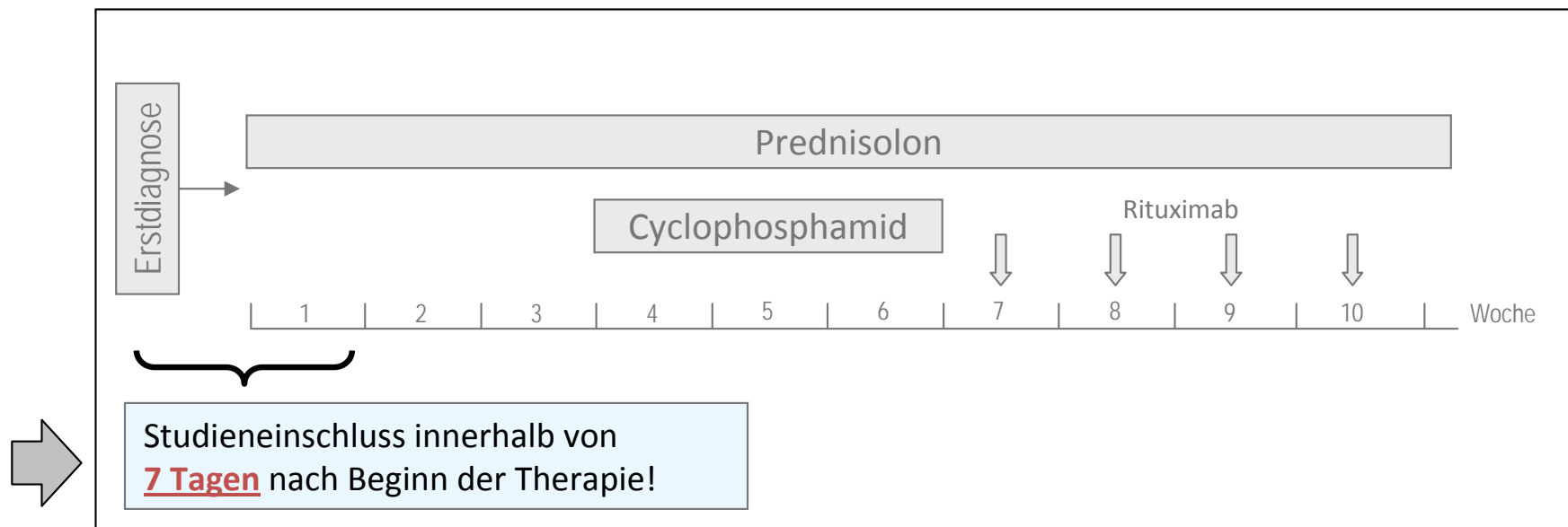


Abb. Übersicht über Standardtherapie im GTH-AH 01/2010 Protokoll. Details sowie Vorgehen bei Kontraindikationen und nach Erreichen einer partiellen Remission siehe Protokoll.



2010: Start der Studie

Die Meldung interessierter Zentren kann bereits beginnen. Sie können sich **registrieren lassen**, auch wenn Sie zurzeit keinen Patienten haben und die erworbene Hämophilie an Ihrem Zentrum nur selten behandelt wird. Auf Wunsch übernimmt die Studienzentrale die Meldung bei der Ethikkommission und andere Formalien für Sie.

Wenn Sie die Erstdiagnose einer erworbenen Hämophilie stellen, sollten Sie den **Fall möglichst sofort melden**, da der Einschluss strikt prospektiv und nur innerhalb der ersten sieben Tage nach Start der Immunsuppression erfolgen kann.

Die Datensammlung erfolgt nach Einschluss eines Patienten zu Beginn der Therapie wöchentlich per Fax, alternativ per telefonischer Abfrage beim aktuell behandelnden Stations- oder Ambulanzzarzt. Entscheiden Sie sich für die Telefonabfrage, senden wir Ihnen eine Zusammenfassung der Daten zur Bestätigung zu.

Um Ihre Klinik zu registrieren, wenden Sie sich bitte an [gerinnung\(at\)mh-hannover.de](mailto:gerinnung(at)mh-hannover.de)



Aktive Mitglieder

Die Gruppe besteht seit 2008 und hat derzeit folgende aktive Mitglieder (alphabetisch):

Lorenzo Alberio, Bern

Brigit Brand, Zürich

Ulrich Geisen, Freiburg

Angela Huth-Kühne, Heidelberg

Robert Klamroth, Berlin

Paul Knoebl, Wien

Manuela Krause, Wiesbaden

Johannes Oldenburg, Bonn

Michael Spannagl, München

Andreas Tiede, Hannover (Sprecher)

Alle Mitglieder der GTH mit besonderem Interesse oder Erfahrung in der Behandlung der erworbenen Hämophilie sind in der Arbeitsgruppe willkommen. Bitte kontaktieren Sie den Sprecher per Email: tiede.andreas@mh-hannover.de