

Aus der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und – Klinische-
Immunologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. A. Borkhardt

**Hemmkörperbildung bei Kindern
und Jugendlichen mit
Hämophilie A**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Michael Fuß

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez. Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: PD Dr. med. H.-J. Laws

Korreferent: Prof. Dr. med. U. Germing

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Grafikverzeichnis	7
1. Einleitung	8
1.1. Grundlagen und Historie.....	8
1.2. Gerinnungssystem.....	9
1.3. Faktor-VIII / IX	10
1.4. Hemmkörper	11
1.5. Ziele dieser Doktorarbeit	11
2. Patienten und Methoden	12
2.1. Patienten.....	12
2.2. Therapieform.....	14
2.3. Klassifikation	15
2.4. Statistische Methoden.....	16
3. Ergebnisse	18
3.1. Patientenkollektiv	18
3.2. Alter bei Diagnosestellung	19
3.3. Substitutionsbeginn.....	20
3.4. Verwendete Therapieform.....	23
3.5. Hemmkörperpatienten	25
3.5.1 Ausprägung des Hemmkörpers, Dauer und Alter bei erstmaligem Auftreten	26
3.5.2 Therapie vor, während und nach Elimination des Hemmkörpers.....	28

3.6.	Substituierte Faktorenpräparate bei allen Patienten und sonstige Medikation	32
3.7.	Maximale Komplikationen	34
3.8.	Nachgewiesene Genmutationen.....	36
3.9.	Weitere, von einer Hämophilie A betroffene, Familienmitglieder	37
3.10.	Nebenerkrankungen, Nebenbefunde und Sonstiges	38
3.11.	Weibliche Hämophiliepatienten	39
4.	Diskussion	40
4.1.	Patientenkollektiv	40
4.2.	Hemmkörperpatienten	41
4.3.	Therapieregime	43
4.4.	Komplikationen	45
4.5.	Genmutationen.....	47
4.6.	Weitere, von einer Hämophilie A betroffene, Familienmitglieder	48
5.	Zusammenfassung	49
6.	Literaturverzeichnis	51
7.	Anhang	57
8.	Lebenslauf	65
9.	Danksagung	66

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
BE	Bethesda-Einheit
Ca	Calcium
d	Tag
DT	Dauertherapie
FEIBA	Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity
FFP	fresh frozen plasma
F-VIII	Gerinnungsfaktor VIII
GP	Glykoprotein
HK	Hemmkörper
ICH	Intracranial hemorrhage
IE	Internationale Einheit
Ig G	Immunglobulin G
Impl.	Implantation
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
NG	next generation
PTT	partielle Thromboplastinzeit
SAB	Subarachnoidalblutung
STABW	Standartabweichung
Subst.	Substitutionen
TFPI	Tissue-factor-pathway-inhibitor
vWF	Von-Willebrand-Faktor
ZVK	zentraler Venenkatheter

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: Gesamtkollektiv mit den klinisch wichtigsten Angaben	13
Tabelle 2.2: Einteilung der Hämophilie A nach F-VIII-Aktivität	15
Tabelle 3.1: Diagnosealter der Patienten	20
Tabelle 3.2: Zeitlicher Abstand zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Substitution bei Patienten, die mit F-VIII therapiert wurden.....	22
Tabelle 3.3: Dauer der Substitutionstherapie bis zum erstmaligen Hemmkörperereignis.....	29
Tabelle 3.4: Verwendete Präparate im Bezug auf ein Hemmkörper- ereignis	30
Tabelle 3.5: FFP- und Tranexamsäureapplikation.....	33

Grafikverzeichnis

Grafik 2.1: Wirkmechanismus von FEIBA und NovoSeven.....	15
Grafik 3.1: Übersicht zu den Hemmkörperpatienten	18
Grafik 3.2: Verteilung der Hämophilieform im Patientenkollektiv	19
Grafik 3.3: Zeitlicher Abstand zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Substitution bei Patienten, die mit F-VIII therapiert wurden.....	22
Grafik 3.4: Prozentuale Anteile der Dauertherapie, bezogen auf die einzelnen Hämophiliegruppen.....	24
Grafik 3.5: Hämophilieform bei Hemmkörperpatienten.....	26
Grafik 3.6: Gerinnungstechnisch relevante, eingesetzte Präparate bei allen Patienten	33
Grafik 3.7: Prozentualer Anteil aller Komplikationen.....	35
Grafik 3.8: Mutationen bei einzelnen Patienten.....	37

1 Einleitung

1.1 Grundlagen und Historie

Die Hämophilie ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Blutungskrankheit und wird aus historischen Gründen auch als königliche Krankheit bezeichnet. Dies liegt daran, dass die Hämophilie im 19. und 20. Jahrhundert in einigen Königshäusern weit verbreitet war. So hatte Königin Victoria von England die Erkrankung an einige ihrer Nachkommen weitergegeben, so dass zum Beispiel ihr Sohn Prinz Leopold an den Folgen einer Kopfverletzung starb. Auch in spanischen, preußischen und russischen Königshäusern war die Hämophilie verbreitet [1], [2]. In dieser Zeit konnten Bluter noch nicht behandelt werden, so dass sie sehr früh an inneren und äußeren Blutungen verstarben und ihre Gelenke bereits in früher Kindheit zerstört wurden. Auch bis weit in das 20. Jahrhundert hinein gestaltete sich die Therapie noch als sehr schwierig. Ein Durchbruch gelang erst 1963, als Judith Graham Pool das Faktor-VIII-Eiweiß als Kryopräzipitat aus gefrorenem menschlichem Plasma gewinnen konnte, was 1966 zum ersten Faktor-VIII-Medikament führte [3].

Grundsätzlich unterteilt man die Hämophilie in eine Hämophilie A, bei der der Gerinnungsfaktor VIII erniedrigt ist und eine Hämophilie B, bei welcher ein Faktor-IX-Mangel (Christmas-Faktor) vorliegt. Im klinischen Erscheinungsbild, sowie im Erbgang unterscheiden sich die beiden Hämophilieformen nicht. In 85 % der Fälle liegt eine Hämophilie A vor, in 15 % eine Hämophilie B [4].

Da die Hämophilie A und B x-chromosomal rezessiv vererbt werden, treten sie – bis auf Einzelfälle – nur bei Männern auf. Diese erkranken immer manifest, während heterozygote Frauen phänotypisch entweder gesund sind oder im Rahmen einer Subhämophilie durch verstärkte Nachblutungen nach Operationen auffallen. Sie sind allerdings auch bei blander Klinik Konduktorinnen, vererben demnach in 50 % der Fälle die Krankheit an ihre Söhne und Töchter.

Folge des verminderten Faktor-VIII sind hämorrhagische Diathesen. Diese gehen mit Blutungen in die Gelenke und in den Weichteilen einher, vor allem in die Muskulatur. Die Häufigkeit der Hämophilie A beträgt etwa 1 auf 10.000 Männer. Rund 1/3 der Fälle treten hierbei sporadisch als Neumutationen auf. In der Diagnostik liegt die Blutungszeit ebenso im Normbereich, wie die Thromboplastin- (Quick-Wert) und die Thrombinzeit. Kennzeichnend ist indessen eine verlängerte PTT. Die Therapie ist multimodal und besteht in schweren Fällen in einer Substitutionstherapie von Faktor-VIII-Konzentraten. Probleme in der Therapie können auftreten durch eine induzierte Antikörperbildung vom Typ IgG gegen den Faktor-VIII und IX, was dann als Hemmkörperhämophilie bezeichnet wird.

1.2 Gerinnungssystem

Die Hämostase ist ein lebenswichtiger Prozess innerhalb des Körpers, ohne den Menschen innerhalb von kürzester Zeit verbluten würden. Es handelt sich hierbei um ein komplexes Konstrukt, welches vereinfachend aus zwei Teilen besteht, die miteinander interagieren. Man bezeichnet diese als primäre und sekundäre Hämostase. Der Vorgang während der primären Hämostase wird auch als Blutstillung bezeichnet und spielt sich an der Gefäßwand ab. Während dieses Vorgangs interagieren die Thrombozyten mit dem vWF und dem Gefäßendothel. Eine Vasokonstriktion ist dabei ebenfalls von Bedeutung. Zunächst kommt es zu einer Adhäsion, also zu einer Anlagerung der Thrombozyten an das subendotheliale Kollagen mittels vWF und dem Glykoprotein Ib. Der vWF ist sowohl in den Thrombozyten, als auch im Gefäßendothel gespeichert. Ist dieser Vorgang beendet, verformen sich die Thrombozyten und aggregieren ADP - vermittelt zunächst reversibel. Durch Fibrinogen und GP IIb / IIIa kommt es dann zu einer Vernetzung von immer mehr Thrombozyten. Die Thrombozyten aggregieren schließlich durch Thrombospondin irreversibel und bilden einen Thrombozyten-Pfropf. Dieser Prozess dauert in der Regel ein bis vier Minuten und wird als Blutungszeit bezeichnet [5].

Die Hämphilie A betrifft den zweiten Teil des Gerinnungssystems, also die sekundäre Hämostase – auch plasmatische Gerinnung genannt. Diese ist erforderlich, um einen so genannten roten Abscheidungsthrombus zu bilden und damit die Läsion endgültig abzudichten. Dazu sind vereinfachend drei Phasen notwendig. Die sekundäre Hämostase beginnt mit der Aktivierungsphase, in der Prothrombin in Thrombin umgewandelt wird. Um dies zu bewerkstelligen sind die Faktoren F-Va und F-Xa von zentraler Bedeutung. Damit diese aktiviert werden, sind diverse Gerinnungsfaktoren notwendig – unter anderem der F-VIIIa. Letztlich wird F-X auf zwei Wegen aktiviert. Zum einen über die kaskadenartige Aktivierung von F-XII, F-XI und F-IX. F-IXa und F-VIIIa aktivieren dann F-X. Ebenfalls aktiviert werden kann dieser über F-VIIa, der in diesem Prozess mit dem Tissue factor interagiert. Der Komplex aus F-Xa und F-Va, sowie Ca^{2+} und Phospholipid spaltet dann Prothrombin in das enzymatisch aktive Thrombin [6].

Die zweite Phase heißt Koagulationsphase und in dieser wird Fibrinogen durch Thrombin in lösliches Fibrin gespalten. In der dritten Phase – der Retraktionsphase – wird der F-XIII aktiviert, welcher mit Ca^{2+} die löslichen Fibrinmonomere zu festen Fibrinpolymeren vernetzt [5]. Damit ist ein fester Thrombus entstanden.

Gegenregulatorisch gibt es ebenfalls gerinnungshemmende Prozesse im Körper. Neben dem TFPI, der die Aktivierung von F-VII hemmt, gibt es weiterhin den Protein C-/S-Komplex. Dieser hemmt die Aktivierung von den

Gerinnungsfaktoren F-V und F-VIII. Weiterhin hemmt das Antithrombin die Aktivierung von F-X, wie auch die Wirkung des Thrombins bezüglich der Spaltung von Fibrinogen in Fibrin.

Ist die Blutung gestoppt und der feste Thrombus nicht mehr notwendig, so setzt die Fibrinolyse ein, welche den Thrombus über die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin zersetzt und zusätzlich eine weitere Gerinnung durch Hemmung diverser Gerinnungsfaktoren verhindert.

1.3 Faktor-VIII / IX

Der Faktor-VIII ist ein Glykoprotein und ein Gerinnungsfaktor und führt bei Verminderung zu einer Hämophilie A. Er besteht aus zwei funktionellen Untereinheiten. Zum einen aus dem Faktor VIIIc, dem antihämophilen Globin (vom X-Chromosom kodiert) und zum anderen aus dem vWF (autosomal kodiert). Das antihämophile Globin kommt in den Endothelzellen von Leber und Megakaryozyten vor und ist für die plasmatische Gerinnung notwendig. Die Aufgabe des vWF ist der Schutz des Faktor VIIIc vor einem proteolytischen Abbau und dient als Carrier-Protein. Zudem ist er – wie oben beschrieben – an der primären Blutstillung im Sinne einer Vermittlerfunktion beteiligt.

Ein Faktor-IX-Mangel verursacht eine Hämophilie B. Dieser ist ein Gerinnungsfaktor, der durch aktivierten Faktor-XI aktiviert wird. Anschließend aktiviert er über einen Enzymkomplex proteolytisch den Faktor-X. Der Faktor-IX wird auch Christmas-Faktor genannt und in der Leber Vitamin K abhängig gebildet. Das codierende Gen wird x-chromosomal rezessiv vererbt.

1.4 Hemmkörper

Eine Hemmkörperbildung ist sowohl bei der Hämophilie A, als auch bei der Hämophilie B eine gefürchtete Komplikation. Die Bildung von Hemmkörpern bei einer Hämophilie A wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 21 – 33 % angegeben [7]. Infolge dieser Bildung steht der Faktor-VIII, der grundsätzlich bereits schon reduziert ist, praktisch nicht mehr zur Verfügung, da sich die Antikörper an den Faktor-VIII anlagern und diesen eliminieren. Somit wird also die sekundäre Hämostase sehr stark beeinträchtigt, was auch durch massive Faktor-VIII-Substitution oft nicht zu beherrschen ist, da immer wieder neue Antikörper produziert werden. Folgen sind unkontrollierbare Blutungen, die im Falle von cerebralen Blutungen lebensbedrohlich werden können oder im Sinne von Gelenkeinblutungen die Gelenke irreversibel schädigen. Die Dauer dieser Hemmkörper ist sehr unterschiedlich. Nach Intensität des Hemmkörpers

differenziert man zwischen Low-Respondern (< 5 BE) und High-Respondern (> 5 BE). Insgesamt treten Hemmkörper vor allem bei Patienten mit schwerer Hämophilie auf. Analoges gilt für den Faktor-IX. Hemmkörper treten bei Faktor-IX-Mangel mit 1,5 – 8 % deutlich seltener auf [8], [9].

1.5 Ziele dieser Doktorarbeit

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist es, Patienten mit Hämophilie A hinsichtlich ihres typischen klinischen Erscheinungsbildes an der Universitätskinderklinik zu erfassen und auszuwerten. Insbesondere sollen dabei Zeitpunkt der Diagnose, Art der Behandlung, aufgetretene Blutungsereignisse und die Häufigkeit von Hemmkörpern erfasst werden. Schwerpunkt soll das Management von Hemmkörpern an unserer Klinik werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patienten

Im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.2008 wurde an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische-Immunologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf bei 59 Patienten die Diagnose Hämophilie A gestellt. Eine weibliche Patientin hatte eine erworbene Hämophilie A und wird somit im Ergebnisteil nicht berücksichtigt. Die Patientendaten wurden mittels einer retrospektiven Aufarbeitung erschlossen und im Verlauf der Arbeit regelmäßig aktualisiert. Die letzte Statuserhebung fand bis zum 26. Februar 2010 statt. Tabelle 2.1 zeigt eine entsprechende Übersicht.

Das Patientenkollektiv wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt (Einschlusskriterien):

- Patient musste die Diagnose angeborene Hämophilie A haben
- Patient musste zwischen dem Zeitraum vom 01.01.1988 – 31.12.2008 geboren sein
- Patient musste über einen länger andauernden Zeitraum in der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische-Immunologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf therapiert worden sein

Tabelle 2.1 Gesamtkollektiv mit den klinisch wichtigsten Angaben

Pat	Schweregrad	Alter bei Diagnose	Alter bei 1. Gabe	Prophylaxe	Faktoren	HK	Translokation
1	schwer	0 J, 8 Mo	0 J, 8 Mo	DT *	rekombinant	ja	Intron-22-Inversion
2	schwer	0 J, 11 Mo	0 J, 11 Mo	DT	rekombinant	ja	Intron-22-Inversion
3	schwer	5 J	6 J	DT	rekombinant	ja	Missensemutation Exon 10
4	schwer	1 J	1 J	DT	plasmatisch	ja	keine Angaben
5	mild	5 J	5 J, 1 Mo	on demand	rekombinant	ja	keine Angaben
6	schwer	0 J, 8 Mo	0 J, 10 Mo	DT	rekombinant	ja	distale Intron-22-Inversion
7	mittelschwer	0 J, 8 Mo	1 J, 5 Mo	DT	rekombinant	ja	Missensemutation Exon 10
8	schwer	nach Geburt	nach Geburt	DT	rekombinant	ja	V.a. große Deletion
9	schwer	0 J, 8 Mo	0 J, 10 Mo	DT	rekombinant	ja	distale Intron-22-Inversion
10	schwer	0 Ja, 1 Mo	1 J	DT	plasmatisch	ja	Missensemutation Exon 10
11	mild	8 J, 11 Mo	9 J	beides **	beides ***	nein	Missensemutation Exon 8
12	mild	nach Geburt	10 J	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 4
13	mild	7 J, 4 Mo	16 J, 1 Mo	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 13
14	mittelschwer	1 J, 3 Mo	2 J, 6 Mo	on demand	plasmatisch	nein	keine Angaben
15	schwer	nach Geburt	nach Geburt	DT	plasmatisch	nein	keine Angaben
16	schwer	0 J, 9 Mo	6 J, 3 Mo	DT	beides	nein	Missensemutation Exon 10
17	schwer	nach Geburt	nach Geburt	DT	rekombinant	nein	kleine Deletion im Exon 14
18	mittelschwer	3 J, 6 Mo	3 J, 6 Mo	beides	beides	nein	Missensemutation Exon 17
19	schwer	0 J, 8 Mo	0 J, 10 Mo	DT	beides	nein	Deletion im Exon 18
20	mild	5 J	8 J, 9 Mo	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation
21	schwer	3 J, 9 Mo	3 J, 9 Mo	DT	rekombinant	nein	kleine Deletion im Exon 25
22	mild	1 J, 2 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	keine Angaben
23	sub	2 J, 9 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	keine Angaben
24	mild	3 J, 4 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	keine Angaben
25	mild	3 J, 1 Mo	5 J	on demand	rekombinant	nein	keine Angaben
26	schwer	1 J	nicht notwendig	keine	keine	nein	keine Angaben
27	sub	7 J, 10 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	Intron-22-Inversion ****
28	schwer	1 J	1 J	DT	rekombinant	nein	Duplikation Exons 5-25
29	mild	3 J	4 J, 11 Mo	DT	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 8
30	mittelschwer	nach Geburt	1 J, 6 Mo	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 4
31	schwer	1 J, 10 Mo	2 J, 1 Mo	DT	rekombinant	nein	Spleißmutation Exon 11
32	schwer	0 J, 9 Mo	0 J, 10 Mo	DT	beides	nein	Insertion im Exon 14
33	schwer	nach Geburt	1 J, 7 Mo	DT	rekombinant	nein	Intron-22-Inversion
34	mild	0 J, 3 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	Missensemutation Exon 11
35	sub	1 J	3 J, 2 Mo	on demand	rekombinant	nein	keine Angaben
36	mild	4 J, 8 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	Missensemutation
37	mittelschwer	1 J, 11 Mo	2 J	DT	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 20
38	schwer	0 J, 6 Mo	0 J, 7 Mo	DT	rekombinant	nein	distale Intron-22-Inversion
39	mittelschwer	0 J, 1 Mo	0 J, 7 Mo	DT	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 20
40	schwer	nach Geburt	0 J, 1 Mo	DT	plasmatisch	nein	keine Angaben
41	schwer	0 J, 3 Mo	0 J, 3 Mo	DT	rekombinant	nein	kleine Deletion im Exon 14
42	mild	6 J, 7 Mo	15 J, 8 Mo	on demand	rekombinant	nein	Spleißmutation Exon 11
43	mild	1 J, 1 Mo	1 J, 1 Mo	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 11
44	mild	5 J, 11 Mo	7 J	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 12
45	mild	3 J, 10 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	Missensemutation Exon 7
46	mild	10 J	10 J, 2 Mo	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 23
47	schwer	0 J, 3 Mo	0 J, 4 Mo	DT	rekombinant	nein	keine Angaben
48	sub	5 J, 1 Mo	9 J, 2 Mo	on demand	rekombinant	nein	keine Angaben
49	mild	nach Geburt	3 J, 9 Mo	on demand	rekombinant	nein	Missensemutation Exon 4
50	mild	2 J, 2 Mo	2 J, 2 Mo	on demand	beides	nein	Missensemutation Exon 5
51	schwer	0 J, 7 Mo	0 J, 7 Mo	DT	rekombinant	nein	kleine Deletion im Exon 14
52	schwer	nach Geburt	0 J, 3 Mo	DT	plasmatisch	nein	Stopmutation im Exon 14
53	mild	0 J, 4 Mo	0 J, 5 Mo	on demand	beides	nein	Missensemutation Exon 16
54	mild	3 J, 4 Mo	nicht notwendig	keine	keine	nein	keine Angaben
55	mild	2 J	nicht notwendig	keine	keine	nein	Missensemutation Exon 11
56	sub	3 J	11 J, 2 Mo	on demand	rekombinant	nein	Nonsensemutation Exon 8
57	mittelschwer	keine Angaben	nicht notwendig	keine	keine	nein	Missensemutation
58	schwer	keine Angaben	3 J, 6 Mo	DT	rekombinant	nein	keine Angaben

* : Dauertherapie

** : Patienten wurden im Untersuchungszeitraum sowohl nach Bedarf, als auch mit einer Dauertherapie versorgt und dies im Wechsel; bei anfänglicher on demand-Therapie und anschließender, anhaltender Dauertherapie, wird dies als DT eingetragen

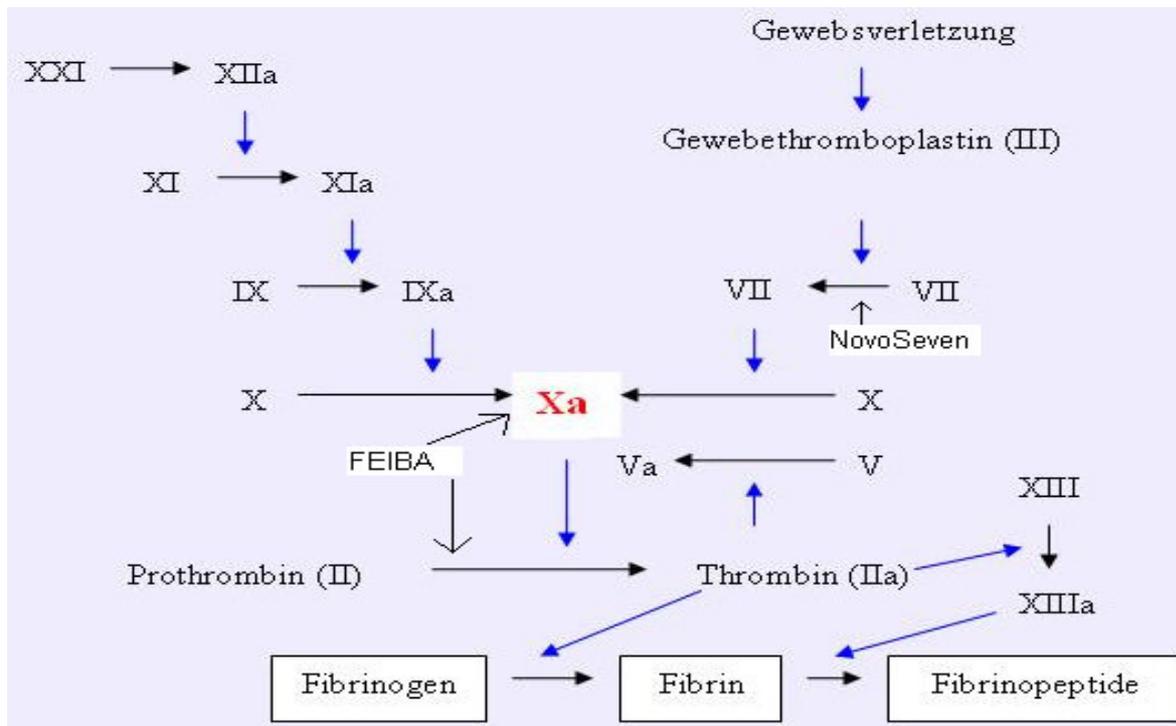
*** : Patienten erhielten im Untersuchungszeitraum sowohl plasmatische, als auch rekombinante Faktor-VIII-Präparate

****: als nicht typische Intron-22-Inversion klassifiziert

2.2 Therapieform

Patienten mit schwerer Hämophilie erhalten in aller Regel eine Substitution mit Faktor-VIII. Bei Kindern mit einer mittelschweren Verlaufsform hängen das Therapieregime und eine mögliche Faktor-VIII-Substitution dagegen vor allem vom klinischen Verlauf ab. Die Patienten mit einer milden Hämophilie A oder einer Subhämophilie können oftmals Desmopressin bei relevanten Unfällen oder bei kleineren Operationen erhalten und benötigen normalerweise überhaupt keine Medikamente. Selten werden bei diesen Kindern ebenfalls Faktor-VIII-Substitutionen notwendig, so vor allem bei größeren Operationen, schweren Verletzungen oder wenn es nach Unfällen zu Gelenkseinblutungen kommt. Hemmkörperpatienten erhalten meistens eine Immuntoleranztherapie und erhalten als Blutungsprophylaxe aktivierten F-VII (NovoSeven) bzw. FEIBA, welches aus den beiden Hauptbestandteilen F-II und F-X besteht. Beide Medikamente nutzen hierbei einen so genannten Bypassing-Weg. NovoSeven wirkt über die Applikation von Faktor VII aus dem extrinsischen Weg, welcher wiederum den Faktor X aktiviert [10]. FEIBA wirkt dagegen multifaktoriell, indem es über Prothrombin und Faktor Xa die schnelle Bildung von Thrombin und damit den Ablauf der Gerinnungskaskade mit Fibrinbildung fördert [11]. Grafik 2.1, modifiziert nach [12], veranschaulicht die genauen Interaktionen.

Grafik 2.1 Wirkmechanismus von FEIBA und NovoSeven, modifiziert nach [12]



2.3 Klassifikation

Die Patienten wurden nach den gültigen Kriterien in die unterschiedlichen Schweregrade der Hämophilie A eingeteilt [4].

Die Einteilung erfolgt nach der VIII-C-Aktivität, wie in Tabelle 2.2 veranschaulicht. Dabei sind altersabhängige Normbereiche zu beachten.

Tabelle 2.2 Einteilung der Hämophilie A nach F-VIII-Aktivität

<u>Bezeichnung</u>	<u>F-VIII-Restaktivität (in %)</u>
Subhämophilie	16 bis 50
milde Hämophilie	6 bis 15
mittelschwere Hämophilie	1 bis 5
schwere Hämophilie	< 1

Weiterhin werden bei Hämophiliepatienten mit einem Hemmkörper untersucht, wie stark dieser ausgeprägt ist. Dies erfolgt über die Unterscheidung von low- und High-Respondern, welche anhand der Höhe des Hemmkörpers – gemessen in Bethesda-Einheiten (BE) – erfolgt [13]. Low-Responder haben Werte zwischen 1 und 5 BE, bei High-Respondern liegt der Wert über 5 BE. Als ein

BE wird die Hemmkörpermenge in einem ml Patientenplasma definiert, die nach zwei Stunden Inkubation mit einem Normalplasma bei 37°C dessen F-VIII-Aktivität um 50 % inaktivieren, analog reduzieren zwei BE die F-VIII-Aktivität auf 25 %. Die Einteilung erfolgt gemäß dem maximal gemessenen Hemmkörper. Weitere Details zur serologischen Bestimmung des Hemmkörpers finden sich unter [14]. Die Hemmkörperbestimmung, wie auch die Analyse der Faktor-VIII-Restaktivität, der PTT und erweiterten Gerinnungsanalyse wurden in den pädiatrischen Gerinnungslaboren der Universität Düsseldorf durchgeführt, ab 2006 erfolgte die Auswertung über das Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Düsseldorf. In der Akutphase der Hemmkörpereliminationstherapie wurde die Hemmkörperausprägung dreimal in der Woche gemessen. Im weiteren Verlauf zunächst wöchentlich und bei Hemmkörperpersistenz alle zwei bis drei Wochen, sowie kurzfristig bei Blutungskomplikationen. In dieser Zeit wurden die Patienten – analog zur Hemmkörperbestimmung – mehrfach in der Woche vorstellig. Nach der Akutphase erfolgten Kontrollen in zeitlich länger werdenden Abständen von zwei – drei Wochen hin zu vierteljährigen Kontrollen. Die molekulargenetische Untersuchung der ursächlichen Genmutation wurde auswärtig in dem molekulargenetischen Institut der Universität Würzburg durchgeführt.

2.4 Statistische Methoden

Die Datenerfassung erfolgte retrospektiv hinsichtlich folgender Frage- und Problemstellungen:

1. Wie viele Kinder und Jugendliche mit Hämophilie A wurden während eines Zeitraums von 20 Jahren behandelt?
2. Welche Art der Behandlung lag im Einzelfall vor?
3. Welche F-VIII-Präparate wurden verwendet?
4. Wie häufig trat ein Hemmkörper auf?
5. Analyse der Risikosituation bei Hemmkörperpatienten
6. Konsequenzen für das zukünftige Hemmkörpermanagement
7. Art und Dauer der Behandlung
8. Welche ursächliche Genmutation lag bei den Patienten vor?
9. Waren weitere Familienmitglieder von einer Hämophilie A betroffen?

Die retrospektive Analyse erfolgte mit Hilfe von stationären und ambulanten Akten der Patienten, sowie anhand von Gerinnungsprotokollen. Indikationen für die Messung des Hemmkörpers waren:

- Anhaltende Blutungsneigung bei Hämophilie trotz Substitutionstherapie
- Fehlender oder nicht der Berechnung entsprechender Anstieg des substituierten Gerinnungsfaktors
- Im Rahmen von Kontrolluntersuchungen bei vorher positivem Hemmkörpernachweis

Weiterhin wurde die statistische Auswertung mittels Mittelwerte, Standardabweichungen und sonstigen Berechnungen über das Programm Excel, Version 2002 durchgeführt.

Diese Doktorarbeit wurde von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität zugelassen. Die Nummer des Ethikvotums lautet: 3855.

3 Ergebnisse

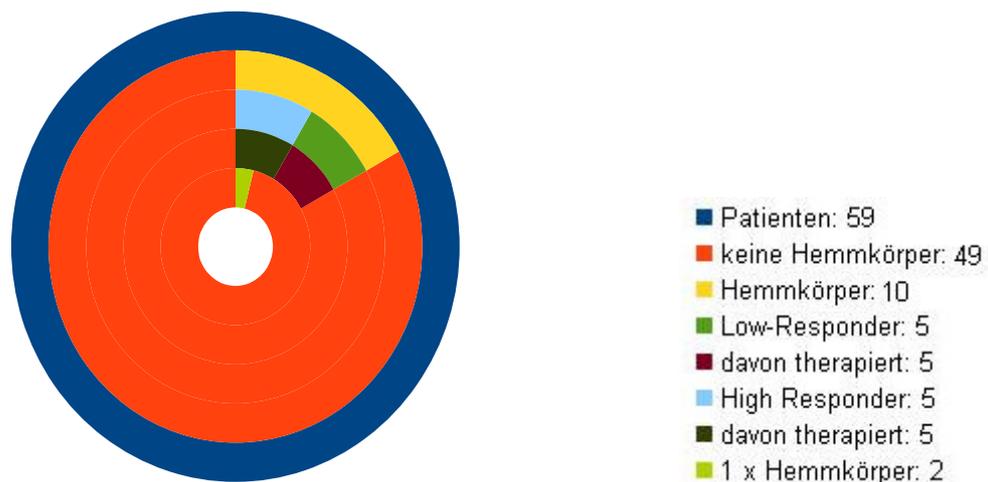
3.1 Patientenkollektiv

In dieser Doktorarbeit werden die Daten und Ergebnisse in einem Erhebungszeitraum von Mai 2008 bis Ende Februar 2010 von insgesamt 59 Hämophilie-A-Patienten präsentiert, die in dem Zeitraum vom 01.01.1988 – 31.12.2008 geboren sind. Von diesen Patienten waren 57 männlich (96,6 %) und zwei weiblich (3,4 %). Eine der beiden Patientinnen hatte eine erworbene Hemmkörperhämophilie [15], daher wird sie von den Ergebnissen ausgeschlossen. Die Übersicht zeigt die Grafik 3.1.

Während der Untersuchungszeit kam es bei insgesamt zehn Patienten zur Ausbildung eines Hemmkörpers; dieses entspricht 17,2 % des Gesamtkollektives. Hemmkörper traten bei 21,3 % der 47 Patienten auf, die jemals ein Faktor-VIII-Präparat erhalten haben. Von den Hemmkörpern waren ausschließlich Jungen betroffen. Acht dieser Patienten hatten eine schwere Hämophilie, jeweils ein Patient eine mittelschwere bzw. milde Hämophilie.

Anhand des maximal gemessenen Hemmkörpers waren fünf Patienten Low-Responder und fünf High-Responder. Bei zwei der zehn Patienten konnte lediglich ein Hemmkörper nur einmal nachgewiesen werden.

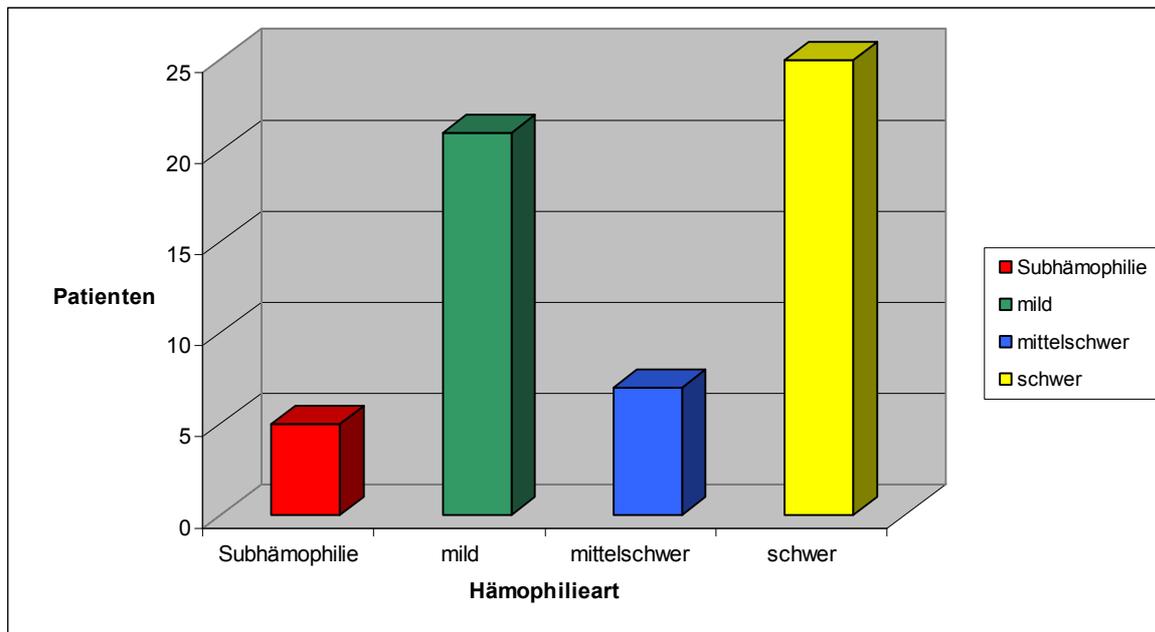
Grafik 3.1 Übersicht zu den Hemmkörperpatienten



Bei fünf der 58 Patienten lag im Untersuchungszeitraum eine Subhämophilie vor. 21 Betroffene litten unter einer milden und sieben unter einer mittelschweren

Hämophilie. Eine schwere Form kam bei den restlichen 25 Patienten vor. Dies veranschaulicht die Grafik 3.2.

Grafik 3.2 Verteilung der Hämophilieform im Patientenkollektiv



Das mittlere Patientenalter lag zum Ende der Untersuchungszeit Ende Februar 2010 bei dreizehn Jahren und einem Monat. 33,9 % der Kinder waren dabei zu diesem Zeitpunkt noch unter zehn Jahre alt, 25,9 % waren schon älter als 18 Jahre.

3.2 Alter bei Diagnosestellung

Die Diagnose einer Hämophilie wurde unmittelbar nach der Geburt bereits bei neun der 58 Patienten (15,5 %) gestellt – bei zwei Patienten wegen betroffenen Brüdern und bei sieben wegen Blutungskomplikationen. Bei drei dieser Kinder traten initial cerebrale Blutungen in Form einer SAB, einer Plexusblutung und einer Hirnmassenblutung auf. Die anderen vier Kinder hatten initial Gelenkeinblutungen. Weitere 17 (29,3 %) Kinder erhielten die Diagnose noch vor Beendigung des ersten Lebensjahres. Diese beiden Gruppen machen rund 45 % aller Patienten dieser Studie aus.

Schlüsselt man die Ergebnisse nach Schwere der Hämophilie auf, so ergibt sich, dass bei der Subhämophilie das Diagnosealter zwischen einem und acht Jahren liegt. Im Mittel beträgt es vier Jahre und einen Monat. Bei einer milden Hämophilie A ergibt sich ein mittleres Diagnosealter von drei Jahren und sechs

Monaten, bei einer mittelschweren Form liegt das Alter bei Diagnosestellung bei einem Jahr und drei Monaten. Am jüngsten sind zum Zeitpunkt der Diagnose – mit einem durchschnittlichen Alter von zehn Monaten – Kinder mit einer schweren Hämophilie. In der Gruppe von Patienten, die einen Hemmkörper entwickelten, war das Alter ein Jahr und sechs Monate. Eine Übersicht hierzu gibt die Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1 Diagnosealter der Patienten

Diagnosealter unmittelbar nach	Gesamtzahl	Sub	mild	mittelschwer	schwer	Substitutionsbeginn
Geburt	9	0	2	1	6	3
<1Jahr	17	0	3	2	12	14
1-2 Jahre	9	1	2	2	4	8
2-3 Jahre	4	1	2	0	1	3
3-4 Jahre	8	1	5	1	1	5
4-5 Jahre	2	0	2	0	0	1
5-6 Jahre	4	1	2	0	1	2
6-7 Jahre	1	0	1	0	0	2
7-8 Jahre	2	1	1	0	0	1
8-9 Jahre	1	0	1	0	0	1
9-10 Jahre	0	0	0	0	0	2
10-11 Jahre	1	0	1	0	0	2
11-12 Jahre	0	0	0	0	0	1
12-13 Jahre	0	0	0	0	0	0
13-14 Jahre	0	0	0	0	0	0
14-15 Jahre	0	0	0	0	0	0
15-16 Jahre	0	0	0	0	0	1
16-17 Jahre	0	0	0	0	0	1
Durchschnitt in Jahren	2,2	4,1	3,6	1,25	0,9	3 1/2

Eine Hämophilie A trat zudem bei insgesamt neun Brüderpaaren auf. Bei allen bei uns therapierten Geschwisterpaaren wurde die Diagnose beim zweiten Kind im Durchschnitt ein Jahr und zwei Monate früher gestellt als beim ersten Kind, bei einer Range von vier Jahren und vier Monaten.

3.3 Substitutionsbeginn

Bei den drei Kindern mit ICH wurde unmittelbar nach der Geburt die Substitutionstherapie notwendig (5,2 %). Alle drei litten unter einer schweren Hämophilie, einer von diesen entwickelte zusätzlich im späteren Verlauf einen Hemmkörper. 14 weitere Kinder (24,1 %) wurden innerhalb des ersten Lebensjahres substituierungspflichtig. Zwölf von ihnen hatten eine schwere Form; vier von ihnen entwickelten einen Hemmkörper. Nimmt man noch den Zeitraum

zwischen dem ersten und zweiten Lebensjahr hinzu, in dem nochmals acht Patienten (13,6 %), darunter drei Hemmkörperpatienten, erstmalig substituiert wurden, so ergibt sich eine Kollektiv von 25 der 58 Patienten (43,1 %), das bereits in den ersten zwei Lebensjahren mit Faktoren behandelt wurde. In diesem Kollektiv enthalten sind acht der zehn Hemmkörperpatienten (80 %), sowie 20 der insgesamt 26 Kinder mit schwerer Hämophilie A (76,9 %). Der Gesamtdurchschnitt des Behandlungsbeginns bei Kindern mit schwerer Hämophilie lag bei einem Jahr und fünf Monaten. Der durchschnittliche Behandlungsbeginn lag insgesamt betrachtet bei den Hemmkörperpatienten bei einem Jahr und zehn Monaten.

Kinder mit einer mittelschweren Form wurden im Durchschnitt mit zwei Jahren erstmalig therapiert. Bei Patienten mit milder Hämophilie lag der Behandlungsbeginn im Durchschnitt bei sieben Jahren und sechs Monaten, bei einer Range von 16 Jahren. Subhämophiliepatienten wurden durchschnittlich mit acht Jahren und zwei Monaten erstmalig therapiert bei einer Range von acht Jahren.

Wie in der Grafik 3.3 und Tabelle 3.2 ersichtlich, ergibt sich, dass bei vierzehn Patienten der Diagnosezeitpunkt und der Therapiebeginn identisch sind. Bei weiteren elf Personen trennte weniger als ein viertel Jahr die beiden Zeitpunkte. Zwischen $\frac{1}{4}$ und $\frac{1}{2}$ Jahr lag der Zeitraum bei zwei Patienten und zwischen $\frac{1}{2}$ Jahr und einem $\frac{3}{4}$ Jahr bei einem Kind. Ein $\frac{3}{4}$ bis ein Jahr trennte zwei Kinder von dem Diagnosezeitpunkt bis zur erstmaligen Faktorengabe. Insgesamt lag die Zeitspanne bei 36 der 58 Patienten (62,1 %) bei unter zwei Jahren. 17 dieser Patienten haben eine schwere Form der Hämophilie. Bei Hemmkörperpatienten lag der Zeitraum bei maximal einem Jahr, im Schnitt bei kaum mehr als $\frac{1}{4}$ Jahr. Insgesamt findet sich kein signifikanter Unterschied bezüglich einer zeitlichen Verschiebung während des Untersuchungszeitraumes, ab wann eine Dauertherapie begonnen wurde. Details finden sich im Anhang unter 7.6.

Grafik 3.3 Zeitlicher Abstand zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Substitution bei Patienten, die mit F-VIII therapiert wurden

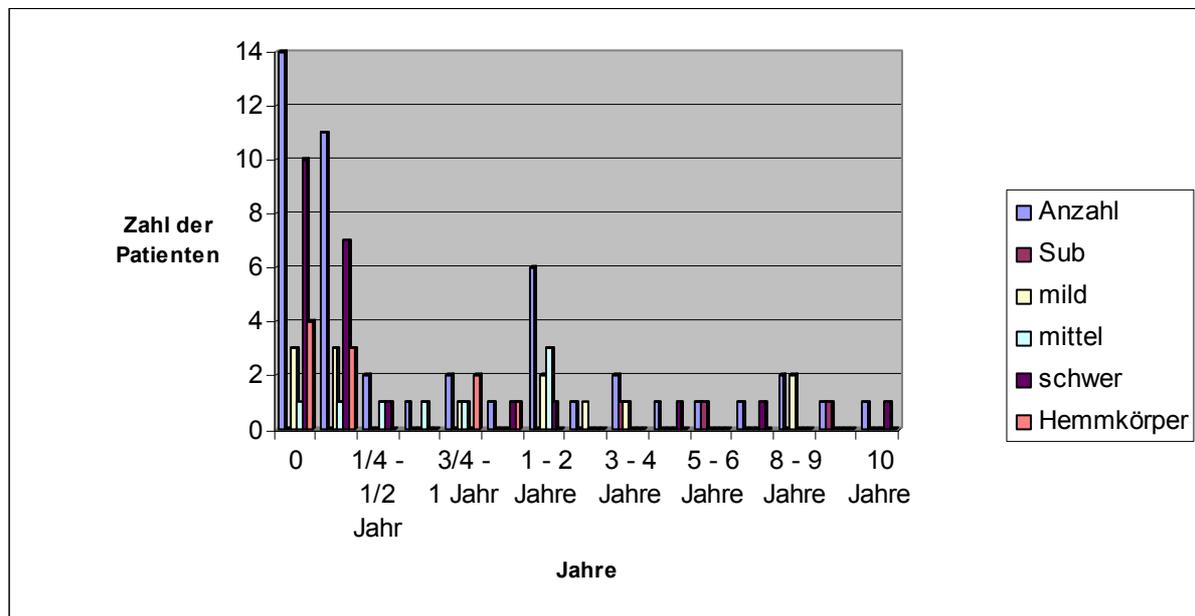


Tabelle 3.2 Zeitlicher Abstand zwischen Diagnosezeitpunkt und erster Substitution bei Patienten, die mit F-VIII therapiert wurden

Differenz: Diagnose - Therapie	Anzahl	Sub	mild	mittel	schwer	Hemmkörper
0	14	0	3	1	10	4
< 1/4 Jahr	11	0	3	1	7	3
1/4 - 1/2 Jahr	2	0	0	1	1	0
1/2 - 3/4 Jahr	1	0	0	1	0	0
3/4 - 1 Jahr	2	0	1	1	0	2
1 Jahr	1	0	0	0	1	1
1 - 2 Jahre	6	0	2	3	1	0
2 - 3 Jahre	1	0	1	0	0	0
3 - 4 Jahre	2	1	1	0	0	0
4 - 5 Jahre	1	0	0	0	1	0
5 - 6 Jahre	1	1	0	0	0	0
6 - 7 Jahre	1	0	0	0	1	0
8 - 9 Jahre	2	0	2	0	0	0
9 - 10 Jahre	1	1	0	0	0	0
10 Jahre	1	0	0	0	1	0

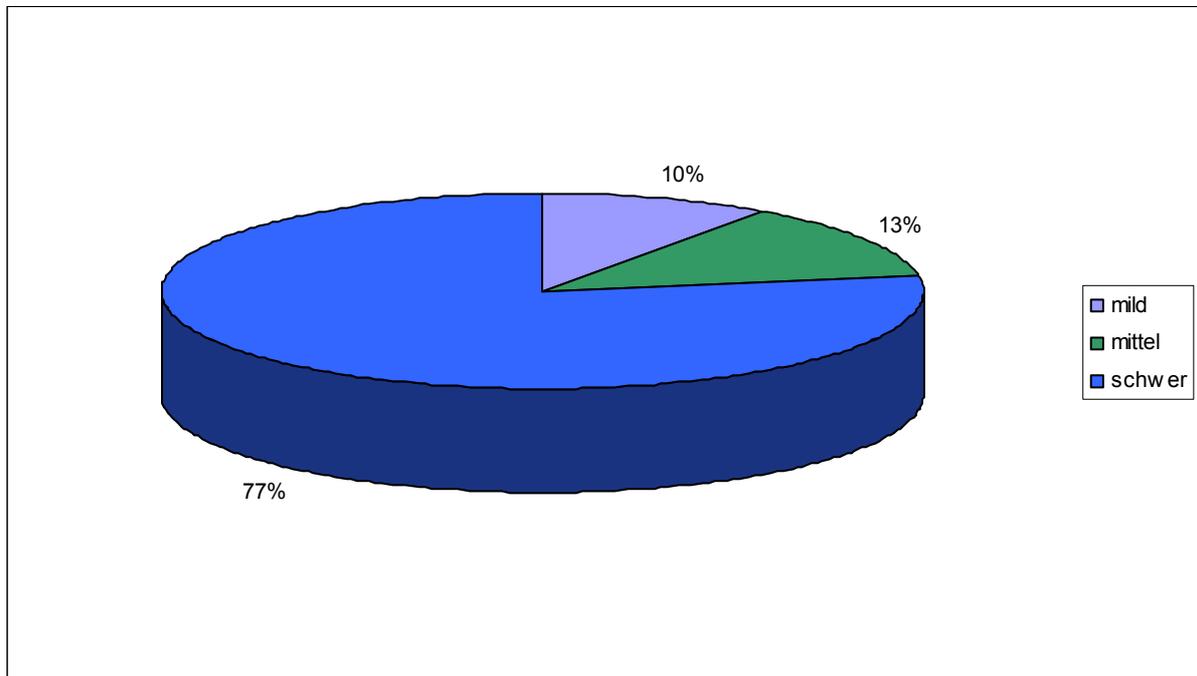
3.4 Verwendete Therapieform

Von den 58 Patienten wurden 16 Kinder (27,6 %) nur bei Bedarf behandelt, während 31 Patienten (53,4 %) eine Dauertherapie bekamen. Die verbleibenden elf Patienten (18,9 %) wurden nie mit Faktoren substituiert.

Nur sechs der 31 Kinder (19,4 %), die jemals unter einer Dauertherapie standen, erhielten eine primären Dauertherapie – dies geschah nach Blutungskomplikationen bei zwei späteren Hemmkörperpatienten und bei vier Kindern mit cerebralen Blutungen, von denen drei direkt unmittelbar nach der Geburt betroffen waren.

Aufgrund von mangelnder Compliance kam es bei sechs der 31 Patienten, die unter Dauertherapie standen, zu einem häufigen Wechsel zwischen Bedarfs- und Dauertherapie. Des Weiteren erhielten alle Hemmkörperpatienten eine Dauertherapie. 24 von 25 Patienten (96 %) mit schwerer Hämophilie erhielten eine Dauertherapie. Einzige Ausnahme hiervon ist Patient 26 mit schwerer Form, der lediglich aufgrund seltener Hämatome Bedarfsweise mit Faktoren substituiert wurde. Bei den Kindern mit mittelschwerer Form wurden vier der insgesamt sieben Kinder mit einer Dauertherapie behandelt, wohingegen bei der milden Form und der Subhämophilie meist nur eine Bedarfstherapie oder gar keine Faktorensubstitution notwendig war. So erhielten drei der 21 Patienten (14,3 %) mit milder Hämophilie eine Dauertherapie und elf eine Bedarfstherapie (52,4 %). Unter Dauertherapie standen Patient 5 – einer der Hemmkörperpatienten, sowie Patient 11 aufgrund unnatürlich schweren Verlaufs mit insgesamt neun Gelenksblutungen und Patient 29 mit insgesamt sechs Gelenksblutungen. Eine Dauertherapie war bei Subhämophiliekindern nie erforderlich, drei von fünf Kindern erhielten aber eine Bedarfstherapie mit Faktor-VIII-Präparaten. Eine Übersicht zeigt die Grafik 3.4.

Grafik 3.4 Prozentuale Anteile der Dauertherapie, bezogen auf die einzelnen Hämophiliegruppen

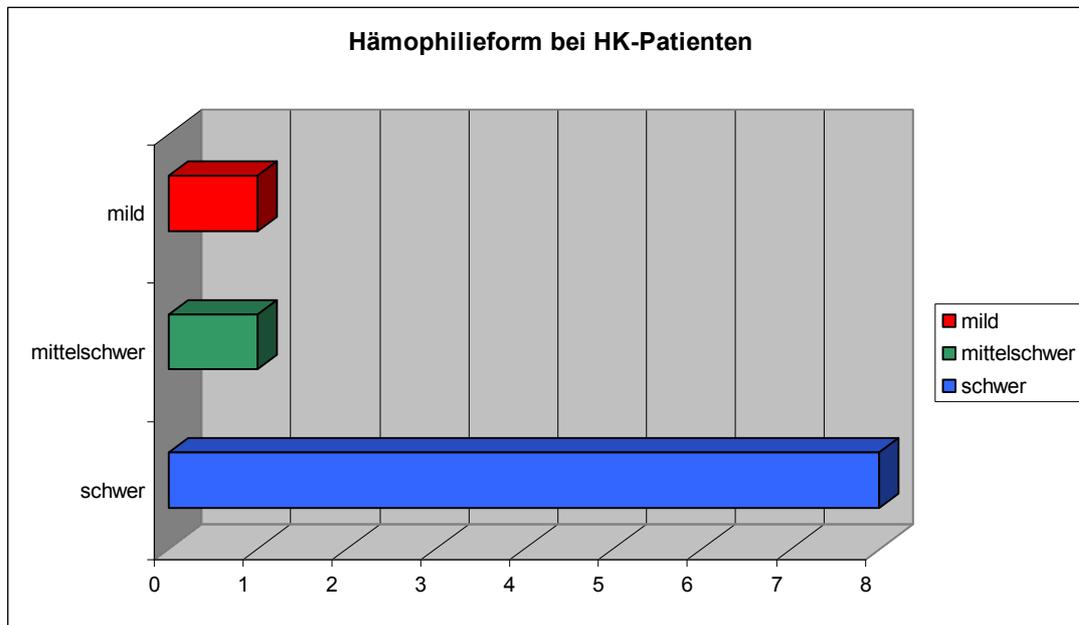


Patienten mit Hämophilie A, die unter einer Dauertherapie stehen, erhalten an der Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und -Immunologie der Heinrich Heine Universität Düsseldorf 3 x Woche Faktor-VIII-Präparate in Konzentrationen von 30 – 50 IE/kg KG. So erhielten exemplarisch Patient 32 2004 insgesamt 185.000 IE im Sinne einer Konzentration von 1000 IE an jedem zweiten Tag und Patient 40 92.750 IE im Jahr 2007 bei wöchentlichen Gaben von 2 x 500 IE und 1 x 750 IE entsprechend 35 – 50 IE/kg KG/Gabe und 135 - 150 IE/kg KG/Woche. Legt man einen durchschnittlichen Faktorenpreis von 1,10 € zu Grunde, so belaufen sich die Behandlungskosten bei einem 10 kg schweren Kind im Jahr auf etwa 15.000 € und steigen bei einer durchschnittlichen Enddosis von 6000 IE/Woche auf 340.000 € pro Jahr.

3.5 Hemmkörperpatienten

Aus Grafik 3.5 geht hervor, dass bei jeweils einem der zehn Hemmkörperpatienten eine milde bzw. eine mittelschwere Hämophilie A vorlag; bei ihnen wurde der Hemmkörper nur einmalig nachgewiesen. Die anderen acht Patienten litten unter einer schweren Hämophilie A. Alle zehn Hemmkörperpatienten wurden unmittelbar vor Auftreten des Hemmkörpers mit Faktoren substituiert. Im Mittel wurden die Patienten über eine Zeitspanne von 23,5 Monaten vor Ausbildung des Hemmkörpers mit Faktoren substituiert. Die Standardabweichung beträgt 24,7 Monate mit einer Range von minimal drei Wochen und fünf Tagen und maximal fünf Jahren und neun Monaten. Die Dauer lag bei fünf der zehn Patienten bei maximal vier Monaten unter Faktorensubstitution, wohingegen die anderen fünf Kinder zwischen einem Jahr und sechs Monaten und maximal fünf Jahren und neun Monaten vor Auftreten des Hemmkörpers substituiert worden sind. Bei sechs der zehn Kinder gingen Blutungen dem Hemmkörpernachweis unmittelbar voraus. Patient 5 hatte zwei Gelenksblutungen in der linken Schulter und den rechten Ellenbogen, Patient 6 eine Blutung im linken Knie und Patient 7 eine Gelenksblutung im rechten Knie. Auch bei Patient 8 kam es unmittelbar vor Hemmkörpernachweis zu einer Gelenksblutung in das rechte Sprunggelenk. Patient 9 fiel durch Einblutungen in den rechten Oberschenkel und in das rechte Knie auf. Abschließend kam es bei Patient 10 zu Blutungen in den linken Oberschenkel und das linke Sprunggelenk. Diese Blutungen konnten mit dem üblichen Therapieregime nicht beherrscht werden, weshalb zunächst Dosisescalationen im Sinne von Substitutionen von 50-100 IE/kg KG täglich oder in einer Intensivierung der Dauertherapie mit Dosissteigerung von 30-50 IE/kg KG auf 50-75 IE/kg KG notwendig wurden bevor nach Hemmkörpernachweis eine Hemmkörpereliminationstherapie begonnen wurde. Auch der Patient mit der milden Hämophilie A wurde vor Auftreten des Hemmkörpers bereits bei Nachblutungen nach einer Leistenhernienoperation und nach Blutungen in den rechten Oberschenkel, sowie in die linke Hüfte mit Faktoren substituiert. Diese Ereignisse lagen vier Jahre, drei Jahre bzw. 1 ½ Monate vor dem Hemmkörpernachweis. Bei den Hemmkörperpatienten mit On-Demand-Therapie vor dem Hemmkörperereignis gingen 8 (Patient 1), 26 (Patient 2), 31 (Patient 3), 17 (Patient 4), 29 (Patient 5), 7 (Patient 6) und 21 (Patient 9) Substitutionstage dem Hemmkörpernachweis voraus. Bei den Hemmkörperpatienten, die vor dem Hemmkörpernachweis unter Dauertherapie standen, lagen 161 (Patient 7), 42 (Patient 8) und 65 (Patient 10) Substitutionstage vor dem Hemmkörperereignis.

Grafik 3.5 Hämophilieform bei Hemmkörperpatienten



3.5.1 Ausprägung des Hemmkörpers, Dauer und Alter bei erstmaligem Auftreten

Bei Patient 5 und 7 war ein Hemmkörper mit BE-Werten von 0,72 und 0,42 jeweils nur einmal nachweisbar. Bei den anderen acht Hemmkörperpatienten betrug der minimal gemessene Hemmkörpertiter im Mittel 2,6 BE bei einer Standardabweichung von 4,0 BE und einem Median von 1,2 BE. Analog hierzu ergab sich ein maximaler BE-Wert von einem durchschnittlichen Wert von 218 BE mit einer dazugehörigen Standardabweichung von 537,3 BE. Diese große Streuung resultiert aus den extrem hohen Maximalwerten des Patienten eins mit Spitzenwerten von 1638 BE. Der Median betrug bei den Maximalwerten 7,0 BE. Bei den Low-Respondern (Patienten 4, 8, und 9) betragen die höchsten BE-Werte 2,6 BE, 0,9 BE und 0,68 BE, wohingegen bei den High-Respondern (Patienten 1, 2, 3, 6 und 10) die maximalen BE-Werte bei 1638 BE, 9,3 BE, 38,7 BE, 46 BE und 7,04 BE lagen. Im Anhang finden sich eine detaillierte Auflistung der BE-Werte der Hemmkörperpatienten über die Zeit (7.2), sowie ein exemplarischer Verlauf (7.3 / 7.4).

Die Dauer der Hemmkörper variierte sehr stark, lag im Mittel dabei bei 11 Monaten und einer Woche (STABW: 14 Monate und 2 Wochen; Range: ein Tag - drei Jahre und drei Monate). Dabei lassen sich zwei verschiedene Verläufe der Hemmkörper differenzieren. Bei fünf Kindern (2 High-Responder, 3 Low-Responder) entwickelte sich der maximale Hemmkörperwert kurze Zeit nach

erstmaligem Auftreten (initial am höchsten bis max. zwei Monate nach erstmaligem Nachweis) und fiel dann im Verlauf ab. Bei den Patienten eins, drei und zehn (alle High-Responder) – bei denen ein Hemmkörper über ein Jahr, sieben Monate und fünf Tage, drei Jahre, drei Monate und elf Tage und drei Jahre und 19 Tage nachweisbar war – kam es zu einem langsamen Anstieg des Hemmkörpertiters. Details finden sich im Anhang unter 7.2.

Bei den übrigen zwei Hemmkörperpatienten mit milder und mittelschwerer Hämophilie (Patient fünf und sieben) war der Hemmkörper nur einmal nachgewiesen worden. Patient fünf – mit einmaligem BE-Wert von 0,72 – war der Patient mit milder Hämophilie. Bei diesem war es zwei Wochen vor Hemmkörpernachweis zu multiplen Hämatomen gekommen, sowie einen Tag vor Nachweis zu Blutungen in den rechten Ellenbogen und in das linke Schultergelenk. Daraufhin wurde er ab dem Tag der Blutungen mit FEIBA und Rekombinate für zehn Tage therapiert und anschließend – aufgrund rezidivierenden Gelenksblutungen ohne weiteren Hemmkörpernachweis – für insgesamt vier Jahre unter einer Dauertherapie mit Rekombinate belassen. Patient sieben hatte ebenfalls nur einen einmaligen Hemmkörpernachweis mit 0,42 BE. Bei ihm kam es zu rezidivierenden Gelenksblutungen, die zum Zeitpunkt des positiven Hemmkörpers mit insgesamt drei Gelenkeinblutungen in einer größeren Häufung auftraten. Eine Dauertherapie war im Rahmen einer Gelenksblutung allerdings bereits sieben Monate vor dessen Auftreten eingeleitet worden. Bei seinem Bruder (Patient 3) entwickelte sich ebenfalls ein Hemmkörper, der insgesamt für drei Jahre und drei Monate bestand und einen deutlich schwereren Verlauf mit multiplen Gelenkeinblutungen hatte. Er leidet unter einer schweren Hämophilie und war ein High-Responder mit maximalem Hemmkörpertiter von 38,7 BE.

Weiterhin hatte Patient Acht einen positiven Hemmkörpernachweis für lediglich zehn Tage mit Werten zwischen 0,76 BE und 0,9 BE. Bei ihm lag während der Zeit des Hemmkörpernachweises keine besondere Klinik vor und die Dauertherapie, die zwei Monate vor erstmaligem Nachweis begonnen wurde, wurde nicht verändert.

Die Hemmkörper traten bei den Kindern im Mittel in einem Alter von 3 Jahren und sieben Monaten auf. Die dazugehörige Standardabweichung beträgt 34,7 Monate und die Range ist sehr groß bei minimalem Alter von neun Monaten und maximal acht Jahren und zehn Monaten.

Die Patienten wurden vor Auftreten des Hemmkörpers im Schnitt seit 23 Monaten und zwei Wochen mit F-VIII-Präparaten therapiert. Statistisch ergab sich weiterhin eine Standardabweichung von 24,7 Monaten bei einem Median von vier Monaten und zwei Wochen Abstand zwischen erster F-VIII-Substitution und Hemmkörperauftreten. Drei der zehn Hemmkörperpatienten wiesen unmittelbar vor dem Hemmkörpernachweis keine Komplikationen im

Sinne von Gelenks-/ Weichteilblutungen auf. Dabei variierte die Anzahl der Substitutionen – gemäß der Dauer der Behandlungszeit vor Hemmkörperereignis – stark. Die Patienten eins, zwei und drei (alle High-Responder) befanden sich mit acht, 26 und 31 Gaben in einer on Demand-Therapie vor Hemmkörperereignis. Bei Patient eins erfolgte die letzte Faktorengabe einen Monat vor Hemmkörperereignis aufgrund einer Blutung im Mund, bei Patient zwei 19 Tage zuvor wegen rezidivierenden Hämatomen und bei Patient drei zwei Wochen vorher wegen persistierenden Hämatomen nach einer Unterschenkelfraktur links. Weiterhin standen die Patienten vier, fünf, sechs und neun unter einer on Demand-Therapie und erhielten vor Hemmkörperereignis 17, 29, sieben und 21 Gaben. Hiervon waren bis auf Patient sechs alle Low-Responder. Bei ihnen erfolgte die letzte Gabe eine Woche vorher wegen Hämatomen, einen Tag vorher wegen einer Gelenkeinblutung, 10 Tage zuvor wegen einer Gelenkeinblutung und drei Wochen vorher ebenfalls wegen einer Gelenkeinblutung. Unter einer Dauertherapie vor Hemmkörperereignis standen die Patienten sieben, acht und zehn und erhielten unter dieser 160, 42 und 65 Gaben. Die Patienten sieben und acht waren Low-Responder, Patient 10 ein High-Responder. Bei keinem der drei Patienten ging eine Operation dem Hemmkörperereignis unmittelbar voraus. Details zu den Komplikationen vor Hemmkörperereignis finden sich im Anhang unter 7.5.

3.5.2 Therapie vor, während und nach Elimination des Hemmkörpers

Von den zehn Hemmkörperpatienten wurden alle zehn vor Auftreten des Hemmkörpers therapiert. Tabelle 3.3 zeigt die genaue Therapiezeit vor Auftreten des Hemmkörpers.

Tabelle 3.3 Dauer der Substitutionstherapie bis zum erstmaligen Hemmkörperereignis

	Hämophilie	Therapie vor HK	Anzahl Subst.	Therapiezeit vor HK	verwendete Präparate	Genetik	Ereignis
Pat. 1	schwer	on demand	8	1 Monat, 3 Wochen	Kogenate	Intron-22-Inversion	Port-Impl. nach HK
Pat. 2	schwer	on demand	26 *	4 Monate, 1 Woche	Haemate, ReFacto	Intron-22-Inversion	* aufgrund einer Port-Impl. 14 Tage vor HK
Pat. 3	schwer	on demand	31 **	2 Monate, 1 Woche	Helixate	Missensemutation	** aufgrund US-Fraktur 2 Monate vor HK; Port-Impl. nach HK
Pat. 4	schwer	on demand	17	3 Jahre, 2 Monate	Beriate	keine Angaben	multiple Hämatome 1 Woche vor HK
Pat. 5	mild	on demand	29 ***	4 Jahre, 5 Monate	Helixate, Rekombinate	keine Angaben	*** aufgrund einer OP und rez. Blutungen vier Jahre vor HK
Pat. 6	mittel	on demand	7	1 Monat, 1 Woche	Kogenate	Intron-22-Inversion	Hämatome 10 Tage vor HK; Port-Impl. nach HK
Pat. 7	schwer	Dauertherapie	161 ****	3 Jahre, 11 Monate	Helixate, ReFacto	Missensemutation	**** aufgrund rez. Blutungen sechs Monate vor HK
Pat. 8	schwer	Dauertherapie	42	1 Jahr, 6 Monate	Haemate, Helixate, Kogenate	V.a. Deletion	multiple Hämatome 3 Monate vor HK
Pat. 9	schwer	on demand	21 *****	3 Wochen, 5 Tage	ReFacto	Intron-22-Inversion	***** aufgrund rez. Blutungen drei Wochen vor HK; Port-Impl. nach HK
Pat. 10	schwer	Dauertherapie	65	5 Jahre, 9 Monate	Haemate, Beriate	Missensemutation	rez. Blutungen, zuletzt eine Woche vor HK

Unmittelbar vor Auftreten des Hemmkörpers befanden sich sieben Patienten unter einer Bedarfstherapie. Drei wurden bereits vor Eintreten des Hemmkörpers über eine Dauertherapie versorgt. Von den beiden Kindern mit einmaligem Hemmkörpernachweis befand sich jeweils eines unter Bedarfs- bzw. Dauertherapie.

Bei zwei Patienten wurden unmittelbar vor dem Hemmkörperereignis plasmatische und bei acht Patienten – inklusive der beiden mit einmaligem Hemmkörpernachweis – rekombinante Präparate verwendet. Details hierzu finden sich in Tabelle 3.4. Ein Patient mit einem rekombinanten Präparat hatte allerdings zuvor bereits für fünf Tage ebenfalls ein plasmatisches Präparat erhalten. Der Wechsel zu einem rekombinanten Medikament war erst 3 ½ Monate vor der Hemmkörperausbildung erfolgt. Patient zwei hatte ebenfalls eine einmalige Gabe Haemate erhalten. Hiernach wurden zwei Patienten nur mit plasmatischen, sechs alleinig mit rekombinanten und zwei sowohl mit plasmatischen, als auch rekombinanten Präparaten therapiert. Quantitativ waren mit sechs Patienten 60 % der Hemmkörperpatienten nur mit rekombinanten

Faktoren vor dem Hemmkörperereignis therapiert worden. Rechnet man die beiden Kinder mit einmaligem Ereignis raus, so waren es nur 40 %. Relativ gesehen traten Hemmkörper allerdings bei alleiniger Substitution von plasmatischen Konzentraten mit 28,6 % rund 8 % häufiger auf, als bei rekombinanten Faktoren (20,7 %).

Tabelle 3.4 Verwendete Präparate im Bezug auf ein Hemmkörperereignis

verwendete Präparate	insgesamt	Hemmkörper	kein Hemmkörper	positiver HK
nur rekombinant	29	6	23	20,70%
nur plasmatisch	7	2	5	28,60%
beides	11	2	9	18,20%
keine	11	0	11	0%

Die Therapie der Hemmkörper gestaltete sich als multimodal. Von den zehn Therapierten wurde bei neun eine Dauertherapie eingeleitet bzw. eine bereits bestehende fortgeführt oder intensiviert. Dabei wurden Dosen entsprechend 30 – 100 IE/kg Körpergewicht eingesetzt – im Mittel 60 IE/ kg KG alle zwei Tage +/- 40 IE/kg KG.

Patient 4 – ein Low-Responder mit einem maximalen BE-Wert von 2,6 und schwerer Hämophilie – blieb unter der normalen Bedarfstherapie. Bei ihm kam es während des Hemmkörpernachweises allerdings auch nicht zu schweren klinischen Symptomen, so dass weiterhin das plasmatische Präparat Beriate bei Hämatomen eingesetzt wurde.

Bei drei der neun Patienten wurde eine Dauertherapie mit Faktoren in einer Dosis von 30 IE/kg KG alle zwei Tage appliziert. Dies waren allesamt Low-Responder mit Einstiegs-BE-Werten von 1,3 BE, 0,4 BE und 0,5 BE. Diesen drei kam keine spezifische Therapie zu und sie blieben in der oben genannten Dosierung während der Zeit des positiven Hemmkörpernachweises. Insgesamt lag der durchschnittliche Hemmkörpertiter zu Beginn der Therapie bei 7,7 BE.

Zusätzlich zu der Dauertherapie wurden bei den verbleibenden sechs Kindern so genannte Bypass-Medikamente eingesetzt. Hierbei handelt es sich um NovoSeven und FEIBA, mit denen zum einen versucht wird, den Hemmkörpertiter unter 5 BE zu senken und erst danach wieder Faktor-VIII-Präparate zu substituieren und die zum anderen auch zusätzlich zu Faktoren bei Blutungskomplikationen während eines positiven Hemmkörpers gegeben werden können. Dies waren die 5 High-Responder, sowie Patient 5 mit einmaligem Hemmkörpernachweis, bei dem es aber zu anhaltenden Gelenkeinblutungen gekommen war. Das so genannte Briding kam bei zwei Patienten (eins und drei) zum Einsatz. NovoSeven wurde typischer Weise in

einer Dosis von 90 – 120 µg/kg KG in Abständen von zwei bis vier Stunden verabreicht. Die Maximaldosis lag bei 240 µg/ kg KG. Insgesamt lag die mittlere Behandlungszeit mit NovoSeven bei 3,5 Tagen mit einem Median von 3 Tagen und einer dazugehörigen Standardabweichung von 1,1 Tagen. FEIBA wurde in Dosen von 75 - 100 IE/kg KG täglich eingesetzt. Hier lag die mittlere Behandlungszeit bei 16 Tagen und der Median bei 10 Tagen. Die Standardabweichung betrug 10,3 Tage. Drei dieser sechs Patienten erfuhren zudem einen Wechsel der Faktor-VIII-Präparate. Es wurden jeweils rekombinante Medikamente neu eingesetzt. Allerdings wurde nur einer dieser drei Patienten zuvor mit einem plasmatischen Präparat behandelt.

Zusätzlich wurden bei drei dieser sechs Patienten Immunglobuline eingesetzt – bei Patient 1 im September 2006, bei Patient 3 im März 1998 und bei Patient 6 im Juli 1996. Alle drei Kinder waren High-Responder.

Patient eins wurde nach einem Hemmkörperanstieg von 12,36 BE auf 140 BE zunächst unter Faktor-VIII-Karenz mit FEIBA entsprechend 100 IE/kg KG therapiert. Nach zweimonatiger Persistenz des Titers bei Werten zwischen 120 und 130 BE und anschließendem Anstieg auf 200 BE wurde schließlich auch die FEIBA-Therapie pausiert und eine Applikation mit Immunglobulinen für zehn Monate eingeleitet. Nach einmonatiger Pause wurden dann wieder Faktoren und FEIBA appliziert. Am Ende der Therapiezeit war der Hemmkörper auf 2 BE abgefallen und schließlich nicht mehr nachweisbar.

Weiterhin erhielt Patient drei nach initialer Therapie mit FEIBA und NovoSeven eine Therapie mit Immunglobulinen und hatte hierunter nur noch einen Titer von unter einem BE, bis er nicht mehr nachgewiesen werden konnte. Auch Patient sechs erhielt Immunglobuline für einen Monat nach initialer Therapie mit dem hochdosiertem Faktor-VIII-Präparat Kogenate (125 IE/kg KG) und anschließender Substitution von NovoSeven und FEIBA ohne ausreichende Wirkung. Unter diesem Therapieregime war der Hemmkörper nicht mehr nachweisbar.

Nach der Hemmkörpereradikation blieben – bis auf Patient 5, der unter einer milden Hämophilie A leidet – alle Patienten bis zum Ende der Datenerhebung unter Dauertherapie. Hierbei wurden bei sechs Patienten weiterhin rekombinante und bei drei Patienten plasmatische Präparate eingesetzt. Bei einem Kind, das zuvor mit Kogenate therapiert wurde, wurde nun das plasmatische Präparat Haemate verwendet.

3.6 Substituierte Faktorenpräparate bei allen Patienten und sonstige Medikation

Während der Beobachtungszeit wurden bei allen Hämophiliepatienten zusammen zehn verschiedene Faktorenpräparate eingesetzt. Hierbei kamen sowohl fünf rekombinante, als auch fünf plasmatische Faktorenpräparate zur Anwendung. Rekombinante Medikamente wurden bei insgesamt 40 Patienten (69 %) eingesetzt, wohingegen 18 Kinder (31 %) mit plasmatischen Präparaten behandelt wurden. Bei diesen Zahlen muss berücksichtigt werden, dass elf Kinder sowohl mit rekombinanten, als auch mit plasmatischen Medikamenten therapiert wurden. Bei den rekombinanten Präparaten wurden vor allem Kogenate, Advate und Helixate verwendet.

Dagegen wurden von den plasmatischen Medikamenten insbesondere Haemate und Beriate zur Therapie verwendet, aber auch Immunate, Octanate und Haemoctin.

Im Beobachtungszeitraum ergeben sich allerdings deutliche Verschiebungen mit Präferenz zu den rekombinanten Medikamenten. So bestand die erstmalige Faktor-VIII-Substitution bei 67,6 % der mit Faktoren behandelten Kinder aus rekombinanten Präparaten und bei 32,4 % aus plasmatischen. Zum Ende des Untersuchungszeitraumes standen dagegen 85,4 % aller mit Faktoren substituierten Kinder unter einem rekombinanten Präparat und nur noch 14,6 % unter einem plasmatischen Präparat.

Bei elf der insgesamt 58 Kinder war nie eine Gabe von Faktor-VIII-Konzentraten erforderlich. Des Weiteren kamen NovoSeven und FEIBA bei fünf bzw. vier Patienten zum Einsatz. Hierbei handelt es sich – bis auf eine Ausnahme – um ausschließlich Hemmkörperpatienten. Patient 57 leidet unter einer Subhämophilie und hatte praktisch keine Komplikationen. Im Rahmen einer Verkleinerung der Conchae nasales und Adenotomie war es aber zu stärkeren Nachblutungen gekommen, so dass neben Desmopressin auch 2,4 mg NovoSeven am OP-Tag und am Folgetag, sowie am Tag der Tamponadenentfernung appliziert wurden.

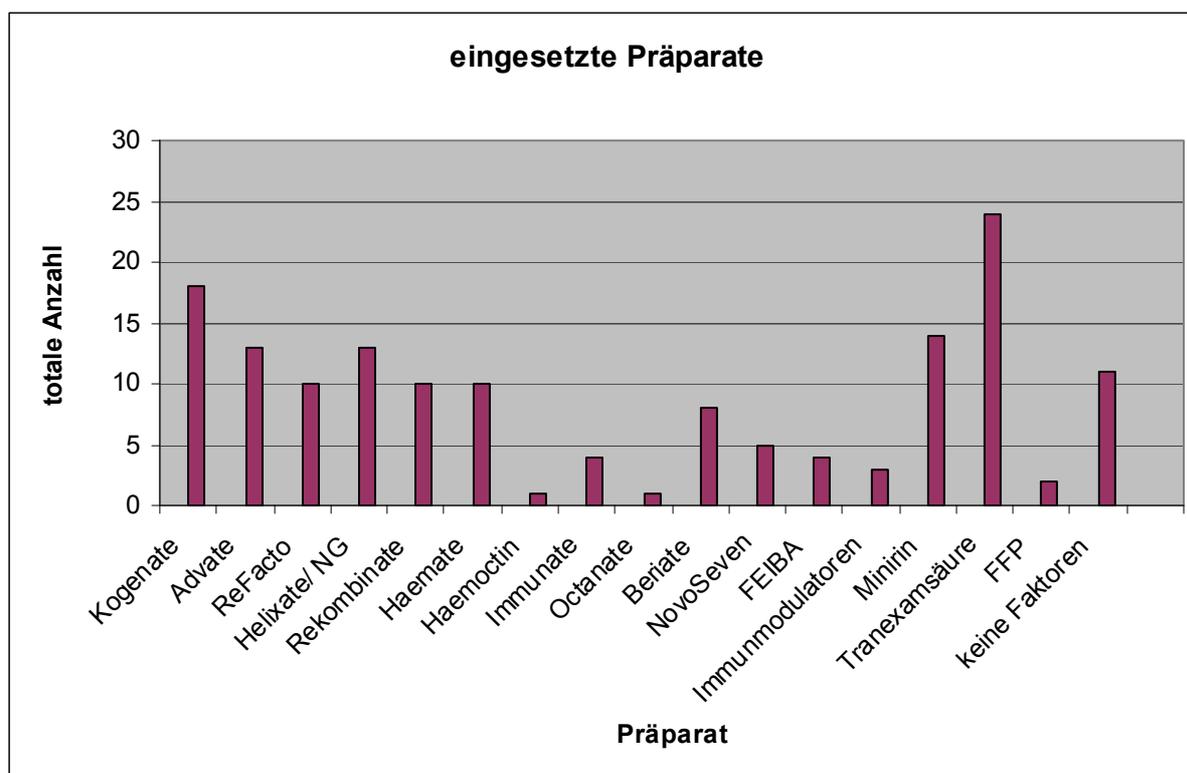
Desmopressin wurde insgesamt bei 14 Patienten verwendet. Zu Beginn der Hämophilietherapie standen zehn Patienten unter einer Bedarfsmedikation mit Desmopressin (16,9 %) und am Ende der Datenerhebung immerhin noch sechs Patienten (10,2 %). Alle 14 haben eine milde- oder Subhämophilie. Gerade während oder nach Operationen kamen weiterhin Tranexamsäure und FFP zum Einsatz, um Nachblutungen zu vermeiden. Tabelle 3.5 zeigt hierzu Details, ebenso wie die Grafik 3.6.

Tabelle 3.5 FFP- und Tranexamsäureapplikation

Präparat	Hämophilieform				
	schwer	mittel	mild	sub	Hemmkörper
FFP	1	0	1	0	1
Tranexamsäure	11	5	7	1	6

Der Einsatz dieser Medikamente ist im perioperativen Management bei Hämophilie-Patienten durchaus üblich [16].

Grafik 3.6 Gerinnungstechnisch relevante, eingesetzte Präparate bei allen Patienten



Von den elf nicht behandelten Patienten haben zwei eine Subhämophilie (18,2 %), sieben eine milde Form (63,6 %) und zwei eine mittelschwere Hämophilie (18,2 %). Bei 16 Patienten wurde genau ein Faktor-VIII enthaltene Präparat eingesetzt (27,1 %), zwölf weitere Kinder wurden mit jeweils zwei unterschiedlichen Faktor-VIII-Konzentraten über die Beobachtungszeit hin versorgt (20,3 %). Neun erhielten drei unterschiedliche (15,3 %) und acht Patienten erhielten vier unterschiedliche Faktor-VIII-Präparate (13,6 %). Bei jeweils einem Patienten kamen fünf bzw. sechs unterschiedliche

Faktorenpräparate zum Einsatz (1,7 %). Bei diesen Zahlen muss berücksichtigt werden, dass Kogenate und Helixate identisch sind und es sich bei Advate um die Fortführung von Rekombinate handelt. Beides wird an dieser Stelle als Präparatenwechsel gewertet. NovoSeven wurde bei fünf Patienten – vier davon Hemmkörperpatienten – eingesetzt und FEIBA bei insgesamt vier Kindern, wobei es sich ausschließlich um Hemmkörperpatienten handelte.

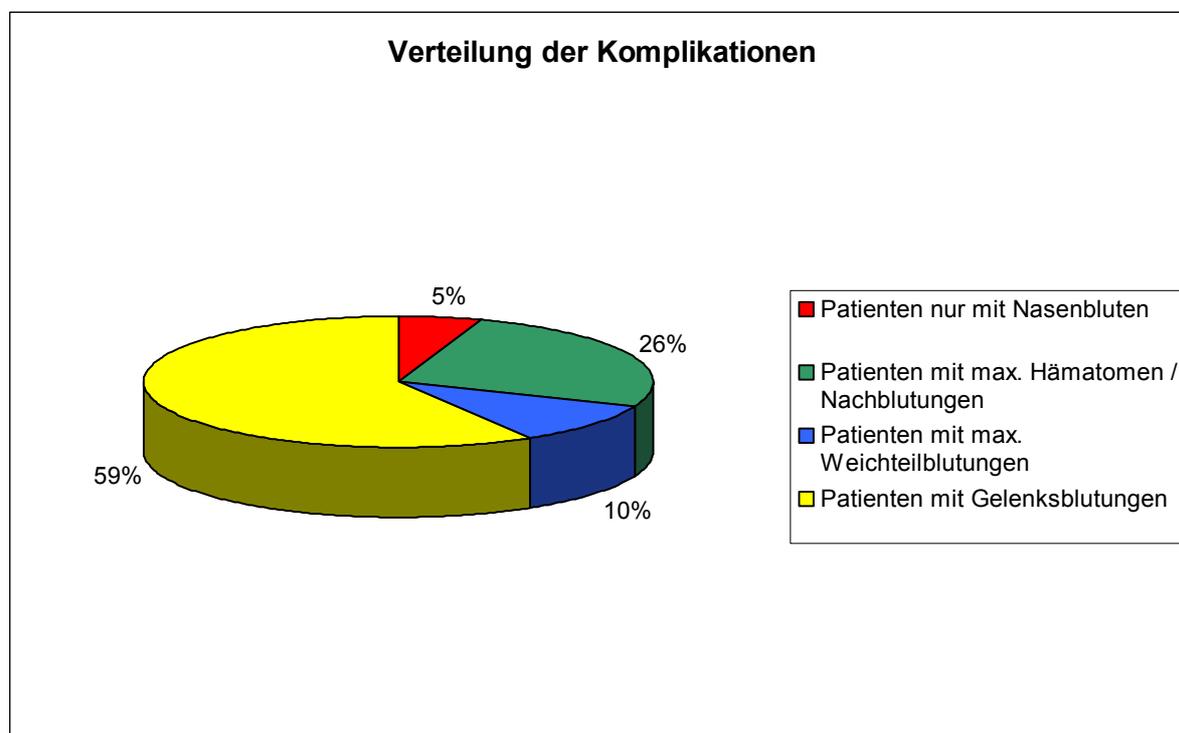
3.7 Maximale Komplikationen

Zwei Kindern mit milder Hämophilie und ein Kind mit Subhämophilie (5,1 %) waren ausschließlich von Nasenbluten betroffen. Insgesamt 16 Personen (26,0 %) fielen weiterhin schwersten Falls durch Hämatome oder Nachblutungen nach Operationen auf. Bei keinem dieser Kinder waren diese Operationsbedingten Nachblutungen Diagnose weisend. Weichteilblutungen kamen bei sechs Kindern (10,3 %) vor, wohingegen Gelenkseinblutungen bei 34 Patienten (58,6 %), auftraten. Eine optische Darstellung findet sich in der Grafik 3.7.

Bei sieben Patienten kam es zu cerebralen Ereignissen, von denen fünf neurologische Komplikationen aufwiesen. Patient sieben mit mittelschwerer Hämophilie und Hemmkörpernachweis hatte mit 1 ½ Jahren ein leichtes Schädel-Hirn-Trauma ohne Komplikationen, unter dem er das erste Mal mit Faktor-VIII-Präparaten aufgrund massiver Hämatome an Kopf und Körper substituiert wurde. Patient 34 mit schwerer Form wurde mit einem Cephalhämatom geboren, welches nicht substituionspflichtig, aber ausschlaggebend für Diagnose einer Hämophilie A war.

Unmittelbar nach Geburt war es bei Patient 16 mit schwerer Hämophilie zu einer Subarachnoidalblutung gekommen. Zwei Wochen nach Geburt kam es bei Patient 18 mit schwerer Hämophilie zu einem epiduralen Hämatom, welches mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt wurde. Patient 40 mit mittelschwerer Hämophilie wurde mit sieben Monaten nach einer Sturzbedingten Schädelfraktur mit Nystagmus und Halbseitensymptomatik rechts infolge intrakranieller Blutung erstmals mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt. Eine Plexusblutung trat bei Patient 41 mit schwerer Form nach Geburt auf. Zu einer Hirnmassenblutung vier Monate nach Geburt kam es bei Patient 53 mit schwerer Hämophilie. Diese machte einen Faktoreneinsatz mit 3 x 250 IE/Tag für drei Tage mit sich anschließender Dauertherapie erforderlich.

Grafik 3.7 Prozentualer Anteil aller Komplikationen



Bei Subhämophiliepatienten war es nie zu Gelenkeinblutungen gekommen, bei Kindern mit einer milden Form bei insgesamt acht (38,1 %). Fünf dieser Patienten hatten dabei drei oder weniger Gelenksblutungen, einer sechs und zwei neun. 71,4 % der Kinder mit einer mittelschweren Form hatten Gelenkeinblutungen mit durchschnittlich 8,6 Ereignissen pro Patient und einer Range von 4 bis 15. 80,8 % der Kinder mit schwerer Form waren insgesamt von Gelenksblutungen betroffen und dies mit einem Schnitt von 8,7 und einer Range von 21. Bei den Hemmkörperpatienten kam es bei acht der zehn Kinder zu durchschnittlichen 9,4 Gelenksblutungen und einer Range von 21. Eine grafische Übersicht hierüber findet sich im Anhang unter 7.7.

Insgesamt muss festgehalten werden, dass in der Zeit eines positiven Hemmkörpers das Blutungsrisiko enorm gesteigert ist und eventuelle Komplikationen kaum oder nur sehr schwer zu beherrschen sind. So kam es bei Patient 1 während des Hemmkörpers zu einer massiven Blutung nach Port-Anlage, welche mit 2 x 100 IE/kg KG Haemate/d, 2 x 50 IE/kg KG FEIBA/d und 90 µg/kg KG NovoSeven alle zwei bis vier Stunden und anschließender Dauertherapie mit 2 x 50 IE/kg KG FEIBA/d therapiert wurde. Des Weiteren traten bei Patient 10 während des positiven Hemmkörpernachweises insgesamt vier von insgesamt 10 Gelenksblutungen und weitere 5 Blutungen in beide Oberschenkel auf. Bei diesen Ereignissen wurde die bestehende Dauertherapie

aus 3 x 50 IE/kg KG Beriate/ Woche durch FEIBA-Gaben in einer Dosierung von 40-50 IE/kg KG ergänzt.

3.8 Nachgewiesene Genmutationen

Für die Schwere und den Verlauf der Hämophilie ist vor allem der Typ der Mutation entscheidend [17]. Dabei gibt es unterschiedliche Loci, an welchen diese Mutationen auftreten können.

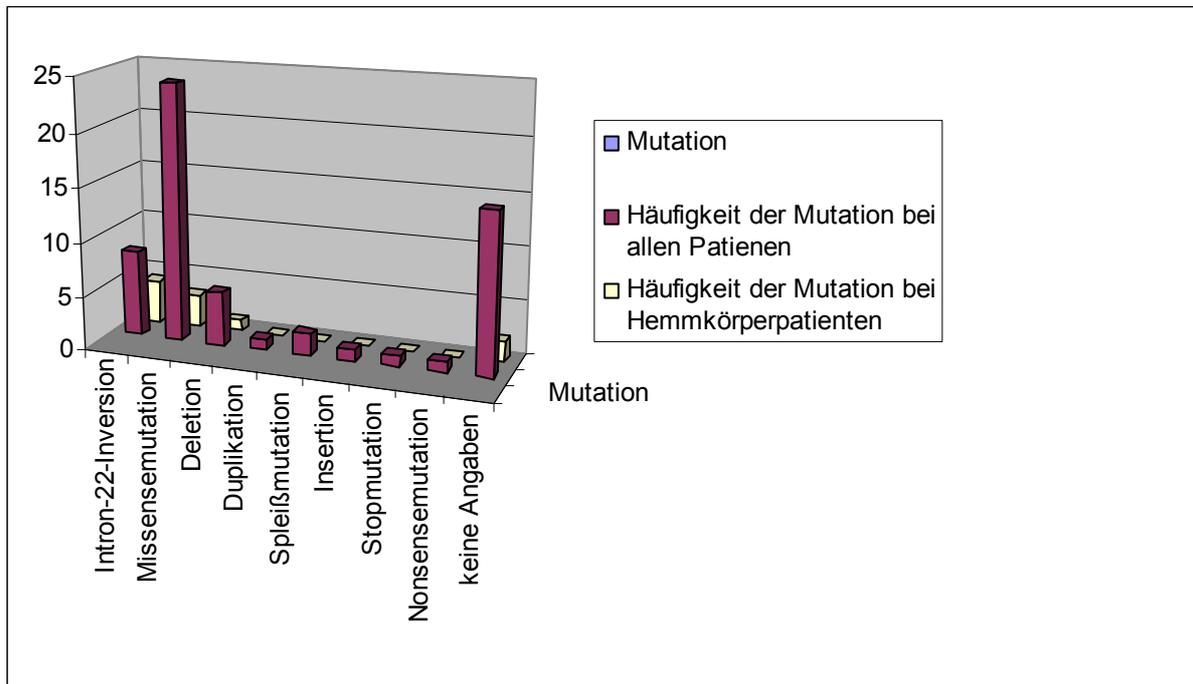
Es wurden bei insgesamt 46 Patienten Genanalysen durchgeführt. Bei 43 der insgesamt 58 Patienten wurde eine ursächliche Mutation gefunden, bei drei Patienten wurde bis zum Ende der Datenerhebung keine bekannte Mutation für die Hämophilie gefunden.

Acht der 43 nachgewiesenen Mutationen (18,6 %) waren Intron-22-Inversionen. Vier dieser Kinder haben einen Hemmkörper entwickelt. Weiterhin traten bei 24 der 43 Patienten (55,8 %) Missense-Mutationen auf. Hierunter befanden sich drei Kinder mit einem Hemmkörper.

Bei einem Hemmkörperpatient ergab sich der Verdacht auf eine große Deletion, dies wurde aber während des Beobachtungszeitraums nicht bestätigt.

Bei den anderen zwei Hemmkörperpatienten fehlen Angaben zu den ursächlichen Mutationen. Dies ist zum einen Patient vier, welcher sich zuletzt 2001 in Behandlung befand und portugiesischer Abstammung ist und zum anderen Patient fünf, der noch bis Mai 2006 an der Kinderklinik therapiert wurde. Bei den Hemmkörperpatienten lagen somit in 40 % der Fälle Intron-22-Inversionen und in 30 % der Fälle Missense-Mutationen vor. Weitere Details finden sich im Anhang unter 7.8 – 7.9, sowie in der Grafik 3.8.

Grafik 3.8 Mutationen bei einzelnen Patienten



3.9 Weitere, von einer Hämophilie A betroffene, Familienmitglieder

Nach Auswertung der Anamnesebögen und weiterer Daten ergibt sich, dass bei 32 der 58 Patienten (55,2 %) weitere Familienangehörige betroffen waren. Dem gegenüber stehen 25 Kinder, bei denen kein weiterer Verwandter unter Blutungsbeschwerden leidet (43,1 %), sowie ein Patient, bei dem es keine Angabe zu weiteren betroffenen Familienmitgliedern gibt (1,7 %). Dabei waren insgesamt 46 Verwandte von einer Hämophilie A betroffen. Bei 20 Patienten war ein weiterer Angehöriger betroffen, bei 10 Kindern zwei Angehörige und bei zwei Kindern drei weitere Verwandte. Hierzu zählen vor allem neun Brüderpaare, sowie sechs Onkel und dreizehn Väter mütterlicherseits. Von diesen wurden 18 (39,1 %) ebenfalls zu mindest mit Minirin, häufig sogar auch mit Faktor-VIII-Präparaten therapiert.

Des Weiteren ist bei zwei Verwandten angegeben, dass sie unter einer Hämophilie leiden, jedoch nicht substitutionspflichtig wurden (4,4 %). Bei den restlichen 26 betroffenen Familienangehörigen liegen keine Angaben zu einer eventuell erfolgten Therapie vor (56,5 %). Im Anhang (7.1) findet sich eine Aufstellung von Patienten mit positiver Familienanamnese im Bezug auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose und unter 7.10 ein Überblick über die Anzahl der betroffenen Verwandten.

Bei den 46 Verwandten mit Hämophilie A wiesen insgesamt 18 Brüder (39,1 %) die gleiche Erkrankung auf und drei Schwestern (5,1 %). Auch zwei Mütter (3,4 %) waren betroffen. Dies ergab sich aus erniedrigten Faktor-VIII-Konzentrationen und vermehrter Blutungsneigung in der Anamnese. Großväter mütterlicherseits waren dreizehn mal (28,3 %) betroffen und Onkel mütterlicherseits in sechs Fällen (13 %).

3.10 Nebenerkrankungen, Nebenbefunde und Sonstiges

Bei sieben Patienten (12,1 %) sind größere soziale Probleme beschrieben worden, welche durch die Erkrankung ausgelöst wurden.

Zwölf Kinder erhielten Faktoren über einen zentralen Zugang (20,7 %), wobei bei vieren Broviac-Katheter eingesetzt wurden, bei einem Patienten ein ZVK gelegt wurde und bei weiteren sieben Patienten Portanlagen installiert wurden. Broviac-Katheter blieben im Mittel fünf Monate und zwei Wochen implantiert, bei einer Range von minimal zwei Monaten und maximal einem Jahr und zwei Monaten. Die Broviac-Katheter wurden während der Hemmkörpertherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie eingesetzt. Auch der Patient, bei dem für drei Wochen ein ZVK gelegt wurde, litt unter einer schweren Form mit Hemmkörpernachweis zwei Tage vor Implantation. Sechs der sieben Port-Patienten hatten ebenfalls Faktor-VIII-Werte < 1 %, sowie zwei dieser Kinder ebenfalls einen positiven Hemmkörpernachweis. Bei zwei Patienten wurden Ports vor Auftreten des Hemmkörpers gelegt. Dies geschah zwei bzw. drei Wochen vorher aufgrund eines intensiveren Therapieregimes. 70 % der Patienten mit Hemmkörpern wurden – alle während dessen Eradikation – über zentrale Zugangswege versorgt. Thrombosen kamen bei zwei Patienten vor und Infektionen bei vier Portanlagen. Bei zwei Patienten mit Broviac-Katheter wurde dieser jeweils einmal explantiert und ein zweiter implantiert. Vier der sieben Patienten mit Portanlage benötigten aufgrund von Infektionen eine zweite Portanlage. Häufigere Wechsel waren nicht notwendig.

Bei keinem der 58 Patienten wurde während des Untersuchungszeitraums eine HIV-Infektion oder eine Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus vermutet oder gar nachgewiesen.

Fünf Kinder hatten zusätzlich ein von-Willebrandt-Syndrom. Dies waren keine Hemmkörperpatienten. Besonders häufig waren weiterhin der Gerinnungsfaktor XII – bei zwölf Kindern – und der Faktor XI – bei neun Kindern erniedrigt. Erniedrigt waren weiterhin zum Teil die Faktoren V, IX, X und XIII. Details finden sich im Anhang unter 7.11.

Bei allen Patienten kam es insgesamt zu 18 Frakturen und bei 29 Kindern zu massiven Schädelprellungen

3.11 Weibliche Hämophiliepatienten

Neben der Patientin mit erworbener Hemmkörperhämophilie hatte eine weibliche Person eine Hämophilie A. Insgesamt begann die Problematik der Patientin mit multiplen Hämatomen im Alter von etwa zwei Jahren im Jahre 1995. Des Weiteren kam es zu einer Blutung in der Hüfte und zu rezidivierenden Schwellungen im linken Sprunggelenk, die eine genauere Gerinnungsanalyse veranlassten, sodass im August 1996 schließlich die Diagnose gestellt werden konnte. Unter Substitution wurden noch zwei weitere Gelenkseinblutungen beobachtet.

Bei der Patientin lag eine schwere Hämophilie A vor. Sie wurde bis zum Jahr 1998 in der Pädiatrie der Universitätsklinik Düsseldorf behandelt. Bei ihr traten in diesem Zeitraum keine Hemmkörper auf und der Verlauf war insgesamt als unauffällig zu bezeichnen. Die Diagnose wurde bei ihr im Alter von drei Jahren und neun Monaten gestellt. Die Therapie wurde sofort mit Kogenate eingeleitet – zunächst als Bedarfstherapie, die bereits nach einem Monat als Dauersubstitution fortgeführt wurde. Diese blieb bis zum Ende der von ihr vorliegenden Daten bestehen und bestand in einer Dosis von 35 IE/kg Körpergewicht, die jeden zweiten Tag appliziert wurde. Als ursächliche Mutation wurde eine kleine Deletion im Exon 25 des Faktor-VIII-Gens beschrieben, welche zu einer Leserasterverschiebung mit einem schweren Defekt führt. Diese Mutation ist in der Literatur nicht vorbeschrieben. In ihrer Familie zeigten beide Großmütter eine erhöhte Blutungsneigung, dagegen waren beide Eltern, sowie ihre beiden Brüder gesund und die bei ihr aufgetretene Mutation konnte bei diesen Familienmitgliedern nicht nachgewiesen werden. Daher wurde kontrovers über die Krankheitsentstehung diskutiert und letztendlich vermutet, dass der Vater Konduktor durch eine Neumutation in einer Keimzelle ist, bei gleichzeitiger nicht zufälliger X-Inaktivierung bei der Mutter und der Patientin selbst.

4 Diskussion

4.1 Patientenkollektiv

In dieser Doktorarbeit wurden insgesamt 59 Patienten mit Hämophilie A erfasst, die monozentrisch über einen Zeitraum von 20 Jahren behandelt wurden.

Blutungskomplikationen sind von der Restkonzentration des Faktor-VIII abhängig. Da besonders Kinder mit einer schweren Form (Restaktivität < 1 %) von häufigeren Blutungsepisoden betroffen sind, spielt die prozentuale Verteilung der Schwere eine wesentliche Rolle. Bei 8,6 % lag eine Subhämophilie vor, bei 36,2 % eine milde Form. Dagegen waren 13,8 % von einer mittelschweren Form und 43,1 % von einer schweren Hämophilie A betroffen. In der Literatur werden abweichende Verteilungen beschrieben, in dem bis zu 51,3 % der Kinder von einer milden Hämophilie und nur rund ein Drittel von einer schweren Form betroffen waren [18], aber auch ähnliche Verteilungen werden genannt [19], [20].

Bei neun Kindern (15,5 %) wurde bereits unmittelbar nach der Geburt die Diagnose Hämophilie A gestellt und bei insgesamt 26 (45 %) vor Beendigung des ersten Lebensjahres. Gründe hierfür sind zum einen, dass bereits ältere Brüder unter einer Hämophilie A leiden und eine Frühdiagnostik eingeleitet wurde. Zum anderen führen relevante Blutungskomplikationen bereits im ersten Lebensjahr [21], meist in Form von Weichteil- und Gelenksblutungen, zu diagnostischen Maßnahmen. Gefürchtet sind vor allem die cerebralen Blutungen unmittelbar nach der Geburt [22], die in der Literatur als ausgesprochene Rarität bezeichnet werden und erst nach dem 6. Lebensmonat häufiger auftreten [23], [24]. In unserem Kollektiv waren fünf Kinder von neurologischen Komplikationen betroffen. Von diesen leiden alle – bis auf Patient 40, der von einer mittelschweren Form betroffen war – unter einer schweren Form. Bei den Patienten 16 (Subarachnoidalblutung) und 41 (Plexusblutung) traten die neurologischen Ereignisse direkt nach der Geburt auf. Bei den Patienten 18 (Epidurales Hämatom), 40 (Halbseitensymptomatik) und 53 (Hirnmassenblutung) traten sie nach 2 Wochen, 7 Monaten und 4 Monaten auf. Insgesamt lag das mittlere Diagnosealter dieser Kinder bei 2,3 Monaten.

4.2 Hemmkörperpatienten

Die Ausbildung eines Hemmkörpers ist in der Behandlung der Hämophilie A ein sehr ernst zunehmendes Problem [4], [25]. Das Risiko auf die Ausbildung eines Hemmkörpers wird dabei in der Literatur unterschiedlich angegeben. In diesen sind zwischen 25 % [26], 28 % [27] bis zu 32 % [28] der Kinder betroffen. Haya et al. gibt das Risiko mit 21 – 33 % an [7]. Zum Vergleich waren in dieser Doktorarbeit 17,2 % aller Patienten und 21,3 % der jemals mit Faktoren behandelten Kinder von einem Hemmkörper betroffen. Übereinstimmend mit der Literatur [27] traten 60 % der Hemmkörper unmittelbar nach Operationen oder nach intensiver Faktorensubstitution auf. Die anderen Hemmkörper-Patienten waren über einen längeren Zeitraum mit Faktoren substituiert worden. Im Mittel lagen die Substitutionstage vor Hemmkörpernachweis bei den Patienten bei 40,7 Tagen, bei einem Median von 29 Tagen und einer Range von sieben Tagen bis 161 Tagen. Dem gegenüber stehen eine mittlere Therapiezeit vor Hemmkörperereignis von 1 Jahr und 10 Monaten, bei einem Median von 1 Jahr und 6 Monaten und einer Range von 3 Wochen und 5 Tagen bis 5 Jahre und 9 Monate. Dies verdeutlicht die Gefahr, dass ein Hemmkörper auch nach längerer Zeit noch auftreten kann [29], obwohl in der Literatur kein Zusammenhang zwischen dem Alter bei erstmaliger Substitution und einem erhöhten Hemmkörperisiko gefunden wurde [30]. Insgesamt waren 8 der 10 Hemmkörper bei Kindern mit schwerer Hämophilie A nachweisbar. Bei den anderen zwei Kindern war ein Hemmkörper jeweils nur einmal nachweisbar. In dieser Arbeit waren 50 % der Hemmkörper Low-Responder und 50 % High-Responder. In der Literatur wird ebenfalls beschrieben, dass vor allem Kinder mit schwerer Hämophilie von einem Hemmkörper betroffen sind [31]. Demnach sollte gerade bei Patienten mit schwerer Hämophilie, bei denen nicht mit dem üblichen Therapieregime beherrschbare Komplikationen auftreten, unmittelbar eine Hemmkörperdiagnostik erfolgen und eine Therapie gegebenenfalls eingeleitet werden. Von unserer Untersuchung abweichend, traten in der Literatur mit 17,4 % [32] bis zu 71,4 % und 93 % an High-Responder [31], [33] eine große Spannbreite bezüglich der Höhe des Hemmkörpers auf. Dies liegt zum einen an der Zahl der insgesamt untersuchten Hemmkörper-Patienten, die zwischen 99 und 420 lag und zum anderen an den Einschlusskriterien der Referenzquellen, in denen bei Unuvar et. al. nur Hemmkörperpatienten untersucht wurden, die eine Immuntoleranztherapie erhalten haben und daher meist High-Responder waren. 8 der 10 Patienten mit einem positiven Hemmkörper wurden unmittelbar vor dessen Auftreten mit rekombinanten Medikamenten behandelt und die anderen 20 % mit plasmatischen Faktoren. Gouw et al. können ein höheres Hemmkörperisiko bei rekombinanten Medikamenten nicht definitiv bestätigen

[34]. Ettingshausen [35] arbeitet dagegen einen Trend in diese Richtung heraus. Insgesamt sind hier sicherlich weitere Studien notwendig, welche einen möglichen Unterschied bezüglich Hemmkörperisiko zwischen den beiden Präparatengruppen eindeutig bestätigen oder widerlegen [32].

In der Literatur werden drei unterschiedliche Wege zur Hemmkörperelimination angegeben. Zum einen kann man bei Low-Respondern versuchen, die Therapie unverändert fortzuführen, so lange es nicht zu schweren Blutungskomplikationen kommt und ausreichende Faktor-VIII-Spiegel erreicht werden.

Bei High-Respondern sollte dagegen der Hemmkörper auf BE-Werte unter zehn mit NovoSeven oder FEIBA als so genannte Bypass-Therapie gesenkt werden. Dies kann entweder ständig oder nur bei Bedarf nach Blutungen oder vor Operationen erfolgen [10], [11]. Anschließend kann entweder die Therapie unverändert mit Faktoren fortgesetzt werden oder eine Immuntoleranztherapie angeschlossen werden, auch wenn der Effekt dieser Immuntoleranztherapie aufgrund noch nicht ausreichender Patientendaten und nicht optimalem Studiendesign als nicht ausreichend untersucht gilt [36], [37], [38]. Bei der Immuntoleranztherapie erfolgt die Gabe von hoch dosierten Faktor-VIII-Präparaten von 75 – 200 IE/kg KG pro Tag und gleichzeitiger Substitution von FEIBA oder NovoSeven [39], [40]. Ziel ist es hierbei, so viel Faktor-VIII zu applizieren, dass vom Körper nicht mehr ausreichend Antikörper gegen diesen gebildet werden können und so der Faktor wieder für die Gerinnung zur Verfügung steht.

Zuletzt kann bei hohen Hemmkörpern die Immuntoleranztherapie auch direkt ohne vorherige Bypass-Therapie begonnen werden. Als Variante dieser Therapie kann neben der Gabe von FEIBA und NovoSeven auch versucht werden, eine Immunsuppression mit Cortison und Cyclophosphamid zu induzieren, so dass auf diesem Weg weniger Antikörper gegen den Faktor-VIII gebildet werden können [41].

Vier der fünf Low-Responder erhielten weiterhin ausschließlich Faktor-VIII-Präparate, worunter es – entsprechend der Literatur – zu keinen Gelenkseinblutungen während des positiven Hemmkörpers kam.

Die Bypass-Therapie mit anschließender Immuntoleranztherapie wurde bei den anderen sechs Kindern mit Hemmkörpern eingesetzt, die bis auf eine Ausnahme alles High-Responder waren. Ausnahme war Patient 5, bei dem es aber – trotz einmaligem und niedrigem Hemmkörper (0,72 BE) – zu drei schweren Gelenkseinblutungen zu diesem Zeitpunkt gekommen ist. Insgesamt sprachen die Patienten unterschiedlich gut auf die Immuntoleranztherapie an. Während bei den Patienten eins und zwei keine Gelenkseinblutungen während der Eliminationszeit auftraten, kam es bei den Kindern drei, sechs und zehn zu weiteren rezidivierenden Gelenkseinblutungen (3, 3 und 4 Gelenksblutungen) in

dieser Zeit, so dass eine Therapie mit Dosisescalationen von FEIBA auf bis zu 100 IE/kg KG am Tag erfolgte.

Aufgrund der häufigen, täglichen Substitutionen wurde bei sieben der zehn Patienten mit Hemmkörper ein Broviak-Katheter oder Ports implantiert.

Alle Hemmkörperpatienten blieben bis zum Ende der Untersuchungszeit nach Hemmkörpereradikation unter einer Dauertherapie.

4.3 Therapieregime

Für Hämophiliepatienten stehen in Abhängigkeit von der Restkonzentration des F-VIII unterschiedliche Therapiestrategien zur Verfügung. Patienten mit einer Subhämophilie oder milden Hämophilie werden selten substitutionspflichtig oder können mit Desmopressin im Notfall oder vor Operationen versorgt werden [42], [43], [44]. Desmopressin wird dabei ebenfalls in der Therapie des von-Willebrand-Syndroms eingesetzt [45]. Desmopressin wurde auch bei 14 Düsseldorfer Patienten erfolgreich verwendet, die alle von einer Subhämophilie oder milden Hämophilie A betroffen waren. Des Weiteren stehen antifibrinolytische Medikamente zur Blutstillung gerade nach Operationen als zusätzliche Unterstützung zur Verfügung [16]. Diese wurden bei 26 Patienten dieser Studie eingesetzt (44,1 %).

Grundsätzlich werden Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie A mit Faktor-VIII-Präparaten therapiert. Von ihrer Wirksamkeit bei Blutungsepisoden unterscheiden sich plasmatische und rekombinante Faktorenpräparate laut Literatur nicht [46], [47]. Während des Untersuchungszeitraums ist eine Verschiebung der Präferenz in Richtung der rekombinanten Präparate zu erkennen, da zu Beginn der Studie 67,7 % der substituierten Kinder und am Ende der Untersuchungszeit 85,4 % der substituierten Patienten mit diesen therapiert wurden. Der Vorteil des rekombinanten Faktor-VIII liegt dabei in der Möglichkeit, auf Spenderplasma zu verzichten und in den aktuellen Präparaten auch auf Albumin und tierische Eiweiße während der Produktion. Daraus ergibt sich eine höhere Sicherheit bezüglich einer Übertragung von infektiösem Material auf den Empfänger, wie von Meeks et al. zitiert [48].

Besonders wichtig für die Vermeidung von Spätschäden und Blutungseskalationen sind die frühzeitige Diagnose der Hämophilie A und das damit einhergehende frühzeitige, adäquate Management der Krankheit [49]. Dabei gilt es auf eventuell vorliegende Risikokonstellationen zu achten.

Entsprechend der Schwere der Hämophilie A werden Patienten mit schwerer Hämophilie in aller Regel früher und häufiger auffällig mit Blutungsneigungen

als Kinder mit milder Hämophilie oder Subhämophilie A. So hatten 80 % aller Kinder mit schwerer Hämophilie Gelenksblutungen.

Bei 98,3 % aller Patienten wurde die Diagnose in den ersten 10 Lebensjahren gestellt. Bei 73 % sogar vor Beendigung der 2. Lebensjahres, was in der Literatur mit vergleichbaren Daten beschrieben wird [21]. Das bedeutet, dass Hämophiliepatienten schon in frühester Kindheit symptomatisch werden.

Nach Diagnosestellung wurden weiterhin 62 % der untersuchten Kinder innerhalb der ersten zwei Jahre erstmalig mit Faktoren substituiert. Insgesamt erfolgte bei 72,4 % die erste Faktorengabe innerhalb der ersten zehn Lebensjahre. In dieser Doktorarbeit sind 43,1 % aller Patienten in den ersten zwei Jahren erstmals mit Faktoren behandelt worden. Dies steht in Konsens mit der Literatur [30]. Resultierend kann demnach festgehalten werden, dass die Hämophilie nicht nur sehr früh diagnostiziert wird, sondern zudem auch bereits in frühester Kindheit therapiert werden muss.

Aktuelle Konzepte gehen davon aus, dass bei einer schweren Hämophilie A eine primäre Prophylaxe bei Kindern mit zunehmender körperlicher Aktivität sinnvoll ist [50], [51]. Unterschieden wird hiervon die sekundäre Prophylaxe nach der ersten relevanten Blutung [52]. Bei einer mittelschweren Form ist das Therapieregime vom Verlauf abhängig, wobei eine Nutzen-Kosten-Analyse berücksichtigt werden sollte [53]. Andere Arbeitsgruppen führen an, dass mit zunehmendem Alter immer größere Dosen an Faktor-VIII-Präparaten substituiert werden müssen, so dass hier Lebensqualität und Prävention von Spätschäden dem Kostenaufwand gegenübergestellt werden sollten [54], [55], [56]. Die Verlängerung der Halbwertszeit mit gleichzeitig höherer Wirksamkeit von Faktor-VIII-Konzentraten ist vor allem wegen eines länger andauernden Schutzes des Patienten eine wichtige Herausforderung für die Zukunft [57], [58]. Auch an einer möglichen Gentherapie mit Gentransfer wird intensiv geforscht [57], wengleich viele neuen Ideen noch in der Entwicklungsphase sind [59], [60].

Eine dauerhafte Prophylaxe reduziert das Risiko für schwere Schäden wie massive Bewegungseinschränkungen in den Gelenken oder auch cerebrale Blutungskomplikationen in der frühen Kindheit [52], [50], und [61]. Ausgeschlossen werden können diese Komplikationen aber nicht, wengleich sie besser beherrschbar werden. Laut Kurnik et al. besteht Konkordanz, dass die Prophylaxe bei schwerer Hämophilie A möglichst früh begonnen werden soll, um das Risiko für eine Hemmkörperentwicklung zu minimieren [62]. Diese Arbeitsgruppe empfiehlt eine frühzeitige, einmalig wöchentlich stattfindende und niedrig dosierte Dauertherapie vor der ersten Gelenksblutung, da diese dem üblichen Therapieregime überlegen ist, da nur ein Patient von 26 einen Hemmkörper entwickelte und zum Vergleich in der Gruppe mit üblichem Therapieregime 14 von 30 diesen entwickelten. Auch in dieser Arbeit befanden

sich gleichfalls nur 3 der 10 Hemmkörperpatienten vor dessen Auftreten unter einer Dauertherapie und dagegen die restlichen sieben unter einer On-Demand-Therapie, was für ein niedrigeres Risiko unter dauerhafter Prophylaxe spricht. Belegt wird dies in der 4-Felder-Tafel im Anhang unter 7.12. Ebenso arbeitete Kurnik et al. heraus, dass eine Dauertherapie immer an den gleichen Wochentagen – unabhängig von zusätzlichen Substitutionen – durchgeführt werden sollte. In dieser Studie ergab sich ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung eines Hemmkörpers in der Gruppe mit dem neuen Therapiekonzept, ebenso stellte sie in Aussicht, dass durch dieses Therapieregime die Therapiekosten deutlich reduziert werden könnten. Gleichzeitig wird aber relativiert, dass dieses prophylaktische Konzept nicht ausreichend hohe Faktor-VIII-Spiegel – vor allem bei Komplikationen – erzielen kann und stellt zudem heraus, dass in Ländern wie Schweden, in denen sehr viel Wert auf eine frühe Prophylaxe gelegt werden, die Zahl an Hemmkörpern dennoch vergleichbar hoch ist. Am ehesten lässt sich hieraus ableiten, dass multiple Faktoren – wie oben genannt – das Risiko für die Ausbildung eines Hemmkörpers beeinflussen und eine Prophylaxe ein möglicher Schutz vor einer solchen Bildung ist, aber nicht garantieren kann, dass Hemmkörper auftreten.

In der Literatur werden Ereignisse wie Operationen und schwere Blutungen als Ausgangspunkt vor einer Hemmkörperbildung angegeben. Bei unseren Patienten ging bei keinem eine Operation unmittelbar dem Hemmkörperereignis voraus. Bei sechs Patienten kam es allerdings unmittelbar vor dem Hemmkörperereignis zu Gelenkeinblutungen, die zusätzlich mit Faktoren substituiert werden mussten. Dabei waren die Patienten 5 und 6 von einer milden bzw. mittelschweren Hämophilie betroffen und die Patienten 7 bis 10 von einer schweren Form. Allerdings hatten alle sechs Kinder – bis auf Patient 6 und 9 – schon seit mindestens vier Monaten Faktorpräparate erhalten. Dies sind allerdings genau die beiden Patienten, die mit einer Intron-22-Inversion eine in der Literatur beschriebene Risikomutation für eine Hemmkörperbildung aufwiesen, wohingegen bei Patient 7 und 10 eine Missensemutation vorlag und bei den anderen beiden keine ursächliche Mutation nachgewiesen wurde. Details finden sich im Anhang unter 7.13.

31 (53,4 %) unserer Patienten wurden mit einer Dauertherapie versorgt, davon 24 der 25 Patienten mit schwerer Hämophilie, sowie vier Kinder mit mittelschwerer und drei mit milder Form. Eine Bedarfstherapie war bei 16 (27,6 %) Patienten ausreichend. Sehr häufig gestaltet sich daraus resultierend die Compliance als sehr schwierig – gerade bei einer langjährigen Dauersubstitution. Insgesamt sieben Elternpaare berichteten über größere soziale Probleme und Streitigkeiten. Nicht zuletzt erfuhren sechs Kinder infolge dessen häufige

Wechsel von Bedarfs- und Dauertherapie. Verständnis, Aufklärung und Angebote zu vertraulichen Gesprächen sind daher unumgänglich.

Interessant ist weiterhin, dass Blutungskomplikationen – nach einem häufig langen beschwerdefreien Intervall im mittleren Lebensalter – im höheren Lebensalter wieder ein zunehmendes Problem werden. Ursachen sind häufigere Stürze oder Verletzungen aufgrund von Komorbiditäten und eingeschränkter körperlicher Funktionen wie zum Beispiel einer verminderten Sehkraft [63], [64]. Somit bleibt die Hämophilie A eine Erkrankung, die lebenslang Probleme verursachen kann und damit auch einer entsprechenden kontinuierlichen Überwachung in Intervallen bedarf.

4.4 Komplikationen

Neben den eher harmloseren Blutungskomplikationen wie Hämatome und Nasenbluten, treten bei der Hämophilie A schwere Probleme vor allem nach Weichteilblutungen und Gelenkseinblutungen [65] sowie insbesondere nach intrakraniellen Blutungen auf. Letztgenannte Komplikation trat bei fünf von 58 Patienten auf. Intrakranielle Blutungen sind als die schwerste Komplikation anzusehen, da sie zum Tode führen können [66]. Sie treten vor allem nach Hemmkörpern und bei Patienten mit schwerer Hämophilie in 85 % der Fälle nach einem Trauma auf [24]. Witmer et al. [67] und Revel-Vilk et al. [68] geben intrakranielle Blutungen mit einer Häufigkeit von 1-10 % an. Das Letalitätsrisiko bei Hämophilie A wird von Witmer et al. mit 6-19 % angegeben [67]. In unserem Kollektiv verstarb keiner der 58 Patienten. Bei den Düsseldorfer Patienten traten intrakranielle Blutungen nur bei einem der zehn Hemmkörperpatienten auf. Bei insgesamt fünf von 58 Patienten (8,6 %) ereigneten sich cerebralen Blutungen, von denen keiner an den Folgen verstarb. Cerebrale Blutungen traten unmittelbar nach der Geburt bis zum maximal siebten Lebensmonat auf. Laut Literatur ist ein positiver Hemmkörper der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen. Weitere Risikofaktoren sind das Fehlen einer Prophylaxe und das Vorliegen einer schweren Hämophilie. In der Literatur treten intrakranielle Blutungen in 1 - 19 % der Fälle auf bei einem mittleren Alter von 3,5 Jahren und werden mit einer Letalität von 19,6 % angegeben [24], [67]. Demnach waren in dieser Arbeit deutlich weniger Patienten von intrakraniellen Blutungen betroffen und verstarben zudem nicht hieran, was auf ein sehr gutes Management zurückgeführt werden kann.

Deutlich häufiger treten Gelenkseinblutungen im Rahmen einer Hämophilie auf. In dieser Untersuchung trat diese bei 58,6 % aller betroffener Kinder und Jugendlicher auf. Auffällig ist hierbei, dass immerhin noch 38,6 % der Patienten

mit milder Hämophilie von dieser Komplikation betroffen waren. 62,5 % der Kinder erlitten maximal drei oder weniger Gelenkseinblutungen, vergleichbar mit der Literatur [69]. Fünf der sieben Kinder (71 %) mit mittelschwerer Hämophilie waren von Gelenksblutungen betroffen und das mit einer durchschnittlichen Anzahl von 8,7 pro Patient vergleichbar mit den Kindern, die unter einer schweren Form litten. Auch in der Literatur sind Kindern mit einer mittelschweren Form häufig von Gelenksblutungen betroffen (52 %) [69] und 43 % [19], so dass bei 25 % eine dauerhafte Prophylaxe durchgeführt wurde. Im Vergleich standen 4 der 7 Patienten mit mittelschwerer Form unserer Arbeit unter einer Prophylaxe mit Faktor-VIII. In der Literatur wird die mittelschwere Form bezüglich der Komplikationen klar zwischen die milde und schwere Form gestellt [19], dennoch wird aber – aufgrund der hohen Zahl an Gelenksblutungen – auch bei diesen Patienten der Einsatz einer prophylaktische Therapie diskutiert [19], was durch unsere Daten als sinnvoll bestätigt wird.

Wie bereits in der Literatur beschrieben und pathophysiologisch nachvollziehbar [70] – so waren auch in dieser Arbeit vor allem Kinder mit einer schweren Form von Gelenkseinblutungen betroffen (80,8%). Problematisch ist weiterhin, dass sich im Laufe der Kindheit diese Blutungen nicht vermeiden lassen, sondern dass sie – je nach Lebhaftigkeit des Kindes, Betreuung etc. – immer wieder auftreten und zu progredienten Gelenksdysfunktionen bis hin zur völligen Bewegungseinschränkung führen können. So kam es bei Patienten mit schwerer Form zu durchschnittlich 8,7 Gelenkseinblutungen während des Untersuchungszeitraumes, bei den Hemmkörperpatienten sogar zu 9,4 Gelenkseinblutungen im Schnitt. Diese Daten unterstützen, dass eine frühzeitige und anhaltende prophylaktische Therapie in solchen Fällen die sinnvollste Maßnahme ist, um diese Blutungen beherrschbarer zu machen, weniger Gelenkseinblutungen auftreten zu lassen, größere Schmerzen zu verhindern und Gelenksdestruktionen und Spätfolgen zu vermeiden [50], [71] und [51].

4.5 Genmutationen

Mutationen treten an den unterschiedlichsten Loci des Faktor-VIII-Gens auf. Dabei spielt die Lokalisation der Mutation für den Patienten eine geringe Rolle, wohingegen die Art der Mutation entscheidend für den Patienten ist, wie hoch das Risiko für einen schweren Verlauf mit eventueller Hemmkörperbildung ist [72]. Als Risikomutationen werden international große Deletionen, Nonsense-Mutationen, sowie Intron 1- und 22-Inversionen angeführt [73]. Insbesondere Hemmkörper gehen mit Intron-22-Inversionen einher [74]. Diese kamen bei 13,8 % der Patienten dieser Studie vor und betrafen 40 % der Hemmkörperpatienten. Weiterhin waren in dieser Arbeit von dieser Mutation –

mit einer Ausnahme – nur Patienten mit schwerer Hämophilie A betroffen. Ein Patient leidet unter einer Subhämophilie und im Rahmen der Genanalyse wurde die ursächliche Mutation als nicht typische Intron-22-Inversion beschrieben. Diese Zahlen stimmen mit auswärtigen Studien überein, dass Intron-22-Inversionen als Mutation mit dem höchsten Risiko auf Hemmkörperbildung bezeichnet werden und sehr oft mit einer schweren Hämophilie A assoziiert sind. Intron-1-Inversionen konnten dagegen bei keinem Patienten nachgewiesen werden. Mit 55,8 % waren Missense-Mutationen die häufigste Mutation bei den Düsseldorfer Patienten. Des Weiteren fanden sich hierunter auch drei Hemmkörperpatienten. Wie oben angegeben, zählt diese Art der Mutation ebenfalls zu den Risikomutationen [75], wenngleich das relative Risiko auf eine Hemmkörperbildung nicht so hoch zu sein scheint. Vielmehr ist das Risiko aufgrund des quantitativ häufigen Auftretens dieser Mutation erhöht [76], [77].

4.6 Weitere, von einer Hämophilie A betroffene, Familienmitglieder

Im Sinne der Prävention ist eine ausführliche anamnestische Analyse des näheren Verwandtenkreises des Patienten hinsichtlich Blutungsneigungen sinnvoll. Dabei sind vor allem Brüder des Patienten, sowie Großväter und Onkel mütterlicherseits interessant. Diese Studie ergab, dass 55,2 % der Kinder weitere engere Familienmitglieder mit Blutungskomplikationen hatten. Durch solche Analysen könnte also sowohl eine bessere Risikoabschätzung im näheren Verwandtenkreis möglich werden und so deutlich früher auf sich manifestierende Blutungsneigungen reagiert werden bzw. diese prophylaktisch verhindert oder reduziert werden. Je nach ursächlicher Mutation und Schwere der Hämophilie sollte eine aufwendige Genanalyse bei den Verwandten individuell abgewogen werden.

5 Zusammenfassung

Von den 58 Düsseldorfer Patienten leiden 25 unter einer schweren Hämophilie A, sieben unter einer mittelschweren, 21 unter einer milden und fünf unter einer Subhämophilie. Bei zehn dieser Kinder trat zudem im Untersuchungszeitraum ein Hemmkörper auf.

Das durchschnittliche Diagnosealter lag bei 2 Jahren und 2 Monaten und der Therapiebeginn bei 3 Jahren und 6 Monaten. In der Folgezeit abgewogen werden, wie stark der Patient in der Zukunft durch weitere Blutungsepisoden gefährdet ist, um Spätfolgen zu verhindern. Bei dieser Überlegung sollte auch bedacht werden, wie häufig Blutungsereignisse vorkommen und in welchem Ausmaß diese auftreten. So traten bei 58,6 % aller Kinder in dieser Arbeit Gelenkeinblutungen auf und das mit einem Durchschnitt von 7,7 Gelenkeinblutungen während des Untersuchungszeitraumes – bei Kindern mit Subhämophilie und milder Hämophilie mit einem Durchschnitt von 1,3 Gelenkeinblutungen und bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Form mit einem Durchschnitt von 8,7 Gelenkeinblutungen. Die alleinige prophylaktische Faktorensubstitution ist eine Säule der Prävention, als alleinige Maßnahme aber nicht ausreichend. Vielmehr müssen im Frühkindesalter vor allem die Eltern mit dieser Erkrankung vertraut gemacht werden und ihre Bedeutung verstehen lernen. Mit zunehmendem Alter sollten dann auch die Kinder selber geschult werden. Eine Anpassung von Aktivität und Verhalten ist bei Kindern mit Hämophilie A notwendig, um zusätzliche Blutungsepisoden zu vermeiden [78]. Gleichzeitig ist aber eine regelmäßige sportliche Aktivität durch beispielsweise Gymnastik, Schwimmen etc. sinnvoll, um die Beweglichkeit der Gelenke zu erhalten [79]. Um dies zu verinnerlichen sind immer wieder Gespräche mit dem Arzt und Sozialarbeitern wichtig, um über Probleme zu sprechen und Alternativen zu finden [80].

Entscheidend ist es, Gelenksschäden und weitere schwerwiegende Komplikationen auf ein Minimum zu begrenzen. Hierfür ist die Einleitung einer frühzeitigen Dauertherapie notwendig, die bei 96 % aller Kinder mit schwerer Hämophilie A unter einer Dauertherapie in dieser Studie erfolgte.

Hemmkörper traten bei 10 (21 %) aller jemals substituierten Patienten auf. Davon erhielten 6 der 10 Kinder eine Therapieintensivierung im Sinne einer Immuntoleranztherapie. Zukünftig müssen Therapiestrategien entwickelt werden zur Vermeidung von Hemmkörpern. Eine Möglichkeit hierfür ist zum Beispiel eine frühzeitige, niederfrequente Dauertherapie wie bei Kurnik et al. Ob dies ausreichend ist, oder ob es bessere Therapieoptionen gibt, muss intensiv durch weitere Studien untersucht werden.

In unserer Arbeit ergab sich ein niedrigeres Hemmkörperrisiko bei Patienten unter Dauertherapie. Drei der zehn Kinder mit Hemmkörpern standen

unmittelbar vor Hemmkörpernachweis unter einer Dauertherapie, sieben wurden dagegen nur Bedarfsweise substituiert. Am Ende des Untersuchungszeitpunktes war bei keinem Patienten ein Hemmkörper mehr nachweisbar.

Insgesamt bestätigten sich in dieser Arbeit die bereits in der Literatur als Risikomutationen angegebenen Mutationen, vor allem im Sinne von Intron-22-Inversionen, als Risikofaktoren für schwere Verlaufsformen mit Hemmkörperbildung.

6 Literaturverzeichnis

1. Lannoy, N. and Hermans, C., The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia*, 2010. 16(6): p. 843-7.
2. Rogaev, E.I. et al., Genotype analysis identifies the cause of the "royal disease". *Science*, 2009. 326(5954): p. 817.
3. Roberts, H.R., Cryoprecipitate for the treatment of classic hemophilia: a contribution of Judith Pool. *Vox Sang*, 1988. 55(1): p. 48-9.
4. Herold, G., *Innere Medizin*. 2008: p. 120-121.
5. Schmidt, L., Thews, *Physiologie des Menschen*. 2004. Springer-Verlag, 29: p. 525 - 526.
6. Schmidt, L., Thews, *Physiologie des Menschen*. 2004. Springer-Verlag, 29: p. 530.
7. Haya, S. et al., Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues. *Haemophilia*, 2007. 13 Suppl 5: p. 52-60.
8. DiMichele, D., Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol*, 2007. 138(3): p. 305-15.
9. Darby, S.C. et al., The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost*, 2004. 2(7): p. 1047-54.
10. Janic, D. et al., Rehabilitation in haemophilic children with inhibitors using recombinant activated factor VII. *Srp Arh Celok Lek*, 2008. 136 Suppl 3: p. 226-30.
11. Lauroua, P., Ferrer, A.M. and Guerin, V., Successful major and minor surgery using factor VIII inhibitor bypassing activity in patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*, 2009. 15(6): p. 1300-7.
12. Mutschler, E. et al., *Arzneimittelwirkungen*, 8., völlig neu bearb. u. erweit. Aufl., wiss. Verl. Ges. mbH, Stuttgart, 2001: p.467
13. Barthels, M., Concepts in hemophilia treatment. *Pharm. Unsere Zeit*, 2006. 35: p. 54.
14. Bruhn, Hans D., V.H.-W., Schambeck, Christian M. et al., *Hämostaseologie für die Praxis - Sicher durch den klinischen Alltag*. Schattauer GmbH. 2010. 107-109.
15. Eisert, S. et al., Successful use of mycophenolate mofetil and prednisone in a 14-year-old girl with acquired hemophilia A. *Thromb Haemost*, 2005. 93(4): p. 792-3.
16. Eubanks, J.D., Antifibrinolytics in major orthopaedic surgery. *J Am Acad Orthop Surg*, 2010. 18(3): p. 132-8.

17. Hua, B.L. et al., Identification of seven novel mutations in the factor VIII gene in 18 unrelated Chinese patients with hemophilia A. *Chin Med J (Engl)*, 2010. 123(3): p. 305-10.
18. Aznar, J.A. et al., Haemophilia in Spain. *Haemophilia*, 2009. 15(3): p. 665-75.
19. den Uijl, I.E. et al., Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia*, 2009. 15(1): p. 83-90.
20. Iorio, A. et al., Italian Registry of Haemophilia and Allied Disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia*, 2008. 14(3): p. 444-53.
21. Chambost, H. et al., What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. *J Pediatr*, 2002. 141(4): p. 548-52.
22. Kuzmanovic, M. et al., Hemophilia in the newborn without family history--pattern of clinical presentation of three patients. *Vojnosanit Pregl*, 2010. 67(10): p. 861-3.
23. Ries, M., et al., Spontaneous subdural hematoma in a 18-day-old male newborn infant with severe hemophilia A. *Klin Padiatr*, 1998. 210(3): p. 120-4.
24. Traivaree, C. et al., Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period--the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia*, 2007. 13(5): p. 552-9.
25. Chambost, H., Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 2: p. 10-5.
26. ter Avest, P.C. et al., Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost*, 2008. 6(12): p. 2048-54.
27. Gouw, S.C. et al., Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2007. 5(7): p. 1383-90.
28. Kreuz, W. et al., Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost*, 2002. 28(3): p. 285-90.
29. Musso, R., Efficacy and safety of recombinant factor VIII products in patients with hemophilia A. *Drugs Today (Barc)*, 2008. 44(10): p. 735-50.
30. Chalmers, E.A. et al., Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2007. 13(2): p. 149-55.

31. Gringeri, A. et al., Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia*, 2006. 12(2): p. 128-32.
32. Iorio, A. et al., Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost*, 2010. 8(6): p. 1256-65.
33. Unuvar, A., Warriar, I. and Lusher, J.M., Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia*, 2000. 6(3): p. 150-7.
34. Gouw, S.C. et al., Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*, 2007. 109(11): p. 4693-7.
35. Ettingshausen, C.E. and Kreuz, W., Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia*, 2006. 12 Suppl 6: p. 102-6.
36. Wight, J., Paisley, S. and Knight, C., Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*, 2003. 9(4): p. 436-63.
37. Kempton, C.L. and White, G.C., 2nd, How we treat a hemophilia A patient with a factor VIII inhibitor. *Blood*, 2009. 113(1): p. 11-7.
38. Tellier, Z., Andre, M.H. and Polack, B., Management of haemophilia A-inhibitor patients: clinical and regulatory perspectives. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009. 37(2): p. 125-34.
39. Berntorp, E., Differential response to bypassing agents complicates treatment in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia*, 2009. 15(1): p. 3-10.
40. Barnett, B., Kruse-Jarres, R. and Leissingner, C.A., Current management of acquired factor VIII inhibitors. *Curr Opin Hematol*, 2008. 15(5): p. 451-5.
41. Collins, P. et al., Immunosuppression for acquired hemophilia A: Results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *Blood*, 2012.
42. Castaman, G., Desmopressin for the treatment of haemophilia. *Haemophilia*, 2008. 14 Suppl 1: p. 15-20.
43. Miesbach, W. et al., Clinical assessment of efficacy and safety of DDAVP. *Hamostaseologie*, 2010. 30 Suppl 1: p. S172-5.
44. Franchini, M., Zaffanello, M. and Lippi, G. , The use of desmopressin in mild hemophilia A. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010. 21(7): p. 615-9.

45. Huhn, B. et al., Desmopressin testing in children with von Willebrand syndrome in haemostaseologic centers of Saxonia, Saxonia-Anhalt and Thuringia. *Hamostaseologie*, 2009. 29 Suppl 1: p. S98-102.
46. Iorio, A. et al., Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(8): p. CD004449.
47. Takedani, H., Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia*, 2010. 16(5): p. 740-6.
48. Meeks, S.L. and Josephson, C.D., Should hemophilia treaters switch to albumin-free recombinant factor VIII concentrates. *Curr Opin Hematol*, 2006. 13(6): p. 457-61.
49. Salaj, P. et al., Effect of rFVIIa dose and time to treatment on patients with haemophilia and inhibitors: analysis of HemoRec registry data from the Czech Republic. *Haemophilia*, 2009. 15(3): p. 752-9.
50. Berntorp, E., Joint outcomes in patients with haemophilia: the importance of adherence to preventive regimens. *Haemophilia*, 2009. 15(6): p. 1219-27.
51. D, D.E.P.H. et al., Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia*, 2011. 17(2): p. 228-32.
52. Ljung, R., Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev*, 2009. 23(6): p. 267-74.
53. Roosendaal, G. et al., Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. *Haemophilia*, 2008. 14 Suppl 6: p. 4-10.
54. Haubold, K. et al., Inhibitor development after early high exposure and cerebral haemorrhage. Costs and factor demand for a successful immunotolerance induction therapy. *Hamostaseologie*, 2010. 30 Suppl 1: p. S115-8.
55. Daliri, A.A., H. Haghparast, and J. Mamikhani, Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia A in Iran. *Int J Technol Assess Health Care*, 2009. 25(4): p. 584-7.
56. Miners, A., Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia*, 2009. 15(4): p. 881-7.
57. Wong, T. and Recht, M., Current options and new developments in the treatment of haemophilia. *Drugs*, 2011. 71(3): p. 305-20.

58. Pipe, S., Visions in haemophilia care. *Thromb Res*, 2009. 124 Suppl 2: p. S2-5.
59. Montgomery, R.R. and Shi, Q., Alternative strategies for gene therapy of hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010. 2010: p. 197-202.
60. Petrus, I., Chuah, M. and VandenDriessche, T., Gene therapy strategies for hemophilia: benefits versus risks. *J Gene Med*, 2010. 12(10): p. 797-809.
61. Shapiro, A.D., A global view on prophylaxis: possibilities and consequences. *Haemophilia*, 2003. 9 Suppl 1: p. 10-7; discussion 18.
62. Kurnik, K. et al., New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*, 2010. 16(2): p. 256-62.
63. Miesbach, W., Krekeler, S. and Alesci, S., Treatment of haemophilia in the elderly. *Hamostaseologie*, 2009. 29 Suppl 1: p. S29-31.
64. Hayashi, T. et al., Two cases of acquired hemophilia A in elderly patients. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 2010. 47(4): p. 329-33.
65. Constantine, S., Buckley, J. and Heysen, J., Imaging of the haemorrhagic complications of the haemophilias. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2009. 53(1): p. 13-21.
66. Ghosh, K. et al., Intracranial haemorrhage in severe haemophilia: prevalence and outcome in a developing country. *Haemophilia*, 2005. 11(5): p. 459-62.
67. Witmer, C. et al., Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br J Haematol*, 2011. 152(2): p. 211-6.
68. Revel-Vilk, S. et al., Effect of intracranial bleeds on the health and quality of life of boys with hemophilia. *J Pediatr*, 2004. 144(4): p. 490-5.
69. Ling, M. et al., High incidence of ankle arthropathy in mild and moderate haemophilia A. *Thromb Haemost*, 2011. 105(2): p. 261-8.
70. Rossbach, H.C., Review of antihemophilic factor injection for the routine prophylaxis of bleeding episodes and risk of joint damage in severe hemophilia A. *Vasc Health Risk Manag*, 2010. 6: p. 59-68.
71. Gringeri, A. et al., A Randomized Clinical Trial of Prophylaxis in Children with Hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*, 2011.
72. Gouw, S.C. et al., Influence of the type of F8 gene mutation on inhibitor development in a single centre cohort of severe haemophilia A patients. *Haemophilia*, 2011. 17(2): p. 275-281.

73. Coppola, A. et al., Factor VIII gene (F8) mutations as predictors of outcome in immune tolerance induction of hemophilia A patients with high-responding inhibitors. *J Thromb Haemost*, 2009. 7(11): p. 1809-15.
74. Fidanci, I.D. et al., Factor 8 (F8) gene mutation profile of Turkish hemophilia A patients with inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2008. 19(5): p. 383-8.
75. Albanez, S. et al., Identification of factor VIII gene mutations in patients with severe haemophilia A in Venezuela: identification of seven novel mutations. *Haemophilia*, 2011. 17(5): p. e913-8.
76. Nair, P.S. et al., Molecular pathology of haemophilia A in Indian patients: identification of 11 novel mutations. *Clin Chim Acta*, 2010. 411(23-24): p. 2004-8.
77. Margaglione, M. et al., The Italian AICE-Genetics hemophilia A database: results and correlation with clinical phenotype. *Haematologica*, 2008. 93(5): p. 722-8.
78. Bergman, G.E., Progress in the treatment of bleeding disorders. *Thromb Res*, 2011. 127 Suppl 1: p. S3-5.
79. Koiter, J. et al., Participation and risk-taking behaviour in sports in children with haemophilia. *Haemophilia*, 2009. 15(3): p. 686-94.
80. Wintz, L. et al., Patient resources in the therapeutic education of haemophiliacs in France: their skills and roles as defined by consensus of a working group. *Haemophilia*, 2010. 16(3): p. 447-54.

7 Anhang

7.1 Tabelle: Patienten mit positiver Familienanamnese in Bezug auf den Zeitpunkt der Erstdiagnose

Pat	Schweregrad	Alter bei Diagnose	positive Familienanamnese
1	schwer	0 J, 8 Mo	negativ
2	schwer	0 J, 11 Mo	negativ
3	schwer	5 J	positiv: Bruder
4	schwer	1 J	positiv: Bruder
5	mild	5 J	negativ
6	schwer	0 J, 8 Mo	positiv: Bruder
7	mittelschwer	0 J, 8 Mo	positiv: Bruder
8	schwer	nach Geburt	negativ
9	schwer	0 J, 8 Mo	negativ
10	schwer	0 Ja, 1 Mo	positiv: Bruder
11	schwer	13 J, 11 Mo	negativ
12	mild	8 J, 11 Mo	positiv: Mutter + Schwester
13	mild	nach Geburt	positiv: 2 Brüder + Großvater *
14	mild	7 J, 4 Mo	positiv: 2 Brüder
15	mittelschwer	1 J, 3 Mo	positiv: Onkel
16	schwer	nach Geburt	positiv: Bruder
17	schwer	0 J, 9 Mo	positiv: Großvater
18	schwer	nach Geburt	positiv: Onkel
19	mittelschwer	3 J, 6 Mo	negativ
20	schwer	0 J, 8 Mo	negativ
21	mild	5 J	negativ
22	schwer	3 J, 9 Mo	positiv: Onkel
23	mild	1 J, 2 Mo	negativ
24	sub	2 J, 9 Mo	positiv: Schwester
25	mild	3 J, 4 Mo	positiv: Mutter
26	mild	3 J, 1 Mo	positiv: Großvater
27	schwer	1 J	positiv: Schwester
28	sub	7 J, 10 Mo	negativ
29	schwer	1 J	pos: Mutter, Bruder, Großvater
30	mild	3 J	negativ
31	mittelschwer	nach Geburt	positiv: Großvater
32	schwer	1 J, 10 Mo	negativ
33	schwer	0 J, 9 Mo	negativ
34	schwer	nach Geburt	negativ
35	mild	0 J, 3 Mo	negativ
36	sub	1 J	negativ
37	mild	4 J, 8 Mo	positiv: Onkel
38	mittelschwer	1 J, 11 Mo	positiv: Bruder
39	schwer	0 J, 6 Mo	negativ
40	mittelschwer	0 J, 1 Mo	positiv: Bruder
41	schwer	nach Geburt	positiv: Bruder
42	schwer	0 J, 3 Mo	negativ
43	mild	6 J, 7 Mo	positiv: Cousin der Mutter
44	mild	1 J, 1 Mo	positiv: Urgroßvater
45	mild	5 J, 11 Mo	negativ
46	mild	3 J, 10 Mo	negativ
47	mild	10 J	positiv: Großvater
48	schwer	0 J, 3 Mo	positiv: Bruder + Großvater
49	sub	5 J, 1 Mo	negativ
50	mild	nach Geburt	positiv: 2 Brüder
51	mild	2 J, 2 Mo	negativ
52	schwer	0 J, 7 Mo	negativ
53	schwer	nach Geburt	positiv: Großvater
54	mild	0 J, 4 Mo	positiv: Großvater
55	mild	3 J, 4 Mo	negativ
56	mild	2 J	pos: Großvater + Urgroßonkel
57	sub	3 J	negativ
58	mittelschwer	keine Angaben	keine Angaben
59	schwer	keine Angaben	positiv: Bruder

*: positive Angaben außerhalb des engen Familienkreises immer bezogen auf Verwandte mütterlicherseits

7.2 BE-Werte der Hemmkörperpatienten im zeitlichen Verlauf

Patient 1	BE-Werte	Patient 2	BE-Werte
26.06.2006	12,36	27.03.2008	1,4
29.06.2006	31,04	31.03.2008	1,3
03.07.2006	75	09.04.2008	1,3
07.07.2006	140	16.04.2008	1,9
17.07.2006	122	07.05.2008	5,15
10.08.2006	130	27.05.2008	7
24.08.2006	200	05.06.2008	7,05
28.08.2006	202	09.06.2008	9,3
05.09.2006	195	23.06.2008	4
21.09.2006	348	01.07.2008	9
27.09.2006	348	11.07.2008	8
30.10.2006	1638	21.07.2008	2,8
23.01.2007	360	11.08.2008	2,1
15.03.2007	280	18.08.2008	3
01.02.2008	2	29.08.2008	2,2

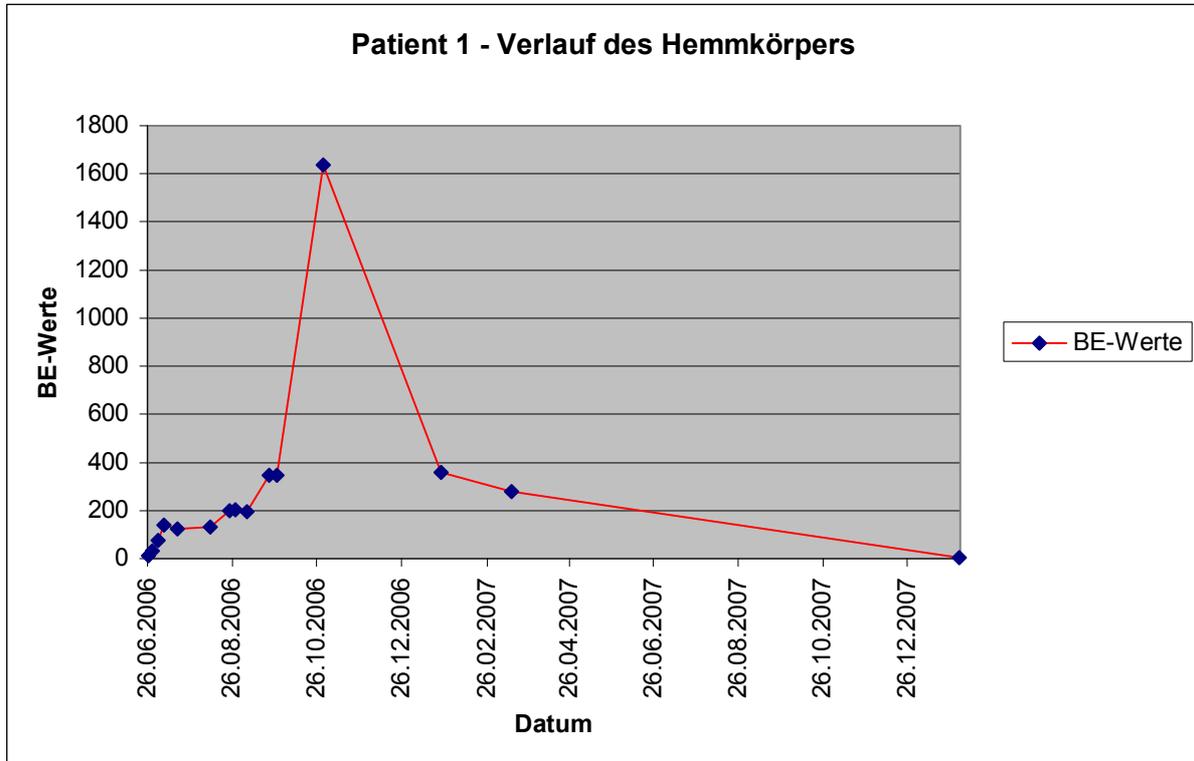
Patient 3	BE-Werte	Patient 4	BE-Werte
20.05.1997	11,2	02.02.1995	1,3
01.07.1997	35,8	09.07.1996	1,18
10.07.1997	6,4	29.07.1997	2,26
01.08.1997	5	01.08.1997	0
01.01.1999	1		
31.08.2000	0,72		

Patient 5	BE-Werte	Patient 6	BE-Werte
07.08.2001	0,72	15.07.1996	46
14.08.2001	0	24.07.1996	28,8
		25.07.1996	12,8
		02.08.1996	0

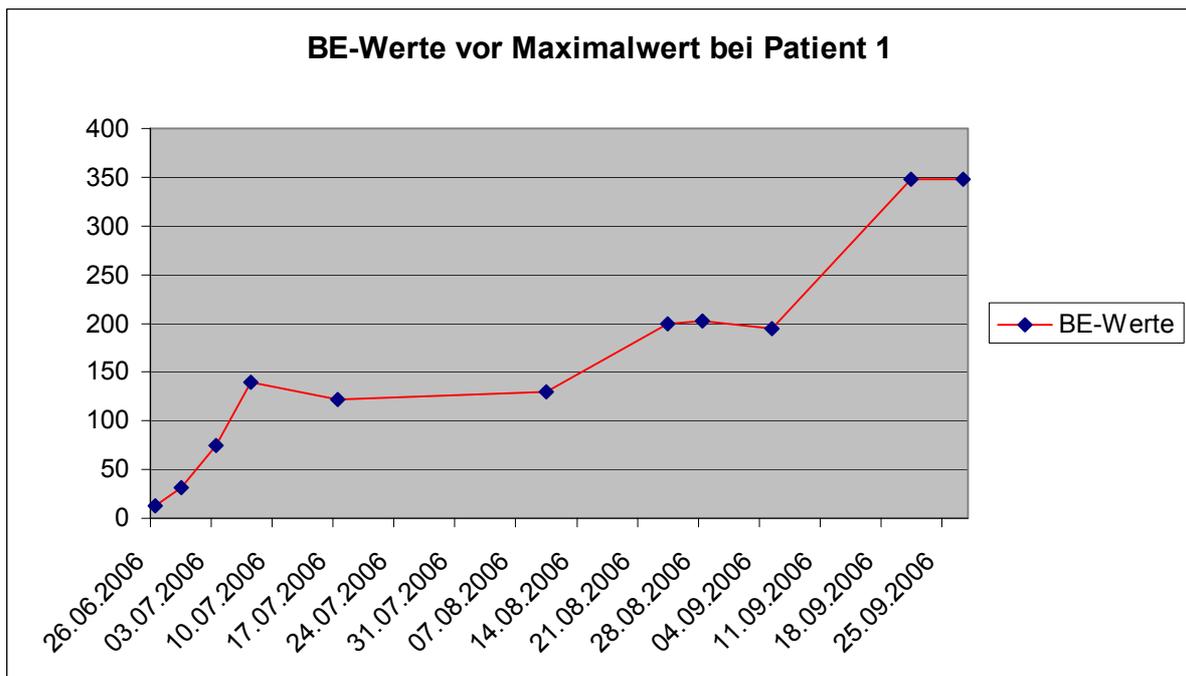
Patient 7	BE-Werte	Patient 8	BE-Werte
08.08.2001	0,42	03.07.2000	0,84
09.08.2001	0	11.07.2000	0,9
		12.07.2000	0,76
		26.07.2000	0

Patient 9	BE-Werte	Patient 10	BE-Werte
19.01.2001	0,53	25.10.1994	2
22.01.2001	0	08.11.1994	7,04
21.03.2001	0,68	21.11.1994	3,04
		25.11.1994	3,4
		02.12.1994	5,1
		27.01.1995	1,5
		31.07.1996	1,6
		23.08.1996	1,75

7.3 Zeitlicher Verlauf des Hemmkörperwertes bei Patient 1



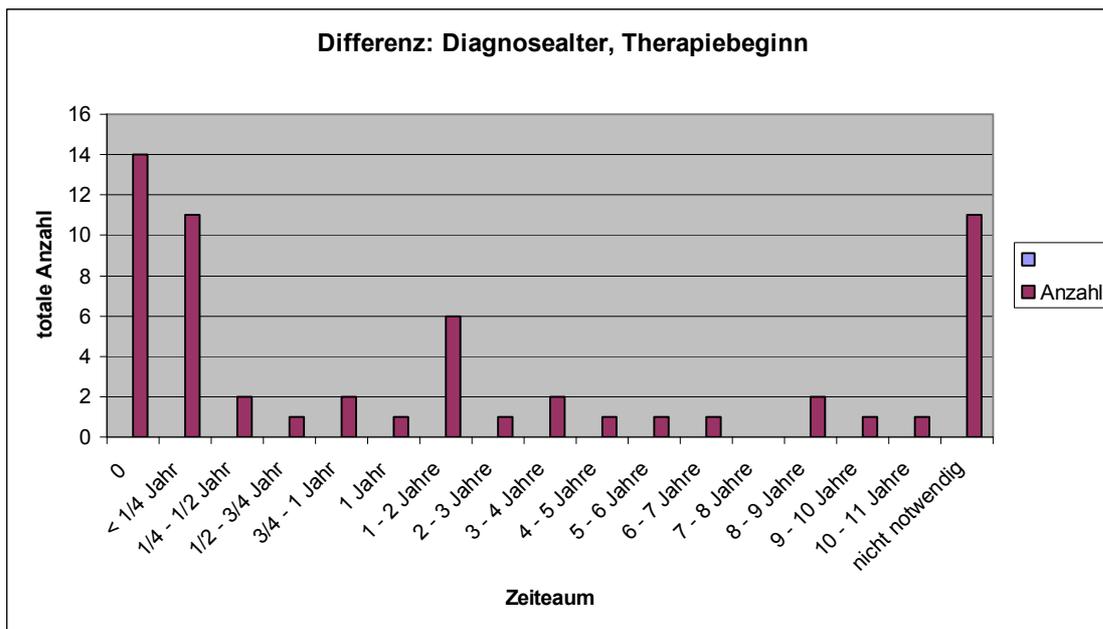
7.4 Entwicklung des Hemmkörpers bei Patient 1 vor Auftreten des Maximalwertes



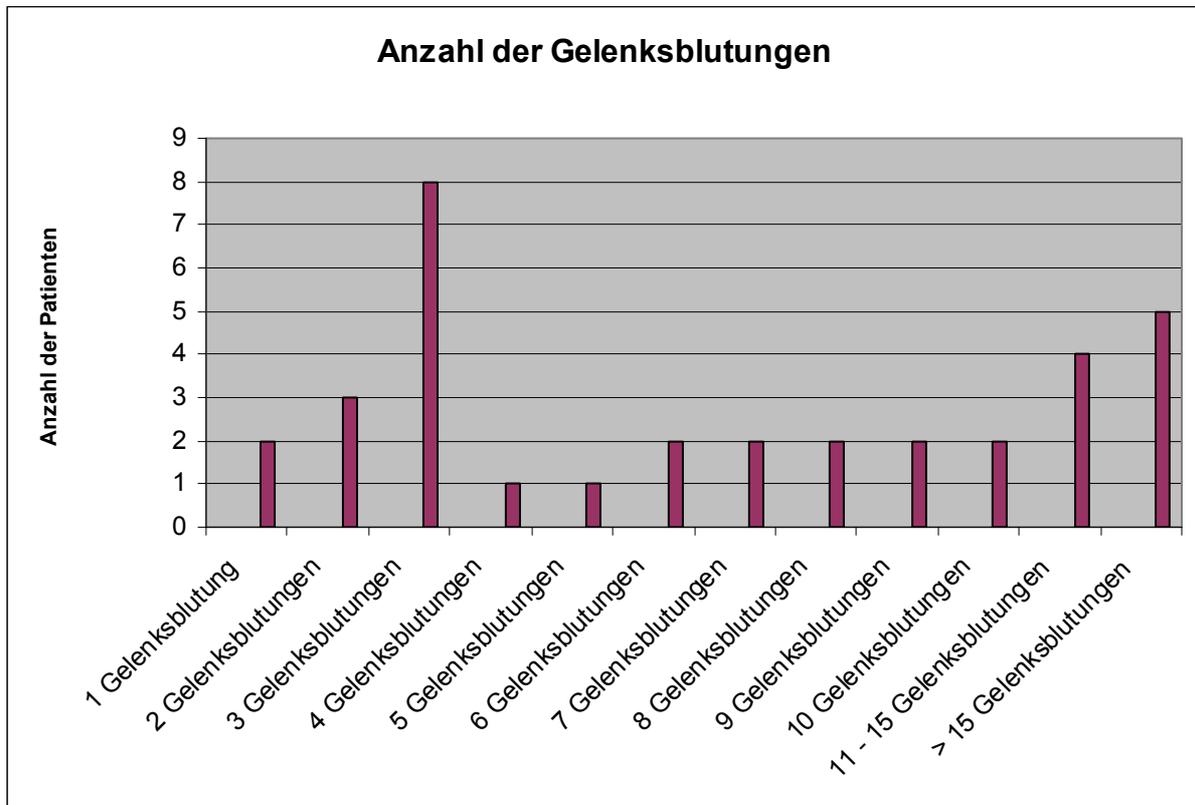
7.5 Komplikationen vor Hemmkörpernachweis

	Blutungskomplikationen vor Hemmkörperereignis
Patient 1	multiple Hämatome, Blutungen im Mund, Blutung rechte Wange, Blutung nach Port-Implantation
Patient 2	Blutung linker Zeigefinger, Hämatom linkes Bein, rezidivierende Hämatome
Patient 3	multiple Hämatome am gesamten Körper
Patient 4	immer wieder Hämatome am gesamten Körper
Patient 5	Nachblutungen nach einer Leistenhernien-Operation, Blutung im rechten Oberschenkel, Blutung in der linken Hüfte, multiple Hämatome, Blutung im linken Schultergelenk und rechten Ellenbogen
Patient 6	diverse Hämatome, Blutung im linken Knie
Patient 7	Hämatom nach Schädelprellung, Blutung im rechten Sprunggelenk, rezidivierende Blutungen im linken Ellenbogen, rechten Knie und in der rechten Großzehe
Patient 8	Thoraxhämatom, Prellung im linken Sprunggelenk, Blutung im rechten Sprunggelenk
Patient 9	Blutung in der rechten Hand, Blutungen im rechten Knie und im rechten Oberschenkel
Patient 10	Blutung im Lippenbändchen, Platzwunde am Schädel, Blutung im linken Knie, multiple Hämatome, Blutungen im rechten Knie, rechten Sprunggelenk und 2 x im linken Sprunggelenk, rezidivierende Einblutungen im linken Oberschenkel

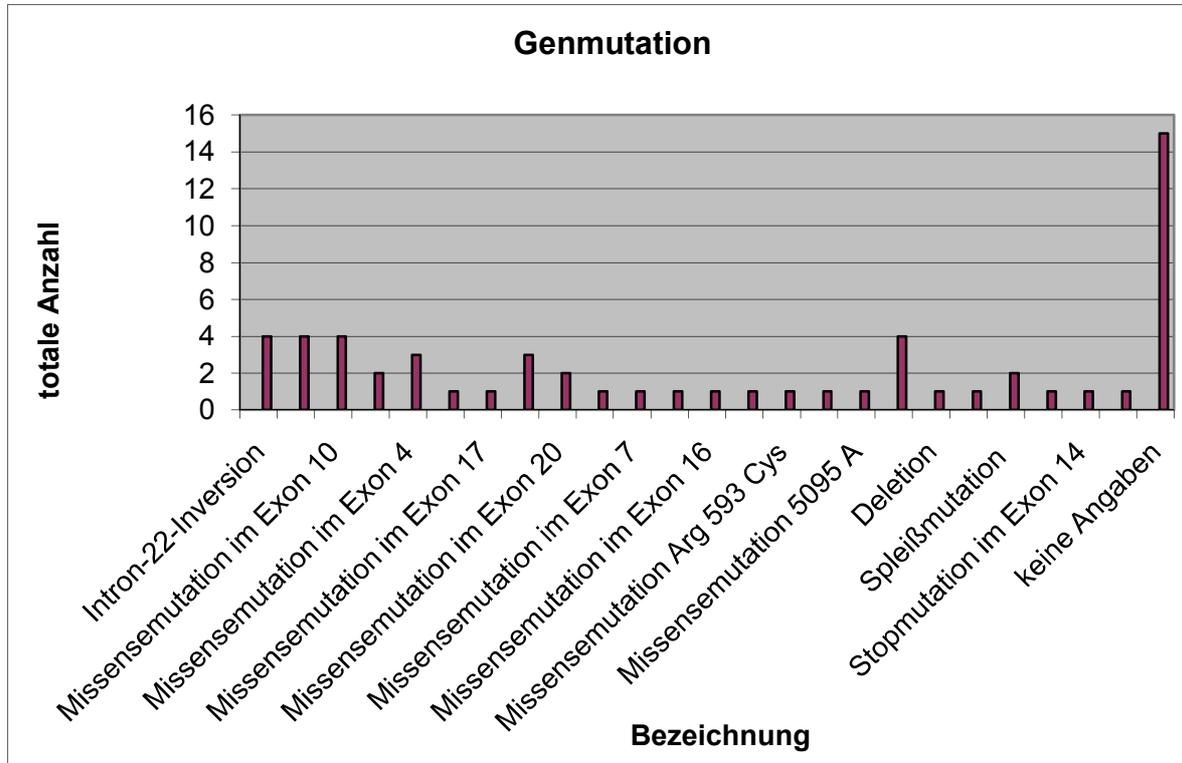
7.6 Zeitliche Differenz zwischen Diagnosezeitpunkt und erstmaliger Faktorensubstitution



7.7 Verteilung der Gelenkseinblutungen bei den 34 Patienten



7.8 Genmutationen im Detail



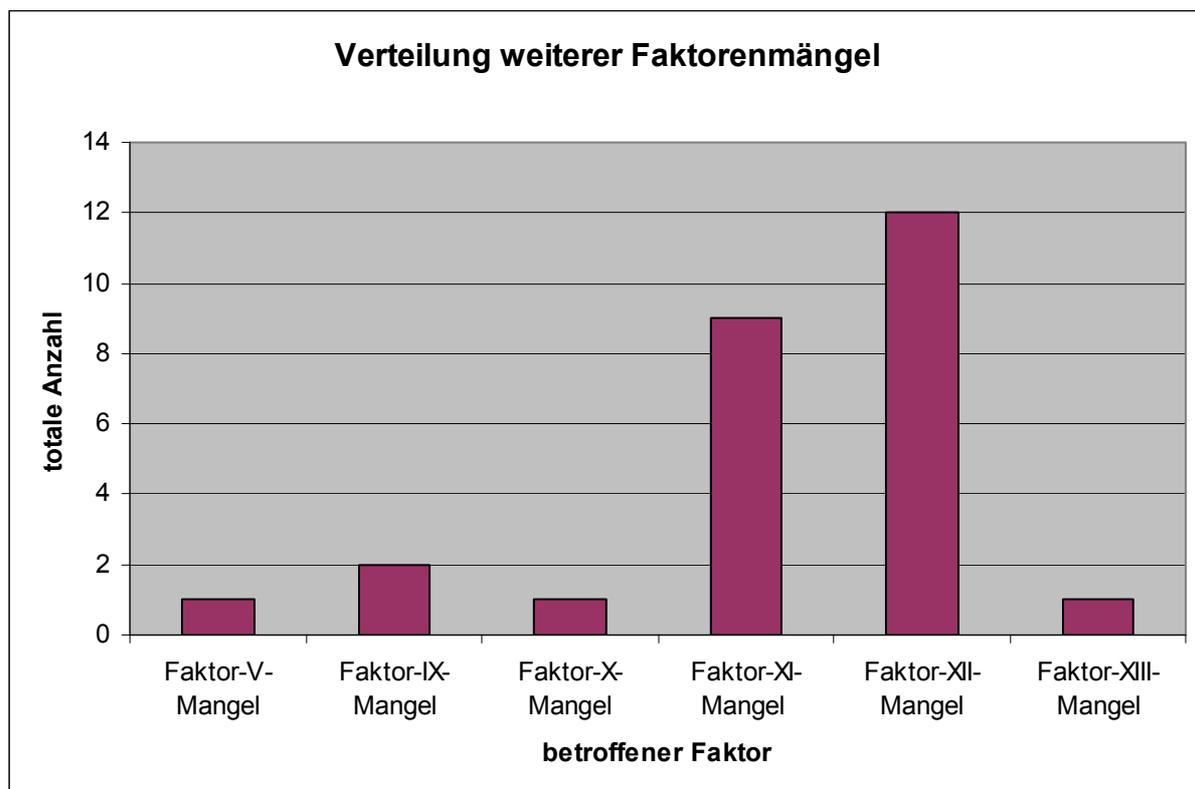
7.9 Genmutation bei den Hemmkörperpatienten

Patient	Mutation
1	Intron-22-Inversion
2	Intron-22-Inversion
3	Missensemutation Gly(GGT) 494 Ser(AGT) im Exon 10
4	keine Angaben
5	keine Angaben
6	distale Intron-22-Inversion
7	Missensemutation Gly(GGT) 494 Ser(AGT) im Exon 10
8	kein genaues Ergebnis; Verdacht auf eine große Deletion
9	distale Intron-22-Inversion
10	Missensemutation Asn(AAT) 467 Thr(ACT) im Exon 10

7.10 Weitere, von einer Hämophilie A betroffene, Familienmitglieder

Summe Patienten	59
Patienten mit betroffenen Familienmitglieder	
keine Angaben	1
nicht betroffen	26
betroffen	32
davon 1 Verwandter	20
davon 2 Verwandte	10
davon 3 Verwandte	2
behandelt	
nicht behandelt, falls betroffen	2
keine Angabe, ob behandelt	26
Summe betroffener Verwandter insg.	46

7.11 Zusätzlich erniedrigte Faktoren bei den Hämophilie-A-Patienten



7.12 4-Felder-Tafel: Hemmkörperisiko im Bezug auf die Therapieform

	insgesamt	Hemmkörper	kein Hemmkörper	positiv
On-Demand-Therapie	47	7	40	14,89%
Dauertherapie	31	3	28	9,67%

7.13 Übersicht: Risikofaktoren der Hemmkörperpatienten

	Hämophilie	Therapie vor HK	Anzahl Subst.	Therapiezeit vor HK	verwendete Präparate	Genetik	Ereignis
Pat. 1	schwer	on demand	8	1 Monat, 3 Wochen	Kogenate	Intron-22-Inversion	Hämatome
Pat. 2	schwer	on demand	26 *	4 Monate, 1 Woche	Haemate, ReFacto	Intron-22-Inversion	* aufgrund einer OP; Port-Impl.
Pat. 3	schwer	on demand	31 **	2 Monate, 1 Woche	Helixate	Missensemutation	** aufgrund US-Fraktur; Port-Impl.
Pat. 4	schwer	on demand	17	3 Jahre, 2 Monate	Beriate	keine Angaben	multiple Hämatome
Pat. 5	mild	on demand	29 ***	4 Jahre, 5 Monate	Helixate, Rekombinate	keine Angaben	*** aufgrund OP und rez. Blutungen
Pat. 6	mittel	on demand	7	1 Monat, 1 Woche	Kogenate	Intron-22-Inversion	Hämatome; Port-Impl.; Gelenksblutung
Pat. 7	schwer	Dauertherapie	161 ****	3 Jahre, 11 Monate	Helixate, ReFacto	Missensemutation	**** aufgrund rez. Blutungen
Pat. 8	schwer	Dauertherapie	42	1 Jahr, 6 Monate	Haemate, Helixate, Kogenate	V.a. Deletion	multiple Hämatome; Gelenksblutung
Pat. 9	schwer	on demand	21 *****	3 Wochen, 5 Tage	ReFacto	Intron-22-Inversion	***** aufgrund rez. Blutungen; Port-Impl.
Pat. 10	schwer	Dauertherapie	65	5 Jahre, 9 Monate	Haemate, Beriate	Missensemutation	rez. Blutungen

8 Lebenslauf

Name: Michael Fuß
Geburtsdatum: 08.10.1984
Geburtsort: Köln
Anschrift: Herderstraße 9
50189 Elsdorf

Schulbildung:
1991 – 1995 Katholische Grundschule Elsdorf
1995 – 2004 Silverberg-Gymnasium Bedburg

Zivildienst:
2004 – 2005 St. Hubertus-Stift Krankenhaus in
Bedburg

Hochschulausbildung:
2005 – 2011 Medizinstudium an der
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
04.09.2007 Bestehen des ersten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung
30.11.2011 Bestehen des zweiten Abschnitts der
Ärztlichen Prüfung

Ärztliche Tätigkeit:
seit April 2012 St. Marien-Hospital Köln

Köln, im Juni
2013

9 Danksagung

Ich möchte allen, die am Zustandekommen und Gelingen dieser Arbeit beteiligt waren, meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn PD Dr. med. Laws danke ich für die Vergabe der Promotionsarbeit und die Bereitstellung des Themas.

Ganz besonders möchte ich mich zudem bei Herrn Laws für die unmittelbare Betreuung dieser Arbeit bedanken. Trotz intensiver klinischer Einbindung stand er mir zu jederzeit bei Fragen mit seiner fachkundigen Betreuung zur Verfügung und leistete mir mit vielen Fachdiskussionen Hilfestellung.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner gesamten Familie bedanken, die mir nicht nur während des Studiums und bei der Fertigstellung dieser Arbeit Unterstützung leistete, sondern mir auch während meines gesamten bisherigen Lebens bedingungslos und fürsorglich zur Seite stand.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

26.06.2013, Michael Fuß