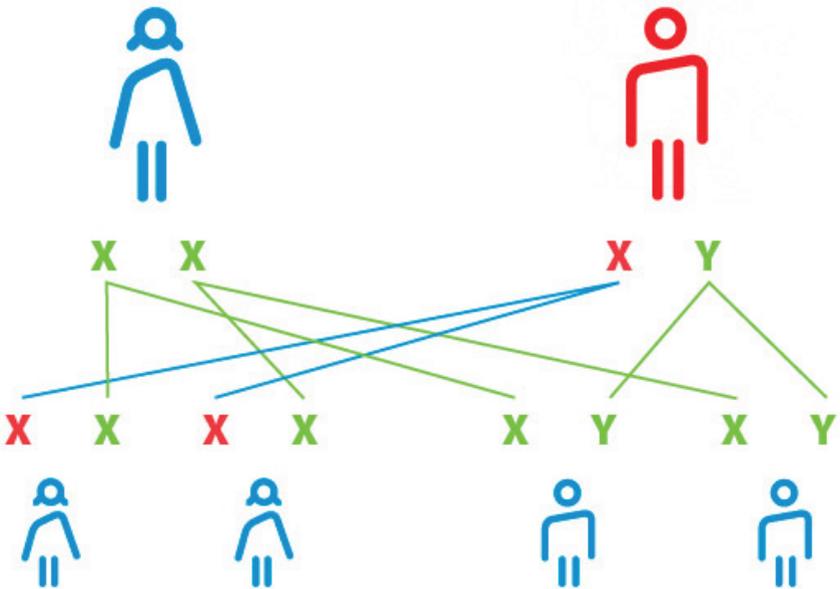
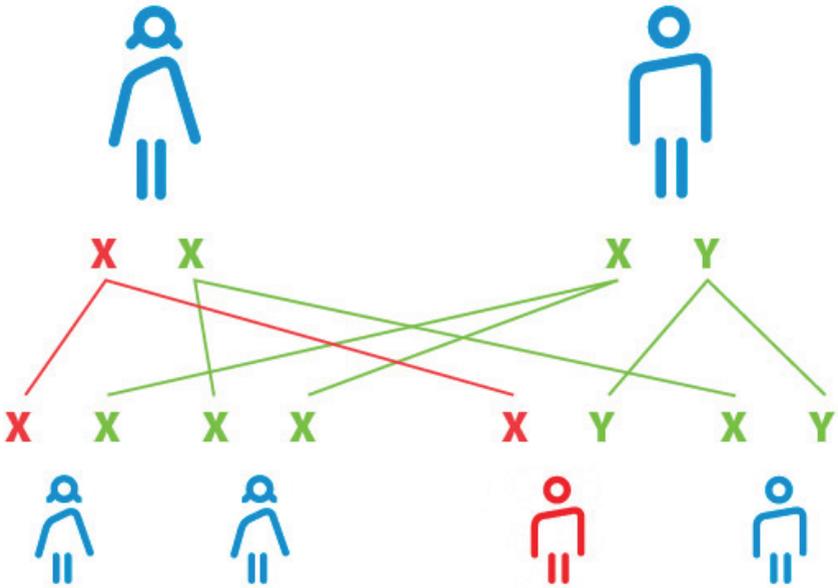


Hämophilie



Inhaltsverzeichnis

Einleitung	5
1 Definition der Hämophilie	6
2 Grundlagen der Blutgerinnung	6
3 Krankheitsbild	9
3.1 Hämophilieformen	9
3.2 Häufigkeit des Vorkommens	10
3.3 Schweregrade	10
3.4 Vererbung	12
3.5 Blutungsorte und Blutungshäufigkeit	13
3.6 Hämophile Gelenkblutung	15
3.6.1 Akute hämophile Gelenkblutung	16
3.6.2 Chronische hämophile Gelenkblutung (Arthropathie)	17
3.7 Krankheitsverlauf	18
3.8 Lebenserwartung	24
3.9 Konduktorinnen	25
4 Diagnostik der Hämophilien	26
4.1 Präanalytische Phase	26
4.2 Messung der Gerinnungsaktivität	26
4.3 Genetische Untersuchungen	27
5 Behandlung	28
5.1 Substitutionstherapie	28
5.1.1 Zusammensetzung und Herstellung der Faktorkonzentrate	29
5.1.2 Standardisierung und Dosierung der Faktorkonzentrate	30
5.1.3 Heimselbstbehandlung	31
5.1.4 Operative Eingriffe	33
5.1.5 Vorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe)	34

5.1.6 Unerwünschte Wirkungen der Substitutionstherapien	37
5.1.6.1 Akute unerwünschte Wirkungen	37
5.1.6.2 Langfristige unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	37
5.1.7 Dokumentation der Substitutionstherapie	40
5.2 Zusatztherapien	41
5.2.1 Desmopressin (DDAVP)-Therapie bei Hämophilie A und von-Willebrand-Syndrom	41
5.2.2 Antifibrinolytika	42
5.2.3 Lokale Maßnahmen	42
5.2.4 Transplantation und Gentherapien	42
5.2.5 Physikalische Therapiemöglichkeiten	43
5.2.6 Schmerzstillende Mittel (Analgetika)	43
6 Psychosoziale Situation	46
7 Beratung und Begleitung von Patienten und Angehörigen	47
8 Hämophilie-Behandlungszentren	49
9 Fortbildungsmöglichkeiten durch wissenschaftliche Veranstaltungen	50
10 Die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG)	51
10.1 Aufgaben, Leistungen	51
10.2 Organisation	51
10.3 Information und Öffentlichkeitsarbeit	52
10.4 Mitgliedschaften	53
10.5 Adressen	54

11 Geschichte der Hämophilie	55
11.1 Unbehandelte Hämophilie	55
11.2 Entwicklung der Substitutionstherapie	59
11.3 Entwicklung der „behandelten Hämophilie“	60
11.4 Schwerwiegende Nebenwirkungen in der Substitutionstherapie	62
11.4.1 Behandlung der Hemmkörper-Hämophilie	62
11.4.2 Infektionen durch Blutprodukte: HIV-Infektion (Human immundeficiency virus) und Hepatitiden	63
11.5 Virusinaktivierung der Faktorkonzentrate	65
12 Ausblick	67
Literaturverzeichnis	68
Abbildungsverzeichnis	70
Wichtige Internetverbindungen (Links)	71
Glossar	72
Impressum	79

Einleitung

Hämophilie, auch als „Bluterkrankheit“ bekannt, ist eine angeborene und vererbare Störung der Blutgerinnung. Sie entsteht durch einen genetischen Defekt, der zur Verminderung bestimmter Eiweiße im Blut führt (Faktor VIII oder Faktor IX), die für die Blutstillung erforderlich sind. Seit die Hämophilie bekannt ist, seit über zweitausend Jahren, ist sie dieselbe Krankheit geblieben, nur ihr äußeres Erscheinungsbild hat sich gewandelt. Dass es sich zum Positiven verändert hat und noch laufend weiterhin verändert, ist der Entwicklung der therapeutischen Möglichkeiten der letzten Jahrzehnte zu verdanken. Diese Entwicklung ist noch immer nicht abgeschlossen. Weiterhin forschen Wissenschaftler weltweit an der Verbesserung der Medikamente und suchen gentechnische Ansätze, um die Erkrankung letztlich zu heilen.

Bis Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts betrug die durchschnittliche Lebenserwartung Hämophiler weniger als 20 Jahre. Mittlerweile jedoch ist die Hämophilie durch moderne Therapiemöglichkeiten zumindest in den westlichen Industrienationen sehr gut beherrschbar geworden, womit für die Betroffenen eine hohe Lebensqualität erreicht wird. Man kann davon ausgehen, dass ein medizinisch optimal versorgtes hämophiles Kind heute eine der Normalbevölkerung annähernd entsprechende Lebenserwartung hat. Aufgrund der Seltenheit der Hämophilie und ihrer vielfältigen Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen bedarf es allerdings einer guten Zusammenarbeit zwischen Patienten, Angehörigen und den ärztlichen Hämophilieexperten in sogenannten *Hämophiliezentren*. Wichtig ist auch die Akzeptanz der Erkrankung durch den Patienten und seine Umgebung.

Da sich durch den Fortschritt im Laufe der Jahre wesentliche Veränderungen in der Hämophilietherapie ergeben haben, ist eine Neuauflage dieser zuletzt 1993 erschienenen Broschüre erforderlich geworden. Einzelne Abschnitte zu den Grundlagen der Erkrankung wurden aus der vorherigen Auflage von Herrn Dr. med. Anatol Kurme und Herrn Studienprofessor Maximilian H. Maurer übernommen. Für die großzügige Überlassung danken wir beiden Autoren herzlich.

1 Definition der Hämophilie

Die Hämophilie, im Volksmund auch „Bluterkrankheit“ genannt, ist eine angeborene vererbte Störung der Blutstillung, die in der Mehrzahl der Fälle durch einen Mangel des Gerinnungsfaktors VIII bedingt ist (sogenannte „Hämophilie A“). In nur ca. 20% aller Fälle liegt ein Mangel des Gerinnungsfaktors IX vor (sogenannte „Hämophilie B“). Ursächlich sind unterschiedliche Mutationen im Faktor VIII- bzw. Faktor IX-Gen, die auf dem weiblichen Geschlechtschromosom, dem X-Chromosom, lokalisiert sind. Die Erkrankten werden als „Bluter“ oder korrekter als „Hämophile“ bezeichnet. Sie müssen während ihrer gesamten Lebenszeit mit dem plötzlichen Auftreten von Blutungen rechnen, die unbehandelt lebensbedrohlich sein oder mit schweren irreversiblen Schädigungen und Behinderungen einhergehen können.

Aufgrund der X-chromosomalen Vererbung erkranken in der Regel nur die Männer, während Frauen das Blutungsleiden auf einem ihrer beiden X-Chromosomen übertragen (sogenannte „Konduktorinnen“) (s. Abb. 2 auf Seite 12 und 13). Bisher ging man davon aus, dass Konduktorinnen gesund sind und kein erhöhtes Blutungsrisiko aufweisen. Neuere Untersuchungen zeigen jedoch, dass auch Konduktorinnen, ähnlich wie Patienten mit milder Hämophilie, vor allem im Rahmen von Operationen und Verletzungen eine nicht unerhebliche Blutungsneigung aufweisen können. Darüber hinaus werden häufig verstärkte Regelblutungen und Blutungsprobleme bei Geburten beobachtet.

2 Grundlagen der Blutgerinnung

Um die Bedeutung der Hämophilie für einen Menschen besser verstehen zu können, wird hier ein Überblick über die wichtigsten Mechanismen der Gerinnungsbildung gegeben, die zur normalen Blutstillung an dem betroffenen Ort, das heißt der Verletzung, führen. Normalerweise sind zur Aufrechterhaltung einer ungehinderten Blutströmung gegenteilige Mechanismen am Werk, die für ein intaktes Gefäßsystem, das stete Flüssigbleiben des Blutes und die Verhütung von unerwünschten Gerinnseln sorgen müssen.

Die Auswirkungen einer unzureichenden Blutstillung zeigt z.B. Abb. 1. Sowohl die Hautblutungen an den Beinen eines kleinen Jungen als auch die Blutung am Arm des anderen Jungen nach Festhalten sind in ihrer Kombination von Anzahl und Form auffällig und lassen ein Blutungsleiden vermuten.



Abb. 1: Abnorme Hautblutungen bei Kleinkindern

Die Blutstillung erfolgt im ersten Schritt durch Anhaftung der im Blut befindlichen *Blutplättchen* (Thrombozyten) an der Wundoberfläche. Blutplättchen sind die dritte Zellart im Blut außer den roten (*Erythrozyten*) und weißen Blutkörperchen (*Leukozyten*). An der Oberfläche der Blutplättchen und an den Oberflächen der Wunde bildet sich sodann ein festes Eiweiß, das netzförmige *Fibrin*, das die Wundflächen verklebt. Schließlich haben junge Gewebszellen die Wundfläche endgültig abgedeckt. Blutgerinnung und Wundheilung sind daher eng miteinander verbunden.

Das gebildete Fibrin wird dann zu einem späteren Zeitpunkt wieder aufgelöst. Diesen Prozess bezeichnet man als *Fibrinolyse*. Eine verzögerte Fibrinbildung wie bei der Hämophilie bewirkt zusätzlich eine verstärkte und vorzeitige Auflösung des Gerinnsels, womit die Blutungsbereitschaft zusätzlich erhöht wird.

Von daher ist es verständlich, dass die Hämophilie mit ihren brüchigen Wundverschlüssen mit abnormen Blutungen und Wundheilungsstörungen

einhergeht. Auch treten Nachblutungen oft erst nach einem sogenannten „blutungsfreien Intervall“ von Stunden bis Tagen auf.

Aufgabe und Ziel der Blutgerinnung ist zunächst die Bildung des oben beschriebenen Fibrins, möglichst rasch und nur dort, wo es benötigt wird. Diese Fibrinbildung erfolgt durch eine Reaktionskette mit ansteigenden Konzentrationen bestimmter Bluteiweiße, sogenannter *Gerinnungsfaktoren*, die mit römischen Zahlen gekennzeichnet sind (zum Beispiel Faktor VIII oder Faktor IX). Am Ende dieser „Gerinnungskaskade“ hat sich das zentrale Enzym *Thrombin* gebildet. Thrombin spaltet dann das Fibrin aus seiner im Blut vorhandenen, wasserlöslichen Vorstufe *Fibrinogen* ab, die sich daraufhin in das feste Fibrin verwandelt. Das Zusammenspiel zwischen dem strömenden Blut und den Gefäßwänden ist sehr komplex (detaillierte Übersichtsliteratur s. Barthels u. Mitarb. 2012 [2], Pötzsch u. Madlener 2010 [16]).

3 Krankheitsbild

3.1 Hämophilieformen

Die eindeutige Unterscheidung der zwei Hämophilieformen in Hämophilie A und Hämophilie B ist für die Betroffenen lebenswichtig, da die Krankheitsbilder und ihre Verläufe zwar sehr ähnlich sind, die blutstillende Behandlung der einen Form jedoch nicht auf die andere übertragen werden kann.

Die Blutstillung wird durch die Gabe eines Medikamentes erreicht, das den dem Patienten fehlenden Faktor enthält. Solche Medikamente werden *Gerinnungspräparate* oder *Faktorkonzentrate* genannt. Die Gabe dieser Präparate wird als *Substitution* (das heißt Ersatz des fehlenden Faktors) bezeichnet und erfolgt intravenös (das heißt in eine Vene). Bei der Hämophilie A liegt ein Mangel an Gerinnungsfaktor VIII vor, die Patienten erhalten daher ein sogenanntes Faktor VIII-Konzentrat. Bei der Hämophilie B wird zur Blutstillung ein Faktor IX-Konzentrat eingesetzt, da sich der Faktor IX biochemisch grundlegend vom Faktor VIII unterscheidet.

Neben den klassischen Bluterkrankheiten, den Hämophilien A und B, gibt es noch eine Vielfalt anderer angeborener Defekte der Blutstillung, sei es durch Verminderung eines anderen Gerinnungsfaktors oder durch einen Defekt oder Mangel der gleichfalls bei der Blutstillung beteiligten *Blutplättchen*. Diese anderen Defekte sind extrem selten. Eine Ausnahme bildet das sogenannte *von-Willebrand-Syndrom*, das häufiger als eine klassische Hämophilie auftritt. Diese Erkrankung kommt jedoch in der Mehrzahl der Fälle in einer leichteren Form vor (s. Schneppenheim 2008 [22]).

Jede dieser Krankheiten kann mit schweren Blutungskomplikationen einhergehen und muss individuell von einem Gerinnungsspezialisten (*Hämostaseologen*) behandelt werden.

3.2 Häufigkeit des Vorkommens

Die schwere Hämophilie A kommt mit einer Häufigkeit von 1:5000 der männlichen Neugeborenen vor und ist etwa fünf- bis sechsmal häufiger als die Hämophilie B (1:25.000 bis 1:30.000). Es wird davon ausgegangen, dass in Deutschland etwa 6000 Hämophilie-Patienten leben, von denen etwa die Hälfte an der schweren Form leiden. Genauere Daten erhofft man sich vom Deutschen Hämophileregister (DHR), das 2010 eingerichtet wurde. Das Register wurde unter Mitbeteiligung der Patientenorganisationen entwickelt und ist am Paul-Ehrlich-Institut in Langen (siehe Seite 40) angesiedelt. Hier sollen zukünftig alle Hämophiliepatienten pseudonymisiert erfasst werden, um genauere Erkenntnisse über die seltene Erkrankung zu erhalten und Therapien zu optimieren.

3.3 Schweregrade

Es gibt, genetisch festgelegt, unterschiedliche Schweregrade der Hämophilie, charakterisiert durch das Ausmaß der Verminderung des jeweils betroffenen Gerinnungsfaktors (*Restaktivität*). Je ausgeprägter der Defekt ist, desto größer ist die Blutungsgefährdung für die Patienten. Das Ausmaß der Restaktivität erlaubt daher eine gewisse Einschätzung des Blutungsrisikos. Dieses gilt gleichermaßen für die Hämophilie A wie für die Hämophilie B. Insgesamt ist die Blutungsneigung von Patienten mit Hämophilie B vielleicht etwas weniger ausgeprägt als bei den Patienten mit einem Faktor VIII-Mangel. Es sind jedoch starke individuelle Schwankungen möglich.

Gemäß der Definition der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Haemostase (ISTH) werden folgende Schweregrade unterschieden (Tab. 1):

Hämophilie-Schweregrad	Faktor-Restaktivität	Charakteristische Blutungsneigungen / Folgen bei Nicht-Behandlung
Normbereich der Bevölkerung	50 – 150 Prozent	
Schwere Hämophilie	<1 Prozent	<ul style="list-style-type: none"> • Häufige, oft spontane Blutungen in Muskel, Weichteile und Gelenke, besonders in Knie-, Ellbogen u. Sprunggelenke • chronische Gelenkschäden • lebensbedrohliche Blutungen nach unbehandelten Verletzungen und Operationen
Mittelschwere Hämophilie	1 - 5 Prozent	<ul style="list-style-type: none"> • Häufige, meist traumatische Blutungen • Gelenkblutungen seltener, meist traumatisch • Weniger chronische Gelenkschäden • lebensbedrohliche Blutungen nach unbehandelten Verletzungen und Operationen
Milde Hämophilie	>5 - <40 Prozent	<ul style="list-style-type: none"> • Im Alltag oft langfristig unauffällig • Gelegentlich traumatisch bedingte Gelenk-, Muskel- oder Weichteilblutungen • Auch hier lebensbedrohliche Blutungen nach unbehandelten Verletzungen und Operationen möglich.

Tabelle 1: Schweregrade der Hämophilie (White 2001 [32]) und Blutungsneigung. (Die Zahlenangaben sind jedoch nur Anhaltswerte. Die Blutungsneigung wird primär von der individuellen Situation des Patienten bestimmt.)

3.4 Vererbung

Die Hämophilien A und B sind sogenannte *geschlechtsgebunden vererbte* Blutungsleiden, da der genetische Defekt auf dem X-Chromosom (weibliches Geschlechtschromosom) lokalisiert ist. Dadurch wird die Gerinnungsaktivität des Faktors VIII oder des Faktors IX vermindert oder fehlt sogar ganz. Dem Erbgang entsprechend erkranken klassischerweise Männer, während Frauen als Überträgerinnen die Hämophilie auf ihre Nachkommen übertragen (s. Abb. 2).

Ein besonderes Merkmal der Hämophilie A ist die hohe Neumutationsrate in bis zu einem Drittel aller Fälle. Der Schweregrad der Hämophilie ist weitgehend mutationsabhängig und bleibt deshalb innerhalb einer Familie gleich.

Die Söhne eines Hämophilen sind alle gesund, da sie vom Vater das Y-Chromosom erhalten. Alle Töchter des Hämophilen erhalten demgegenüber das betroffene X-Chromosom und sind somit immer Überträgerinnen (*Konduktorinnen*).

Die Nachkommen einer Überträgerin haben geschlechtsunabhängig eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, Hämophiler bzw. Konduktorin zu sein. Infolge extrem seltener Ursachen können auch Frauen eine Hämophilie mit Blutungsneigung haben.

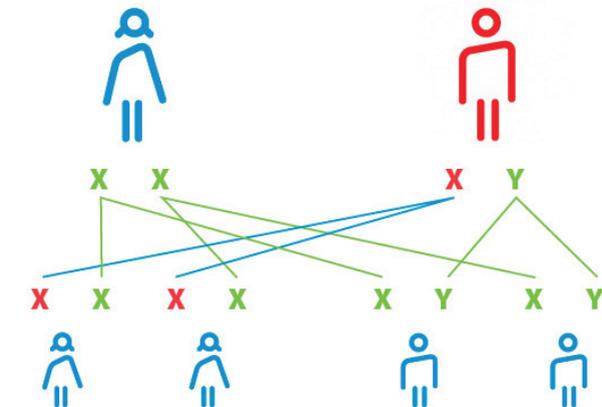


Abb. 2a

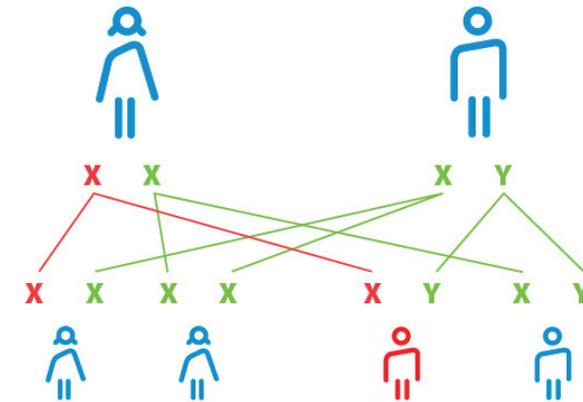


Abb. 2b

a) An das X-Chromosom gebundener Erbgang der Hämophilien A und B. Alle Töchter eines Hämophilen sind Überträgerinnen, alle Söhne eines Hämophilen haben keine Hämophilie.

b) Bei den Kindern einer Überträgerin besteht eine 50-prozentige Wahrscheinlichkeit, dass ein Sohn eine Hämophilie hat oder dass eine Tochter eine Überträgerin ist. (Defektes X-Chromosom in roter Farbe)

3.5 Blutungsorte und Blutungshäufigkeit

Generell ist das klinische Bild der **schweren** und **mittelschweren** unbehandelten Hämophilien, unabhängig davon, ob sie die A- oder B-Form haben, geprägt von:

- Spontan auftretenden Blutungen: unverhältnismäßig ausgedehnte Blutungen: flächenhafte Hautblutungen (s. Abb. 1), Weichteilblutungen in das Gewebe und Muskelblutungen.
- Einblutungen in die großen Gelenke, insbesondere Knie-, Ellbogen- und Sprunggelenke,
- Abnorme, bis hin zu lebensbedrohlichen Blutungen, sofern nicht rechtzeitig behandelt.
- Schleimhautblutungen sind eher selten, abgesehen von Nasenbluten, vor allem in der Kindheit. Noch seltener kommt es zu Blutungen beim zahnenden Säugling oder beim spontanen Verlust der Milchzähne.
- Auch Blutungen in Organe und in das zentrale Nervensystem sind, abgesehen von Nierenblutungen, eher selten.

- Operative Eingriffe jeglicher Art verursachen fast immer abnorme bis lebensbedrohliche Blutungen, sowie Wundheilungsstörungen und abnorme Narbenbildungen, wenn der Gerinnungsfaktor nicht in ausreichend hoher Dosis und über einen ausreichend langen Zeitraum ersetzt wird. Das gilt auch für Zahnextraktionen.
- Einblutungen nach medizinischen Eingriffen (zum Beispiel intramuskuläre Injektionen, Punktionen des Rückenmarkkanals).

Die hier genannten möglichen Blutungen kommen in unterschiedlicher Häufigkeit in den verschiedenen Altersgruppen (Säuglinge – Kinder – Jugendliche – Erwachsene) vor, so dass jede Altersgruppe ihre besonderen Probleme und „Blutungsmuster“ hat.

Patienten mit **milderen Hämophilieformen** haben eine geringere und seltenere Blutungsneigung als Patienten mit einer schweren Hämophilie und können im Alltag – oft langjährig – unauffällig sein. Diese Patienten sind daher besonders gefährdet, weil sie manchmal erst durch schwere Nachblutungen nach Verletzungen oder nach operativen Eingriffen auffällig werden. Situation und Angaben dieser Patienten werden also häufig unterschätzt bis verkannt. Die Blutungslokalisationen sind jedoch prinzipiell dieselben wie bei den Patienten mit schweren Hämophilien. Allerdings kommt es bei ihnen kaum zu den gefürchteten Spontanblutungen, sondern die Blutungen sind in der Regel auf Verletzungen zurückführbar.

Das *Ausmaß und Risiko einer hämophilen Blutung* hängen nicht nur von der Schwere der Erkrankung, sondern auch von weiteren Faktoren ab, die die Blutstillung entweder zusätzlich begünstigen oder beeinträchtigen. Dazu gehören unter anderem der Ort der Verletzung, die anatomische Situation (z.B. Kompressionsmöglichkeiten), Art und Größe der Wundfläche, Zustand des Gewebes (z.B. Brüchigkeit, entzündlich verändertes Gewebe), Anreicherung gerinnselauflösender Enzyme (wie z.B. im Speichel) und anderes mehr. Nicht zu unterschätzende Einflüsse sind zudem das jeweilige Befinden, Verhalten und die Sachkenntnis des Patienten.

Das gesamte klinische Bild der heutigen Hämophilien sollte man besser als *behandelte Hämophilie* bezeichnen, da sie dank der in Deutschland möglichen *Substitutionstherapie* mit dem jeweiligen Gerinnungsfaktor (d.h. die intravenöse Injektion des fehlenden Gerinnungsfaktors) ungleich milder verlaufen als die früheren unbehandelten, sogenannten klassischen Hämophilien. Das darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass es auch heute noch bei diesen Patienten zu Blutungen und Dauerschäden kommen kann und die Erkrankung häufig unterschätzt wird.

Generell gilt, dass Patienten mit einer *behandelten Hämophilie* keine normale Blutstillung haben. Durch die heutzutage übliche, insbesondere die *vorbeugende Substitutionstherapie (Prophylaxe)* wird aus der schweren Hämophilie lediglich die Verlaufsform einer milden Hämophilie mit weiterhin drohender Blutungsneigung. Wie bei der milden Hämophilie sind die Patienten für Außenstehende oft äußerlich nicht mehr als Gefährdete erkennbar. Es gibt tragische Einzelfälle, wo die Angaben des Patienten von seiner Umwelt nicht ernst genommen wurden, was dann zu Blutungskomplikationen führte, die vermieden hätten werden können.

Im Folgenden werden die klinischen Bilder der klassischen, bzw. unzureichend behandelten Hämophilie und der schweren „behandelten Hämophilie“ zusammen vorgestellt, da zum einen bei unzureichender Behandlung die behandelte Hämophilie jederzeit in das Bild der klassischen Hämophilie umschlagen kann und zum anderen, weil nur die Kenntnis der klassischen Hämophilie das fortbestehende Blutungsrisiko bei den heutigen, oft unauffälligen Patienten ermessen lässt.

3.6 Hämophile Gelenkblutung

Das Leben des Patienten mit einer schweren oder mittelschweren Hämophilie wird heutzutage weniger von der Verblutungsgefahr geprägt, sondern durch drohende oder tatsächliche *Gelenkblutungen*. Besonders häufig betroffen sind die sogenannten „instabilen“ großen Gelenke, die nicht durch einen

dicken Muskelmantel geschützt sind, also in erster Linie die Knie-, Ellbogen- und Sprunggelenke.

Seltener sind die Schulter- oder Hüftgelenke betroffen. Besonders gefürchtet sind die wiederholten Einblutungen (sogenannte *Rezidive*) in dasselbe Gelenk, da sie es irreversibel schädigen. Sie führen zwangsläufig zu einer sich über Jahre hin entwickelnden Gelenkerkrankung („**hämophile Arthropathie**“, s.u.).

3.6.1 Akute hämophile Gelenkblutung

Tritt eine akute Gelenkblutung ein, so treten Schmerzen auf. Der Patient schont das betroffene Gelenk, das unbehandelt rasch anschwillt – soweit es noch anschwellen kann und nicht schon unwiderruflich verformt ist, und nimmt eine Schonhaltung in Beugestellung ein (siehe Abb. 3) Das Gelenk wird hochschmerzhaft. Schon frühzeitig fühlt sich die Haut über dem Gelenk warm bis heiß an. Die Blutung selbst ist nicht von außen sichtbar, es sei denn, es liegt ein zusätzlicher Bluterguss in der Haut vor. Die Rückbildung einer solch ausgedehnten Gelenkblutung dauert unbehandelt oft Wochen und ist selten vollständig.

Gelenkblutungen werden von dem erfahrenen Patienten oft als „komisches Gefühl“ oder „Kitzeln“, als sogenannte „Aura“, wahrgenommen, bevor der heftige Schmerz einsetzt. Wird die Gelenkblutung gleich mit Auftreten dieser ersten Anzeichen durch Zuführung des fehlenden Gerinnungsfaktors behandelt, ist der Patient oft innerhalb weniger Stunden wieder beschwerdefrei. Manchmal sind bei frühzeitiger Therapie nur ein oder zwei zusätzliche Faktorgaben erforderlich.

Auch der mit den heutigen Möglichkeiten behandelte Hämophile bleibt weiterhin blutungsgefährdet und von Behinderung bedroht!



Abb. 3: Hämophile Arthropathie bei einem 6jährigen Jungen mit schwerer teilbehandelter Hämophilie A: Im rechten Kniegelenk eine akute Einblutung mit Schwellung und Beugehaltung. Das linke Kniegelenk ist bereits verformt mit Fehllhaltung des Unterschenkels. Beide Kniegelenke weisen die Zeichen der chronischen hämophilen Arthropathie mit Schwund der dazugehörigen Muskulatur auf.

3.6.2 Chronische hämophile Gelenkblutung (Arthropathie)

Zunächst verändert sich die Gelenkinnenhaut (Synovia) blutungsbedingt derart, dass es zu wiederholten und zunehmend häufigeren Einblutungen in das betroffene Gelenk kommt. Vor allem die Blutungen ohne erkennbare äußere Ursache (sogenannte *Spontanblutungen*) nehmen durch die in diesem Stadium sehr stark durchblutete und chronisch entzündete Synovia zu. Schließlich werden Knorpel und Knochen des Gelenkes zerstört und damit das Gelenk verformt (siehe Abb. 4). Die Klassifikation der Gelenkzerstörung erfolgt nach dem 1980 publizierten Pettersson Score [15].

Durch die Schonhaltung des Gelenkes bildet sich die umgebende Muskulatur zurück, wobei Fehllhaltungen entstehen, die jetzt den ganzen Körper be-

treffen können bis hin zur „außergewöhnlichen Gehunfähigkeit“. Dank der heutigen Behandlungsmöglichkeiten gelingt es jedoch, diese hämophile Arthropathie teilweise, in Einzelfällen sogar ganz, zu verhüten – sofern die Therapie korrekt von Patient und Arzt durchgeführt wird.

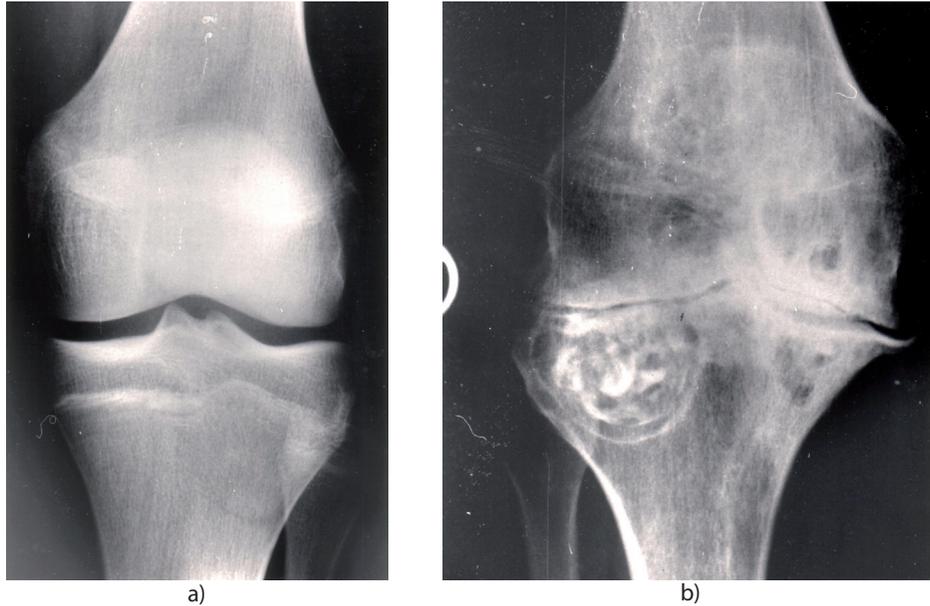


Abb. 4: Röntgenaufnahmen von Kniegelenken Hämophiler.

4a) zeigt ein noch fast unversehrtes Kniegelenk, wobei jedoch bereits diskrete Zeichen der beginnenden Arthropathie zu erkennen sind.

4b) zeigt das Vollbild der hämophilen Arthropathie mit schwerer Verformung der Knochen und nur noch minimaler Beweglichkeit.

3.7 Krankheitsverlauf

Unter der **Geburt** besteht das größte Blutungsrisiko darin, dass die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt oft nicht bekannt ist. Ursächlich sind vor allem das Auftreten von Neumutationen oder die Tatsache, dass nur entfernte Verwandte betroffen sind, so dass die Eltern mit der Erkrankung nicht rechnen.

Im Falle einer komplizierten Geburt durch Saugglocke oder Zange kann es dann sowohl zu Hirnblutungen als auch zu ausgedehnten Kopfschwarten-

blutungen kommen. Gelegentlich wird bei Kindern unter der Geburt eine Überwachungssonde an der Kopfhaut befestigt. Diese relativ kleinen Einstiche können bei hämophilen Kindern ebenfalls mit erheblichen Blutungen einhergehen.

Bei unkomplizierten Spontangeburt ist nicht zwingend ein Kaiserschnitt erforderlich. Sind Komplikationen absehbar, wird man jedoch zur Sicherheit des Kindes frühzeitig zum Kaiserschnitt raten.

Falls es beim Neugeborenen zu Blutungen kommt, müssen diese umgehend mit einem Faktorpräparat behandelt werden. Inzwischen weiß man, dass eine zu diesem Zeitpunkt vorgenommene Faktorgabe das Risiko für das Auftreten eines *Hemmkörpers*, das heißt eines vom Patienten gebildeten Antikörpers gegen den zugeführten „fremden“ Faktor VIII oder IX (Details siehe unten), erhöht. Somit müssen Blutungen in diesem Lebensabschnitt dringend vermieden werden. Eine routinemäßige vorsorgliche Faktorsubstitution beim Kind nach unkomplizierter Geburt ist aus diesem Grund auch verboten.

Wenn bekannt ist, dass die werdende Mutter Konduktorin ist und sie einen Jungen erwartet, bzw. die Erkrankung des Kindes bereits in der Pränataldiagnostik festgestellt wurde, ist eine umfassende vorgeburtliche Aufklärung zwingend erforderlich. Die Mutter muss sich frühzeitig in der Schwangerschaft in einem Hämophiliezentrum vorstellen, damit die Entbindung mit den beteiligten Gynäkologen optimal geplant werden kann. Faktorpräparat für den Notfall und schriftliche Anweisungen über dessen Anwendung müssen im Kreißsaal verfügbar sein.

Nabelblutungen werden bei Hämophilen in der Regel nicht beobachtet. Die rituelle Beschneidung im Neugeborenenalter kann jedoch zu lebensbedrohlichen Blutungen führen. Sie ist in unseren Breiten nicht üblich, sollte aber aufgrund der großen Zuwanderungsrate muslimischer Mitbürger durchaus Beachtung finden. Falls ein Neugeborenes mit Hämophilie beschnitten wird, muss es mit Faktorkonzentrat behandelt werden.

Die Beschneidung sollte jedoch aufgrund des erhöhten Hemmkörperrisikos (siehe Seite 62) unbedingt auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden.

Durch die Fortschritte in der Frühgeborenenmedizin wird es auch zukünftig immer wieder Frühgeborene mit Hämophilie geben. Allein durch die Frühgeburtlichkeit kommt es gehäuft zu Hirnblutungen. Im Falle einer Hämophilie sind in diesen Fällen eine Faktorthherapie und eine gesonderte Überwachung des Kindes durch ein Hämophiliezentrum erforderlich.

Darüber hinaus ist die **frühe Säuglingszeit** bei den betroffenen Kindern im Allgemeinen auch bei der schweren Hämophilie relativ unauffällig.

Ab dem 2. Lebensmonat beginnen die Impfungen des Kindes. Hier kann es zum Auftreten von schweren Muskelblutungen nach intramuskulärer Injektion kommen. Betroffen sind häufig aber erst die Kinder jenseits des 6. Lebensmonats. Bei bekannter Hämophilie müssen die Impfungen **subcutan** (unter die Haut) durchgeführt werden, was mit den meisten Impfstoffen auch erlaubt ist. Zusätzliche vorsorgliche Faktorgaben sind umstritten, da hierdurch ebenso das Risiko für die Entwicklung eines Hemmkörpers steigen kann.

In der 2. Hälfte des ersten Lebensjahres („Krabbelalter“), treten bei Kindern mit einer schweren bis mittelschweren Hämophilie auffällig viele „blaue Flecke“ (Hämatome) auf (s. Abb. 1, Seite 7). Diese Blutergüsse fallen vor allem dadurch auf, dass sie sehr zahlreich sind, an ungewöhnlichen Stellen (z.B. Bauchhaut) gesehen werden und in der Regel verdickt sind. **Manchmal ist das klinische Bild nur schwer von einer Kindesmisshandlung zu unterscheiden!**

Im Kleinkindalter treten die ersten *Gelenkblutungen* auf. Etwa gegen Ende des ersten Lebensjahres kommt es mit dem Laufen lernen und häufigen Stürzen zu Einblutungen in die Weichteile und in die Gelenke. Betroffen sind in der Regel zuerst die Sprunggelenke. Einblutungen in die Knie- und in die Ell-

bogengelenke werden zumeist erst bei Kindern im Kindergarten- und Schulalter beobachtet.

Durch den Muskelmantel „geschützte“ Gelenke wie Schulter- und Hüftgelenke sind nur ausnahmsweise betroffen. Durch den frühen Beginn einer prophylaktischen Behandlung können Gelenkblutungen bei engmaschiger Überwachung, rechtzeitiger Dosiserhöhung und guter Compliance (Bereitschaft zur Kooperation) in der Regel nahezu vermieden werden. Lediglich Sprunggelenksblutungen werden trotz Prophylaxe immer wieder beobachtet.

Bei den Gelenkblutungen kommt es zu Schwellungen und einer Beeinträchtigung der Motorik. Diese Symptome sind für die Eltern zunächst nur schwierig zu erkennen. Daher werden die ersten Blutungen bei Kindern mit schwerer Hämophilie oder aber auch die Blutungen bei Kindern mit milder Hämophilie und nur geringer Blutungserfahrung häufig nicht rechtzeitig bemerkt. Mit zunehmender Erfahrung und nach intensiver Schulung erkennen die Eltern die Blutungen sehr viel früher. Die Schwere eines Sturzes kann besser eingeschätzt werden, die Bewegungen des Kindes werden intensiver beobachtet und mit zunehmendem Alter kann auch das Kind sagen, dass mit seinem Knie, Fuß, etc. etwas nicht in Ordnung ist. Hierdurch können größere Einblutungen in die Gelenke verhindert werden.

Ein Problem stellen weiterhin die sogenannten **„Hemmkörper-Patienten“** dar. Ein Hemmkörper gegen den Faktor VIII oder Faktor IX ist ein vom Betroffenen gebildeter Antikörper, der die Funktion des zugeführten Faktors blockiert. Er kann während der ersten Faktorgaben auftreten, also im Säuglings- und Kleinkindalter. Hierdurch wird eine besondere Faktorthherapie erforderlich, zum einen zur Behandlung der akuten Blutung und zum anderen, um die Hemmkörperbildung möglichst zu unterdrücken (*Immuntoleranztherapie*). Häufig müssen die Kinder für mehrere Monate konsequent zweimal täglich gespritzt werden. Dadurch, dass der gespritzte Faktor vom Körper inaktiviert wird, kommt es bei diesen Kindern trotz der intensiven Therapie

gehäuft zu Blutungen. Diese können durch eine zusätzliche vorbeugende Behandlung („Prophylaxe“) mit Präparaten, die den Wirkungsbereich von Faktor VIII und Faktor IX umgehen, reduziert, aber oft nicht so gut vermieden werden, wie unter einer normalen Prophylaxe. Gerade bei Kindern mit Hemmkörpern sehen wir daher auch heute noch gehäuft ausgeprägte Gelenkblutungen mit nachfolgender chronischer Gelenkerkrankung (Arthropathie) (Details s. Oldenburg u. Barthels 2008 [14]).

Ein weiteres nicht unerhebliches Problem stellt die **Compliance** dar, d.h. die ständige Bereitschaft mitzudenken und mit den Ärzten zusammenzuarbeiten. Nicht alle Eltern, bzw. Kinder und Jugendliche sind bereit, die regelmäßige Hämophilietherapie konsequent durchzuführen. Dies führt dann ebenfalls zu Gelenkblutungen und langfristiger chronischer Arthropathie.

Im Kindes- und Jugendalter kann es trotz der heute üblichen Prophylaxe auch weiterhin zu Gelenkblutungen kommen. Die Kinder sind in der Regel jedoch soweit mit ihrer Erkrankung vertraut, dass sie die Blutungen sehr rasch bemerken und umgehend Faktor spritzen lassen oder selber spritzen, was etwa ab dem 8. Lebensjahr möglich ist. Gelegentlich kommt es zu Phasen, wo die Krankheit von den Betroffenen als „störend“ empfunden wird. Dann neigen die Kinder dazu, Blutungen zu „übersehen“ und eben nicht behandeln zu lassen. Die Ursachen können vielseitig sein. Sie reichen von mangelnder Aufklärung, Konzentrations- und Wahrnehmungsstörungen bis hin zu Problemen in der „Peergroup“ (soziale Gruppe von gleichaltrigen Jugendlichen). Die Kinder wollen nicht, dass die Mitschüler von der Krankheit wissen und versuchen diese zu verheimlichen. Daher ist es ganz wichtig, dass sich die Kinder frühzeitig mit der Hämophilie auseinandersetzen und auch andere Kinder mit Hämophilie kennenlernen. Dies gelingt am besten in sogenannten *Hämophilie-Ferienfreizeiten*, die von den Patientenverbänden angeboten werden. Informationen, z.B. über die jährlich stattfindende „Edersee-Freizeit“ der DHG oder das Ferienlager in Bayern, erhalten sie über die DHG-Geschäftsstelle.



Abb. 5: Teilnehmer einer Edersee-Freizeit „auf Höhenflug“

Vor allem bei Kindern im Vorschulalter tritt auch gehäuft *Nasenbluten* auf. Ursächlich können neben der Gerinnungsstörung auch chronische Infekte und/oder trockene Raumluft sein. Charakteristisch sind ferner, wenn auch eher selten, Einblutungen in die ableitenden Harnwege, erkennbar an blutigem Urin. Des Weiteren kann der Zahnwechsel mit stärkeren Nachblutungen einhergehen.

Im Erwachsenenalter bleibt die Blutungsgefährdung weiterhin bestehen, gefährdet sind jetzt auch die sogenannten „geschützten“ Gelenke wie Schulter- seltener auch Hüftgelenke. Die Blutungshäufigkeit nimmt jedoch bei insgesamt ruhigerer, koordinierter Lebensweise ab. Sie wird jetzt primär bestimmt von der individuellen Blutungsbereitschaft, der Vorschädigung von Gelenken, Fehlhaltungen des Körpers, vereinzelt auch blutungsbedingten Nervenlähmungen und von unvermeidbaren Verletzungen. Orthopädische Korrekturmaßnahmen sind nicht selten erforderlich (Kurth u. Mitarb. 2002 [8]).

Eine besondere Stellung nehmen die meisten älteren Patienten mit behandelter Hämophilie ein, die seinerzeit zu Beginn der Substitutionstherapie bereits schwer deformierte, sogenannte „Bluter-Gelenke“ hatten. Oft hatten sie sich in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts therapiebedingte Virusinfektionen (HIV, Hepatitis) und damit schwere chronische Krankheiten zugezogen, die bei vielen tödlich verliefen.

Heutzutage können jüngere Erwachsene, die in der Kindheit und Jugend regelmäßig mit einer Prophylaxe behandelt wurden, äußerlich völlig unauffällig sein. Auch sind seit Mitte der neunziger Jahre keine weiteren Virusübertragungen durch Faktorenkonzentrate bekannt geworden.

Die milde Hämophilie wird manchmal erst im Erwachsenenalter erkannt, z.B. durch Nachblutungen nach operativen Eingriffen oder Zahnsanierungen.

3.8. Lebenserwartung

Die Lebenserwartung des unbehandelten Hämophilen lag noch Mitte des vorigen Jahrhunderts im Schnitt bei unter 20 Jahren. Heutzutage wird mit einer Lebensdauer gerechnet, die derjenigen von Blutungsnormalen entspricht. Dies führt dazu, dass die Hämophiliepatienten nun auch ein höheres Alter erreichen und an zusätzlichen altersbedingten Erkrankungen wie Herz-Kreislaferkrankungen, Krebserkrankungen usw. leiden können. Dazu gehört insbesondere der unzureichend behandelte Bluthochdruck, der zu Hirnblutungen führen kann. Infolge ihrer Blutungsneigung können bei den Patienten Eingriffe wie Herzkatheter-Untersuchungen, die Behandlung mit blutverdünnenden Mitteln nach einem Herzinfarkt oder eine Chemotherapie nur mit besonderer Überwachung und Maßnahmen durchgeführt werden. Erste multizentrische Beobachtungsstudien versuchen diese Probleme zu erfassen, um die Therapien entsprechend optimieren zu können.

3.9. Konduktorinnen (Überträgerinnen der Hämophilie)

Konduktorinnen galten zunächst in der Regel als gesunde Überträgerinnen. Inzwischen weiß man jedoch, dass bei etwa 50% der Konduktorinnen der Faktorenspiegel im subnormalen Bereich liegt, zum Teil sogar tiefer, und dass es unabhängig vom Faktorenspiegel zu postoperativen Nachblutungen kommen kann. Ein Drittel der Frauen weist zudem postoperative Wundheilungsstörungen auf. Auch unter den Geburten besteht ein erhöhtes Blutungsrisiko. Allein aufgrund dieser Tatsache sollte bei jeder erstmals diagnostizierten Konduktorin der Faktorenspiegel bestimmt und die Schwangerschaften und Entbindungen von Konduktorinnen gezielt in einem Hämophiliezentrum überwacht werden. Da ein Hämophiliezentrum vom individuellen Wohnort jedoch häufig weit entfernt ist und Geburten sehr rasch verlaufen können, muss immer auch die nächstgelegene Frauenklinik entsprechend informiert und vorbereitet sein.

Durch das Gendiagnostikgesetz vom 1. Februar 2010 ist es vor allem bei Kindern nur noch unter bestimmten Voraussetzungen möglich, eine Gendiagnostik durchzuführen. Unterschieden werden vor allem die prädiktive und die klinische Indikation. Bei der *prädiktiven Indikation* geht es darum, herauszufinden, ob die Betroffene im Hinblick auf die weitere Nachkommenschaft Überträgerin ist. Bei der *klinischen Fragestellung* geht es darum, ob eine Patientin ein erhöhtes Blutungsrisiko hat und daher eine Therapie erforderlich wird. Da der Konduktorinnenstatus oft nicht allein durch den Faktorspiegel ermittelt werden kann, ist vor allem unter letzterem Aspekt auch bei Kindern eine molekulargenetische Diagnostik erlaubt, wenn zum Beispiel eine Operation geplant ist, bei der das Mädchen als Konduktorin vermehrt bluten könnte.

4 Diagnostik der Hämophilien

Die Diagnose einer Hämophilie A oder B muss absolut gesichert sein, da von ihr das weitere Schicksal der Patienten abhängt. Prinzipiell stehen zwei Methoden zur Verfügung:

1. Die Bestimmung der Aktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors im Blut
2. Die sogenannte „Gentypisierung“, wobei der spezifische Defekt nachgewiesen wird

4.1 Präanalytische Phase

Dem Zeitraum vor der eigentlichen Blutuntersuchung (sogenannte „präanalytische Phase“) kommt eine besondere Bedeutung zu. Sowohl der aktuelle Zustand des Patienten als auch die Blutentnahmetechnik können das Messergebnis derart beeinflussen, dass zu hohe oder zu niedrige Messwerte der Gerinnungsfaktoren bestimmt werden.

Akutsituation des Patienten: Dieses gilt insbesondere für die Hämophilie A, da der Faktor VIII in sogenannten Akutphasen (d.h. körperlicher und/oder psychischer Stress) im Blut ansteigt. Zum Beispiel kann bei einem verängstigten Kleinkind mit einer milden Hämophilie A ein Faktor VIII-Spiegel von 50% statt des eigentlichen Wertes von 12% gemessen und so die Hämophilie verkannt werden.

Blutentnahme: Nur in ungeronnenem Blut, das im exakten Mengenverhältnis in das Probenröhrchen eingefüllt wurde, kann eine korrekte Bestimmung der Gerinnungsfaktoren erfolgen. Nicht selten kommt es jedoch, vor allem bei erschwerter Blutentnahme, zum sogenannten „Angerinnen“ des Blutes, wodurch sich der Spiegel der Gerinnungsfaktoren verändert.

4.2 Messung der Gerinnungsaktivität

Die Aktivität von Gerinnungsfaktoren wird im *Plasma*, das heißt in der ungeronnenen Blutflüssigkeit bestimmt – im Gegensatz zu vielen anderen Blutbe-

standteilen, wie z.B. der Blutzucker, die im *Serum*, d.h. der Blutflüssigkeit nach abgeschlossener Gerinnung nach Ausfällung des Fibrins) bestimmt werden. Ungeronnenes Blut erhält man, indem das Blut bei der Entnahme aus einer Vene sofort in einer Spritze aufgesogen wird, die eine gerinnungshemmende Flüssigkeit (Natriumzitratlösung) enthält. Die Bestimmung im Plasma ist deshalb erforderlich, weil die Aktivität der Faktoren durch die Gerinnung verändert wird, so dass die Messergebnisse aus Serum nicht verwertbar sind.

Eine zuverlässige Bestimmung der Gerinnungsfaktoren erfordert daher vor allem eine optimale, korrekt nach Vorschrift erfolgte Blutentnahme.

Auch Transportwege und weitere Vorbehandlungen der Blutprobe sowie nicht zuletzt der Zustand des Patienten müssen genau beachtet werden, um möglichst eindeutige Ergebnisse zu erhalten. Diese wenigen Hinweise zeigen bereits, dass die Diagnostik bei Verdacht auf ein angeborenes Blutungsleiden am zuverlässigsten durch Hämophilieexperten und möglichst in einem Hämophiliezentrum mit einem entsprechend erfahrenen Labor erfolgen sollte. Bei einigen Patienten sind Mehrfachuntersuchungen über längere Zeiträume erforderlich, u.a. weil durchaus situationsbedingt zu hohe Messwerte gemessen werden können (s. 4.1). Verständlicherweise wurde daher vom Gesetzgeber in den vergangenen Jahren besonders Wert auf Qualitätssicherung, Standardisierung der Methoden im Labor und Richtigkeitsüberprüfungen gelegt.

4.3 Genetische Untersuchungen

Das Faktor VIII- und das Faktor IX-Gen auf dem X-Chromosom wurden Mitte der 1980er Jahre entschlüsselt. Seitdem ist es möglich, die genetischen Defekte bei Hämophilen und ihren weiblichen Angehörigen zu identifizieren. Die Gewinnung des Untersuchungsmaterials ist relativ einfach, da die Untersuchung in zellkernhaltigen Zellen, z.B. den weißen Blutkörperchen, erfolgen kann. Die Aussagesicherheit (Richtigkeit der Diagnose) beträgt 95-99% und ist damit wesentlich höher als diejenige der Gerinnungstests.

Ein Gen ist eine physikalische und funktionelle Einheit der Vererbung an einem bestimmten Platz auf einem Chromosom, das die Information für eine bestimmte Funktion enthält – hier die Funktion (Aktivität) für den Faktor VIII oder den Faktor IX. Besteht ein Gendefekt und/oder ist das Gen an einem falschen Ort lokalisiert, so ist die Funktion beeinträchtigt.

Für genetische Untersuchungen ist mehr noch als für jede andere Blutentnahme die Zustimmung der Patienten bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter nach hinreichender Aufklärung erforderlich. Dieses ist in Deutschland wie in vielen europäischen Ländern gesetzlich festgelegt. In Deutschland sind die Einzelheiten im Gendiagnostikgesetz geregelt. Auch die entsprechende Aufklärung darf nur noch von speziell ausgebildeten Ärzten durchgeführt werden. Die Zustimmung für die Untersuchung kann vom Patienten jederzeit widerrufen werden. (Ausführliche Informationen zu genetischen Untersuchungen bei Mannhalter 2008 [13], sowie im Gendiagnostikgesetz).

5 Behandlung

Die entscheidende Maßnahme bei der Hämophilie-Behandlung ist die **Substitutionstherapie**, das heißt die Gabe des fehlenden beziehungsweise verminderten Gerinnungsfaktors. Sie wird entweder vorbeugend („**Prophylaxe**“= **Blutungsverhütende Behandlung**) oder als **Behandlung bei Bedarf** („on demand“), das heißt bei einer akuten Blutung oder bei operativen Eingriffen gegeben. Hinzu kommen Zusatztherapien. Auf diese durchaus kostspieligen Therapien hat jeder hämophile Patient einen Anspruch (Medizinischer Standard).

5.1 Substitutionstherapie

Der Gerinnungsfaktor VIII zur Behandlung der Hämophilie A bzw. der Faktor IX zur Behandlung der Hämophilie B kann aus menschlichem Blut gewonnen oder gentechnisch hergestellt werden. Das so entstandene Medikament ist ein sogenanntes *Faktorkonzentrat*. Die Behandlung mit einem Faktorkon-

zentrat wird als eine *Substitution* (Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors) bezeichnet.

Man unterscheidet zwei Behandlungsformen der Substitutionstherapie:

- Blutungsverhütende Dauerbehandlung (Prophylaxe)
Sie wird überwiegend bei den schweren Hämophilien eingesetzt. Durch eine Injektion des betreffenden Faktors in regelmäßigen Abständen wird ein Faktorspiegel erzielt, der dem einer milden bis mittelschweren Hämophilie entspricht. Dadurch wird der Patient insbesondere vor Spontanblutungen weitestgehend geschützt.
- Behandlung bei Bedarf (on-demand-Therapie)
Der Gerinnungsfaktor wird bei akuten Blutungen, bei Operationen und Zahnextraktionen ersetzt. Die Dosierung beziehungsweise die Höhe des Wirkspiegels hängt von der individuellen Situation ab. Dieses gilt für alle Hämophilieformen, unabhängig vom Schweregrad. Patienten mit Dauertherapie erhalten in diesen Situationen zusätzlich eine höher dosierte Bedarfsbehandlung.

5.1.1 Zusammensetzung und Herstellung der Faktorkonzentrate

Heutzutage können die fehlenden Gerinnungsfaktoren VIII und IX mühelos ersetzt werden, da hochgereinigte, gut verträgliche Konzentrate dieser Faktoren in Form von auflösenden Trockensubstanzen von der Pharma-Industrie hergestellt werden, die bei Bedarf intravenös (i.v.) injiziert werden. Man unterscheidet zwei Herstellungsmöglichkeiten:

- Die „plasma derived“ Faktorkonzentrate = pd-Faktorkonzentrate werden aus großen Plasmapools von mehr als 2000 Blutspenden gewonnen.
- Die seit Anfang der neunziger Jahre rekombinant, das heißt gentechnisch hergestellten Faktorkonzentrate (r-Faktorkonzentrate) werden mit Hilfe von Säugetier- oder Humanzellen hergestellt.

„Der zuständige Hämophiliebehandler entscheidet, welches Konzentrat verwendet wird.“

Die rekombinant hergestellten Konzentrate sind generell gleich wirksam wie die pd-Konzentrate. Die hochgereinigten pd-Konzentrate enthalten praktisch nur noch den gewünschten Gerinnungsfaktor, mittelgradig gereinigte pd-Konzentrate noch andere, zum Teil auch noch gerinnungswirksame Proteine. Hierdurch kann es eher zu Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen und Kreislaufproblemen kommen, die insgesamt aber extrem selten auftreten. Dank der streng gesetzlich vorgeschriebenen kontrollierten Spenderauswahl und der verschiedenen Verfahren zur Virusabreicherung oder Virusinaktivierung sind Übertragungen von Virusinfektionen durch pd-Faktorkonzentrate seit Mitte der neunziger Jahre nicht mehr beschrieben worden, zumindest nicht für HIV, Hepatitis B- und Hepatitis C-Viren. Ein Restrisiko besteht für die Übertragung von Hepatitis A (Verhütung durch vorherige Impfung), und das im Allgemeinen ungefährliche Parvovirus B19. Seine Bedeutung für die Schwangerschaft ist ungeklärt, da Schwangere sehr selten Faktorkonzentrate erhalten. Heutzutage muss man jedoch auch, zumindest theoretisch, daran denken, dass neue, bislang unbekannte Erreger auftreten und durch die Präparate übertragen werden könnten.

An einer weiteren Verbesserung der Faktorkonzentrate wird ständig gearbeitet. Im Vordergrund steht zurzeit die Verlängerung der sogenannten „Halbwertszeit“ des zugeführten Faktors, damit die Injektionen in größeren zeitlichen Abständen erfolgen können.

5.1.2 Standardisierung und Dosierung der Faktorkonzentrate

Die Standardisierung erfolgt mittels sogenannter *Einheiten*, wobei als eine Internationale Einheit (IE, International Unit, [IU]) diejenige Faktorenaktivität definiert ist, die in 1ml frischem Plasma (d.h. der ungeronnenen Blutflüssigkeit), hergestellt aus einem großen Spendenpool, enthalten ist. Im Alltag spricht man allerdings meist nur von Einheit = E. Die Berechnung der zur jeweiligen Behandlung erforderlichen Dosis erfolgt mittels dieser Einheiten.

Der voraussichtlich erforderliche Faktorenanstieg im Blut lässt sich mit der

Formel nach Landbeck und Kurme (1972) [10] berechnen, wonach die Bolusgabe von 1 IU/kg KG (Körpergewicht) im Allgemeinen zu einem Anstieg des jeweiligen Faktors um 1-2% im Plasma des Empfängers führt. Prinzipiell lässt sich heutzutage jeder gewünschte Wirkspiegel bis über 100% erreichen und aufrechterhalten und damit auch jede gewünschte Operation bei Hämophilen durchführen.

Die **Dosierung** von Faktorkonzentrat zur Behandlung einer hämophilen Blutung wird im Allgemeinen überschlagsmäßig für die erste Gabe (Initialdosis) angegeben, zumal viele Blutungen nach der ersten Injektion zum Stehen kommen. Sie beträgt z.B. für Gelenkblutungen 20 – 40 E / kg KG, für bedrohliche Blutungen >40 E / kg KG, für große Operationen >80 E / kg KG. Kinder, insbesondere Kleinkinder, benötigen eine höhere Einzeldosis. (Details siehe in den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaprodukten der Bundesärztekammer, 4. Auflage 2009 [18]).

Die Wirkspiegel der jeweils substituierten Faktoren im Plasma müssen ausreichend hoch sein. Ihre Höhe wird vom Anlass der Substitutionstherapie und der individuellen Situation des Patienten bestimmt.

Dies gilt auch für die Aufrechterhaltung der Wirkspiegel, mindestens so lange, bis die Wundheilung abgeschlossen ist. Je nach Situation sind wiederholte Injektionen erforderlich. Der zeitliche Abstand hierfür richtet sich nach der Halbwertszeit des jeweiligen Faktors (Faktor VIII hat eine kürzere Halbwertszeit als Faktor IX), aber auch nach dem Blutungstyp (sogenannte **individualisierte Therapie**). Daher sind manchmal wiederholte Verlaufskontrollen erforderlich.

5.1.3 Heimselbstbehandlung

Nicht nur die Prophylaxe, sondern auch die blutstillende Behandlung, d.h. die Durchführung der Substitutionstherapie bei Blutungen erfolgt heutzutage überwiegend ambulant. Die Mehrzahl der Hämophiliepatienten oder ihre Angehörigen führen die Injektion selber als *ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung*

(sogenannte *Heimselfbehandlung*) durch. Diese Behandlungsform wurde in Deutschland erstmals von Egli und Brackmann 1972 [5] eingeführt. Dadurch ist eine optimale Therapie zu Hause, in der Schule, am Arbeitsplatz und auf Reisen möglich geworden (Abb. 6). Durch die regelmäßige Dokumentation von Blutungen und Faktorgaben kann bei Kontrolluntersuchungen im Hämophiliezentrum die Therapie vom Hämophiliearzt begutachtet und gesteuert werden. Besonders hilfreich kann in diesem Zusammenhang die elektronische Erfassung und Übermittlung („Telemedizin“) der Daten sein, so dass der Arzt sofort über Blutungen informiert ist und den betroffenen Patienten beraten kann. Eine ärztlich kontrollierte Heimselfbehandlung setzt voraus, dass der Patient bzw. die Eltern intensiv geschult sind, sie die Therapie adäquat durchführen, die Faktorgaben umfassend dokumentieren und sich regelmäßig im Hämophiliezentrum vorstellen. Falls diese Voraussetzungen nicht gegeben sind, sollte eine Heimselfbehandlung nicht durchgeführt werden.



Abb. 6: Beaufsichtigtes Erlernen der Selbstbehandlung bei einem „Spritzkurs“

Bei allen Patienten werden Dosierungen und andere Behandlungsmaßnahmen

schriftlich festgelegt oder im Zweifelsfall aktuell telefonisch mit dem Hämophilie spezialisten abgesprochen. Patienten, die nicht in der Heimselfbehandlung sind, suchen einen niedergelassenen Arzt oder ein Krankenhaus, wenn möglich das nächste Hämophiliezentrum, zur Behandlung auf. Stationäre Behandlungen sind nur noch selten, z.B. bei bedrohlichen Blutungen wie Hirnblutungen, schwere Muskelblutungen oder bei operativen Eingriffen erforderlich. Eltern können ihrem Sohn bereits ab dem 3. Lebensjahr den Faktor selber i.v. spritzen, sofern es die Venenverhältnisse und die Kooperationsfähigkeit des Kindes erlauben. In Gegenwart einer Aufsichtsperson können Kinder etwa ab dem 8. Lebensjahr und später als Jugendliche selbständig die i.v.-Injektionen vornehmen.

Wichtig ist, dass die Injektion immer sofort, wenn eine Blutung bemerkt wird, erfolgen muss. Oft ist es der Patient selbst, der die richtige Diagnose stellt. Er spürt die beginnende Blutung bereits sehr früh, wenn die Blutung für Außenstehende noch nicht sichtbar ist. Frühere Generationen sprachen hierbei von einer „aura haemopholica“. Zu diesem Zeitpunkt können beginnende Blutungen durchaus mit einer einzigen Injektion zum Stehen gebracht werden. Größere Blutungen bedürfen für die Rückbildung in der Regel einer mehrtägigen oder sogar wochenlangen Therapie, so dass die Angaben des Patienten sehr ernst genommen werden sollten.

5.1.4. Operative Eingriffe

Während in der Vorsubstitutionsära das Ziehen eines Zahnes zum Verblutungstod des Hämophilen führen konnte, kann mittels einer ausreichenden Substitutionstherapie seit mehr als 30 Jahren jeder erforderliche operative Eingriff durchgeführt werden. Die Möglichkeiten reichen vom Ziehen von Zähnen bis hin zu den nicht selten erforderlichen orthopädischen Korrekturoperationen mit Einsatz künstlicher Gelenke; aber auch Herzklappenersatz- und Schädel-Hirnoperationen wurden erfolgreich durchgeführt.

Ausreichend bedeutet, dass vor dem Eingriff anhand der individuellen klinischen Situation sowie während der Operation der jeweils erforderliche Wirkspiegel und die Häufigkeit der Injektionswiederholungen bekannt, berechnet und durch Verlaufskontrollen ggf. angepasst werden müssen. In der postoperativen Phase muss der Wirkspiegel des verwendeten Gerinnungsfaktors im Blut kontrolliert und die Dosis unter Berücksichtigung der jeweiligen Verweildauer im Blut (Halbwertszeit) entsprechend angepasst werden (Abb. 7). Die Dauer der Substitutionstherapie ist sehr unterschiedlich und richtet sich nach der jeweiligen Situation, d.h. nach der Dauer der Wundheilung.

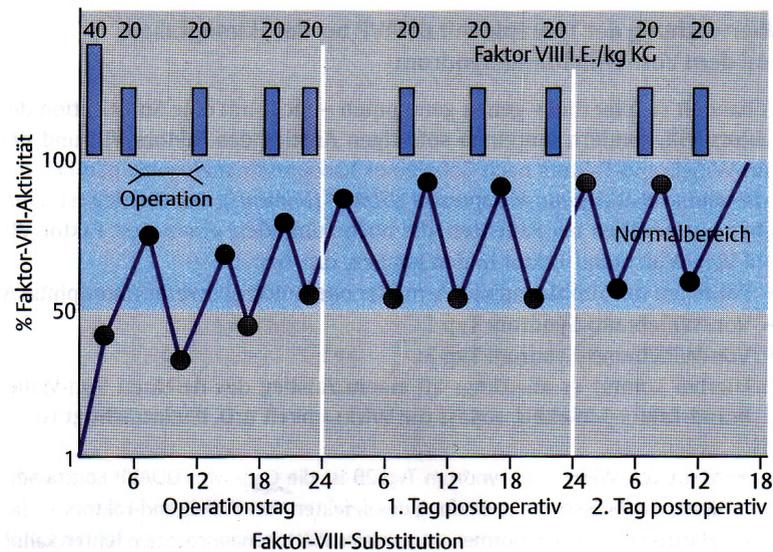


Abb. 7: Schema zum Verhalten des Faktors VIII während und nach einer Operation. Die Injektionen werden entsprechend der Halbwertszeit des Faktors VIII wiederholt, so dass der Wirkspiegel im Normbereich bleibt. (Aus [2])

5.1.5 Vorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe)

Die Prophylaxe ist vor allem bei Kindern mit schwerer Hämophilie A oder B heutzutage die Standardtherapie der Wahl. Es hat sich gezeigt, dass durch die seit etwa 40 Jahren praktizierte, vorbeugende Dauerbehandlung das Auftre-

ten von neuen Gelenkblutungen und vor allem das sich anschließende, wiederholte Auftreten von Gelenkblutungen und damit das Vollbild der hämophilen Arthropathie erheblich reduziert werden kann [11]. Üblicherweise wird heutzutage eine sogenannte *primäre Prophylaxe* durchgeführt. Diese beginnt in der Regel etwa um den ersten Geburtstag herum, auch wenn bis zu diesem Zeitpunkt noch keine behandlungspflichtigen Blutungen aufgetreten sind. Falls es zuvor schon zu therapiepflichtigen Blutungen kommt, sollte nach der Blutungsbehandlung gleich die Prophylaxe weitergeführt werden. Eine Ausnahme bilden die Blutungen bei sehr jungen Säuglingen in den ersten Lebenswochen. Hierbei wird wegen der erhöhten Hemmkörperbildungsgefahr nur die Blutung behandelt. Viele hämophile Jungen wachsen dank der Prophylaxe äußerlich unauffällig auf mit einem praktisch normalen Aktionsradius (Abb. 8). Diese Dauerbehandlung erfolgt langfristig bis zum Erreichen des Erwachsenenalters. Sie ist bei **allen** Kindern mit schwerer Hämophilie indiziert. Häufig wird die Prophylaxe auch bei Jungen mit mittelschwerer Hämophilie erforderlich, wenn diese zum Auftreten von Gelenkblutungen neigen.



Abb 8: Jugendliche Hämophile unterwegs im Kletterpark

Auch bei *Erwachsenen* kann eine vorbeugende Dauerbehandlung erforderlich sein, wenn sich infolge wiederholter Gelenkblutungen ein sogenanntes *Zielgelenk* („Target joint“) entwickelt hat. Der Patient erleidet in dieses Gelenk immer wieder neue Einblutungen mit erheblicher Verschlechterung der Arthropathie, d.h. konkret: Verformung und Bewegungseinschränkung der betroffenen Gelenke. Weitere Indikationen für eine vorbeugende Dauerbehandlung im Erwachsenenalter sind Rehabilitationsmaßnahmen und postoperative Heilungsprozesse. Heutzutage wird auch bei den jungen Erwachsenen, die ihr Leben lang eine Prophylaxe erhielten, diese im Erwachsenenalter routinemäßig weitergeführt, um Langzeitschäden weiterhin zu verhindern und die Arbeitsfähigkeit der jungen Männer zu erhalten.

Um eine erfolgreiche Prophylaxe durchzuführen, ist es erforderlich, dass der Gerinnungsfaktor VIII (Halbwertszeit acht bis zwölf Stunden) oder der Faktor IX (Halbwertszeit 20-24 Std.) in entsprechend kurzen zeitlichen Abständen gegeben werden, um einen bestimmten Wirkspiegel im Blut aufrechtzuerhalten. Es hat sich herausgestellt, dass bei Hämophilie A im Allgemeinen drei bis vier Injektionen pro Woche erforderlich sind, bei Hämophilie B zwei bis drei Injektionen pro Woche. In Einzelfällen werden auch täglich vorbeugende Injektionen benötigt.

Der höchste Faktorenspiegel im Blut wird in der ersten Stunde nach der Injektion gemessen (siehe Abb. 7). Er fällt in den darauffolgenden Tagen kontinuierlich ab. Parallel dazu nimmt das Blutungsrisiko zu. Daher werden körperliche Aktivitäten den Faktorspiegeln entsprechend angepasst. Wichtig ist zum Beispiel, dass der Faktor immer morgens verabreicht wird, so dass der Patient vom Spitzenspiegel entsprechend profitiert. Die Sprizentage werden so gewählt, dass eine Integration in den Alltag möglich ist. Wenn an einem Montag in der Schule Sport unterrichtet wird, sollte der Montag ein Sprizentag sein. Dies ist in der Heimselbstbehandlung in der Regel problemlos zu organisieren. Trotz der Prophylaxe sind verletzungsträchtige Sportarten jedoch weiterhin zu vermeiden, und in den höheren Klassen ist oft nur eine eingeschränkte Teilnahme am Schulsport möglich.

5.1.6 Unerwünschte Wirkungen der Substitutionstherapien

Man unterscheidet akute und langfristige unerwünschte (Neben-)Wirkungen der Substitutionstherapie.

5.1.6.1 Akute unerwünschte Wirkungen

Allergische Reaktionen

Sie sind sehr selten. Es handelt sich um vorzugsweise *allergische Reaktionen*, die nach Untersuchungen aus den 80er Jahren bei der Anwendung von zumeist mittelgradig gereinigten Konzentraten in nur 0,07% aller Injektionen auftraten [1].

Schwerere allergische, sogenannte *anaphylaktische Reaktionen*, kommen bei der Hämophilie A noch seltener vor. Sie werden eher bei der Hämophilie B beobachtet, sofern gleichzeitig Hemmkörper vorhanden sind .

Thrombosen

Akute Blutgefäßverschlüsse (Thromboembolien) kommen gleichfalls extrem selten vor, zumeist bei ungewöhnlich hoher Dosierung in bestimmten, thrombosefördernden Situationen (Starkes Übergewicht, Immobilität, Hüft-Operation, etc.) oder bei Behandlung über einen zentralen Venenkatheter (z.B. Port-a-cath-System).

5.1.6.2 Langfristige unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)

Hemmkörper

Sie sind die eigentliche Gefährdung des heutigen Hämophilen. Die sogenannte Bildung von *Hemmkörpern* oder *Inhibitoren* ist die derzeit am meisten gefürchtete Komplikation der Substitutionstherapie. Es handelt sich um vom Patienten gebildete Abwehrstoffe (Antikörper) gegen den zugeführten, für den Patienten „fremden“, Gerinnungsfaktor. Nicht nur, dass diese Antikörper die Substitutionstherapie unwirksam machen und damit die Blutstillung verhindern, sie können auch die noch vorhandene patienteneigene Restaktivität des

jeweiligen Faktors inaktivieren. Die Häufigkeit des Auftretens solcher Hemmkörper wird für die Hämophilie A mit 15 - 35% angegeben, für die Hämophilie B mit ca. drei Prozent. Man unterteilt die Patienten in "High Responder" und "Low Responder". Bei ersteren liegt der Hemmkörperspiegel > 5 BE (sogenannte Bethesda-Einheiten) und kann u. U. mehr als 1000 BE betragen. Bei Low Respondern liegt der Hemmkörpertiter < 5 BE.

Die Entwicklung einer *Hemmkörperhämophilie* tritt vorzugsweise bei den schweren Hämophilien auf, bei denen das Faktor VIII- oder Faktor IX-Molekül nahezu vollständig fehlt, meist zwischen dem 9. - 12. Tag der Substitution, und somit im frühen Kindesalter. Wahrscheinlich ist die Hemmkörperbildung unabhängig davon, ob rekombinante Faktorenkonzentrate oder plasmatische Konzentrate eingesetzt wurden. Das Auftreten eines Hemmkörpers macht sich meist durch das Nichtansprechen auf die Substitutionstherapie bemerkbar. Zu nennen sind vor allem die anhaltende Blutung trotz Substitution sowie der eingeschränkte oder fehlende Anstieg des Faktorenspiegels im Blut trotz üblicherweise ausreichender Gabe des Faktorkonzentrates. Gelegentlich werden Hemmkörper auch bei den regelmäßig in der Routine durchgeführten Hemmkörpertestungen als Zufallsbefund diagnostiziert.

Die Behandlung von Hämophilen mit Hemmkörpern erfordert spezielle Therapien. Nämlich zum einen die *besondere Behandlung der akuten Blutung*, wobei es sich prinzipiell um intensivierete Faktortherapien und den Einsatz von Präparaten handelt, die den Wirkungsbereich von Faktor VIII und Faktor IX umgehen (Übersicht s. Oldenburg u. Barthels 2008 [14]). Zum anderen ist es die sogenannte *kausale Behandlung* mit mehrmals täglichen Injektionen, meist monatelang, wodurch die Hemmkörperbildung in vielen Fällen unterdrückt werden kann (*Immuntoleranztherapie*) (Brackmann und Gormsen 1977 [3]).

Das Auftreten von Hemmkörpern stellt für Patienten, Angehörige und Arzt eine ungeheure psychische Belastung dar, da eben mit der üblichen Substitutionstherapie Blutungen nicht mehr ohne weiteres zum Stehen gebracht werden können.

Die Behandlung der Hemmkörperhämophilien ist sehr komplex und sollte grundsätzlich nur in einem darauf spezialisierten Hämophiliezentrum erfolgen.

Infektionen

Vorweg: Patienten, die bislang ausschließlich mit virusinaktivierten oder rekombinanten Konzentraten behandelt wurden, blieben frei von Hepatitis- und HIV-Infektionen.

Die chronischen Leberentzündungen sind die derzeit häufigsten Folgekrankheiten der Substitutionstherapie bei denjenigen Patienten, die sich durch unzureichend virusinaktivierte Faktorenkonzentrate in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts infiziert haben. Die *chronische Hepatitis C* steht dabei im Vordergrund. Etwa 90% der vor 1982 (in der ehemaligen DDR vor 1990) behandelten Hämophilen haben Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Antikörper. Die Leberzirrhose als Endstadium drohte eine der häufigsten Todesursachen des Hämophilen zu werden. Neue Medikamente zur Hemmung der Virusvermehrung können jedoch eine Heilung der Hepatitis-C (je nach Virus-Typ) in bis zu 90% der Fälle bewirken.

HIV-Infektionen haben ca. 50% der Hämophilen befallen, die in den Jahren 1979-1986 mit nicht-virusinaktivierten Faktorenkonzentraten behandelt wurden, vielbehandelte Patienten häufiger (80%) als selten behandelte (30%). Die Zahl der Todesfälle verdoppelte sich zunächst in den Jahren 1983-1987, nahm 1988 und 1989 noch um jeweils 20% zu, und nimmt seit 1996 ab (Infektionsstatistik der Hamburger Hämophilie-Symposien) infolge der heutigen antiviralen Behandlungsmöglichkeiten. Bei diesen erworbenen chronischen Virusinfektionen handelt es sich um schwerwiegende Erkrankungen, wobei ihre Therapien den Patienten zusätzlich belasten. (Übersichten und Statistiken s. Schramm und Schulte-Hillen 1998 [23] und Schramm und Rieger 2012 [24]).

5.1.7 Dokumentation der Substitutionstherapie

Aus den obigen Informationen zur Substitutionstherapie ergibt sich, dass externe behördliche Überwachungen und Qualitätskontrollen der Herstellung und des Einsatzes von Faktorenkonzentraten, aber auch interne Maßnahmen durch das jeweilige Hämophiliezentrum wichtig und unerlässlich sind.

Das **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)** in Langen/Hessen, eine Bundesoberbehörde, die zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit gehört, hat den gesetzlichen Auftrag, Chargenprüfungen von Faktorenkonzentraten durchzuführen und in jährlichen Berichten Herstellung und Verbrauch von Blutprodukten zu ermitteln, um Angebot und Nachfrage transparent zu machen und Trends zur Versorgungslage aufzuzeigen. **Der Verbrauch von Blutprodukten muss daher jährlich dem Paul-Ehrlich-Institut als zuständiger Bundesoberbehörde gemeldet werden.** Die Regelungen dafür finden sich in Paragraph 21 des Transfusionsgesetzes.

Im PEI ist gleichfalls das **Deutsche Hämophilieregister (DHR)** angesiedelt. Dort werden therapierelevante Daten von Patienten mit Hämostasestörungen gesammelt. Es handelt sich dabei um die Software-Entwicklung eines klinischen überregionalen Patientenregisters unter strenger Berücksichtigung des Datenschutzes. Dabei werden Patientendaten zu Hämophilie A, Hämophilie B, von-Willebrand-Syndrom und anderen Gerinnungsfaktor-Mangelkrankungen registriert. Das Register wurde als Online-Datenbank umgesetzt, um dem Benutzer (= Hämophiliearzt) die Meldung seiner Patientendaten so komfortabel wie möglich zu gestalten. Um gleichzeitig der gesetzlichen Verpflichtung nach Paragraph 21 Transfusionsgesetz (TFG) nachkommen zu können, ist das DHR so konzipiert, dass die Angaben zur Anzahl von Hämophiliepatienten in Deutschland und deren Verbrauch von Gerinnungspräparaten im Jahresrhythmus ausgewertet werden können (Internet-Information des PEI).

Die Dokumentation der Substitutionstherapie in den jeweiligen Hämophiliezentren ist gesetzlich vorgeschrieben. Darüber hinaus gibt sie den

Ärzten einen Überblick, weil die Mehrzahl der behandlungsbedürftigen Blutungen nicht mehr vom behandelnden Arzt gesehen wird. Deswegen ist es umso notwendiger, dass durch eine Dokumentation das „individuelle Blutungsmuster“ des Patienten sichtbar wird, so dass der behandelnde Arzt den Krankheitsverlauf beurteilen und weitere Maßnahmen daraus ableiten kann. Die Dokumentation via Smartphone und die direkte zeitnahe elektronische Weiterleitung der Daten an das Behandlungszentrum („**Telemedizin**“) könnten hier die Behandlung noch verbessern.

5.2 Zusatztherapien

Wenngleich die Substitutionstherapie die wichtigste Maßnahme bei der Hämophiliebehandlung ist, haben die Zusatztherapien gleichfalls einen hohen Stellenwert, nicht zuletzt, weil sie in vielen Fällen, vor allem bei den milden Hämophilien die kostspielige und potentiell nicht risikofreie Substitutionstherapie einsparen helfen.

5.2.1 Desmopressin (DDAVP)-Therapie bei Hämophilie A und von-Willebrand-Syndrom

Desmopressin (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin, DDAVP), das synthetisch hergestellte Derivat eines bestimmten Hormons, kann als Kurzinfusion oder als Nasenspray verabreicht werden. Bei Patienten mit milder Hämophilie A oder einem von-Willebrand-Syndrom führt dies zu einem Anstieg des FVIII-Spiegels. Auch der von-Willebrand-Faktor wird vermehrt freigesetzt. Man hatte bereits in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts beobachtet, dass bei Stress, das heißt infolge Adrenalinausschüttung, der Faktor VIII-Spiegel im Blut ansteigt. Je nach genetischer Anlage bewirkt die Gabe von Desmopressin einen 3- bis 5-fachen Anstieg der Faktor VIII- und von-Willebrand Faktor-Aktivität im Blut. Dieser Anstieg ist umso höher, je höher der Ausgangswert des Faktors VIII im Blut ist. Bei leichteren Verlaufsformen der Hämophilie A und – falls erforderlich – bei ihren Konduktorinnen, können daher weniger schwere Blutungsereignisse und auch kleinere operative Eingriffe mit Desmopressin behandelt werden. Bestimmte Einschränkungen

müssen berücksichtigt werden (siehe Fachinformationen).

5.2.2 Antifibrinolytika

Als sogenannte *Antifibrinolytika* bezeichnet man Medikamente, die eine, insbesondere vorzeitige, Wiederauflösung von Gerinnseln, das heißt dem Fibrin, verzögern bis verhindern. Sie gehören zu den sogenannten Zusatztherapien, das heißt den nicht ursächlich eingreifenden Therapien. Antifibrinolytika werden in vielen Situationen, insbesondere bei Blutungen in der Mundhöhle oder bei zahnärztlicher Behandlung von Hämophilen als Zusatztherapie erfolgreich eingesetzt. Aber auch hier gibt es bestimmte Kontraindikationen zu berücksichtigen: **zum Beispiel kein Einsatz bei Nierenblutungen!** So dass diese Zusatztherapie nur auf Anweisung des Hämophilie spezialisten bei bestimmten Blutungen erfolgen soll.

5.2.3 Lokale Maßnahmen

Auch lokale Maßnahmen können zur Blutstillung bei Hämophilen beitragen. Ärztlicherseits stehen darüber hinaus noch eine Reihe von Hilfsmaßnahmen zur Verfügung (wie z.B. spezielle Verbände oder Gewebekleber). Jedoch kann keine dieser Maßnahmen eine Substitutionstherapie ersetzen.

5.2.4 Transplantation und Genterapien

Organtransplantationen sind bei Hämophilen heutzutage möglich. So wurden Leber- und Nierentransplantationen erfolgreich durchgeführt. Von besonderer Bedeutung ist die *Lebertransplantation* bei Hämophilie-Patienten mit schwer geschädigter Leber infolge früherer zugezogener Hepatitisinfektionen. Nach erfolgreicher Lebertransplantation kann der Gerinnungsdefekt, zum Beispiel der Faktor VIII-Mangel bei Hämophilie A, behoben und der Hämophile im optimalen Falle blutungsnormal sein. Damit ist die Lebertransplantation die eigentlich kausale Therapie der Hämophilie. Sie kann jedoch wegen ihrer hohen Risiken und der lebenslangen immunsuppressiven Behandlung nicht routinemäßig eingesetzt werden.

Verschiedene Möglichkeiten der Genterapie bei Hämophilen wurden veröffentlicht, der dadurch bewirkte Anstieg der Faktoren im Blut war jedoch zu schwach und nur vorübergehend, so dass ein Therapieeinsatz zurzeit noch nicht möglich ist. Ungeachtet dessen wird die Forschung auf diesem Gebiet fortgesetzt.

5.2.5 Physikalische Therapiemöglichkeiten

Physikalische Therapiemaßnahmen spielen beim Hämophilen eine wichtige Rolle. Muskelschwund durch unfreiwillige Bettlägerigkeit, und mehr noch Bewegungseinschränkungen der Gelenke und Fehlhaltungen infolge hämophiler Arthropathie, oft auch chronische Schmerzzustände, lassen sich durch eine differenzierte physikalische Therapie mit aktiven, möglichst komplexen Bewegungsübungen (Abb. 9), sowie zusätzlichen Maßnahmen (Unterwasserbewegungstherapie, sogenannte Stanger-Bäder, Kryotherapie) meist wesentlich verbessern wie zum Beispiel Koordination der Bewegungen, Aufbau der gelenkumgebenden Muskulatur und Stabilisierung der Gelenke. Diese Maßnahmen können zudem das Blutungsrisiko senken.

5.2.6 Schmerzstillende Mittel (Analgetika)

Der akute blutungsbedingte, und vor allem der chronische Schmerz ist Teil des Lebens Hämophiler und damit ein wesentlicher Teil der Hämophiliebehandlung. So ergab eine kürzlich publizierte Umfrage der beiden deutschen Hämophiliegesellschaften, dass zurzeit bereits 66% der Kinder und Jugendlichen betroffen waren. Wie die Autoren schrieben, ist eine unter vielen Herausforderungen bei der Behandlung von Personen mit Hämophilie die Auswahl und Verabreichung angemessener schmerzlindernder Therapien (Kalnins u. Mitarb. 2015 [7]). Diese Therapien akuter und chronischer Schmerzzustände bei Hämophilen müssen unterschiedlich und differenziert gehandhabt werden, zunächst wie generell üblich, bei Kindern anders als bei Erwachsenen. Für akute Gelenkblutungen und andere akute Blutungen, werden je nach Blutungsort bestimmte Schmerzmittel benötigt. Chronische Schmerzzustände infolge deformierter Gelenke erfordern u.U. andere Schmerzmittel und ggf. eine physikalische Therapie. (Details s. Seuser und Mitarb. 2008 [26]).

Die Schmerzen können so erheblich sein, dass Opiate und andere stark wirkende Mittel erforderlich sind.

Wichtig ist es zu wissen, dass viele schmerzstillende Mittel die Blutstillung zusätzlich beeinträchtigen. Vorab ist hier die Acetylsalicylsäure, besser bekannt unter dem Firmennamen Aspirin®, zu nennen, deren Gabe zu vermeiden ist, sofern vom Hämophilie-Spezialisten nicht bewusst verordnet, wenn er zum Beispiel die entzündungshemmende Wirkung vieler Schmerzmittel bei chronischer Entzündung der Gelenkinnenhaut mitberücksichtigen will. Ein Verzeichnis für Hämophile geeigneter Schmerzmittel, welche die Gerinnung nicht beeinflussen, kann über die DHG bezogen werden.



Ziel des Trainings ist ein individueller Aufbau der gelenkumgebenden Muskulatur, Verbesserung der Koordination und Gelenkführung. Die heutigen Apparate erlauben eine individuelle Einstellung auf die jeweilige Situation des Patienten.

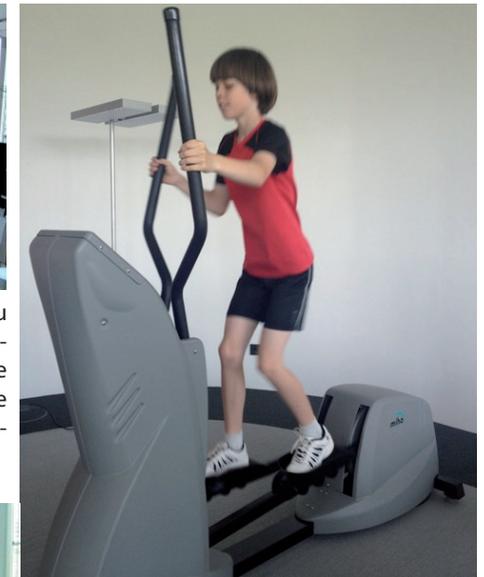


Abb. 9: Heutige physikalische Therapie (mit freundlicher Genehmigung von T. Bekrater / Hannover und den Eltern des Patienten).

6 Psychosoziale Situation

Seit Einführung der Substitutionstherapie vor bald vierzig Jahren geben die Hämophilen an, dass sie generell mit ihrer Lebenssituation gut zurecht kommen. Dies gilt offensichtlich auch für die Patienten mit einer Körperbehinderung durch eine Gelenkerkrankung. Das Leben und vor allem die Einstellung zum Leben unterscheiden sich nicht wesentlich von gesunden Personen. Dieses gilt auch für das Berufsleben mit Ausnahme von Berufen mit der Gefahr gefährlicher Körperverletzungen. Diese Einzelberichte konnten auch in soziologisch-psychologischen, wissenschaftlichen Umfragen zum Kompensationsverhalten der Patienten bestätigt werden (s. Hansmann 1987 [6]). Ausgedehnte Urlaubsreisen, auch bis in fernste Länder, sind heutzutage keine Seltenheit.

Dieses anscheinend optimale Bild der Lebenssituation von Hämophilen darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, dass die Tatsache, Hämophiler zu sein, eine schwere seelische Belastung darstellt, die sich – zumindest zeitweilig – auf unterschiedliche Weise auswirken kann. Insbesondere sitzt die Angst vor dem Verbluten bei manchen Patienten und Angehörigen tiefer als sie es manchmal wahrhaben wollen („Ich bilde mir immer ein, dass ich in einer Glas-kutsche sitze, wenn ich in der Stadt bin“ sagte einmal ein hämophiler Junge).

Auch das häufige Spritzen-müssen wird oft als beengend empfunden – bis eine größere Blutung es wieder in anderem Licht erscheinen lässt. Heutige hämophile Jungen haben besondere Schwierigkeiten, wenn sie mit Einschränkungen konfrontiert werden, da das äußerlich blutungs- und bewegungsnormale Kind sich gleichwertig mit anderen Kindern fühlt – im Gegensatz zu einem im Rollstuhl sitzenden Kind.

Besondere, mit der Hämophilie verknüpfte Konflikte kommen nicht selten in Familien vor, z.B. wenn Geschwister sich wegen der intensiven Sorge ihrer Eltern um den hämophilen Sohn vernachlässigt fühlen. Auch der Vater kann Gefühle der Ausgrenzung empfinden bis hin zum Verlassen der Familie, wenn

die Beziehung zwischen Mutter und hämophilem Sohn besonders eng wird. So kann es bei der Heimselbstinjektion geschehen, dass die Mutter auch den „technischen Part“ übernimmt, der nach allgemeinem Verständnis eher Vater und Sohn vorbehalten ist.

Ein besonderes Problem hämophiler Jugendlicher ist mit ihrer Pubertät und dem Drang zur Selbständigkeit verbunden. Die Unkenntnis, was eine unbehandelte Hämophilie bedeutet und der wachsende Widerwille, sich ständig von Eltern (Mutter!) und Arzt bzw. Ärztin überwachen (gängelnd!) zu lassen, kann dazu führen, dass die Jugendlichen sich von zuhause absetzen und die Behandlung unkontrolliert und nicht genügend ausgebildet selbst in die Hand nehmen. Zumal es ihnen in diesem Alter besonders wichtig ist, „normal“ zu wirken. Die Hämophilie wird den neuen Freundschaften, Arbeitskollegen, Studienkollegisten verschwiegen. Dies kann mit verheerenden Folgen, d.h. wiederholten Gelenkblutungen einhergehen, so dass sich diese Patienten wenige Jahre später mit dem Vollbild einer Arthropathie, d.h. einer klassischen Hämophilie, wieder vorstellen, und die Bemühungen der vorangegangenen Jahre im Elternhaus zunichte gemacht wurden.

7 Beratung und Begleitung von Patienten und Angehörigen

Frühere Forderungen nach eigenen Internaten und Spezialausbildungsstätten haben sich erübrigt [20]. Der Besuch von allgemeinen Kindertagesstätten und Schulen ist üblich. Die Integration der Kinder und Jugendlichen ist ein wichtiges Therapieziel, das in der Regel aus medizinischer Sicht dank der Prophylaxe problemlos erreicht wird. Häufig erfordert es aber eine umfangreiche Aufklärungsarbeit der Lehrer und Erzieher seitens der Eltern und der Hämophiliezentren. Damit dieses möglich ist, müssen auch die Eltern zunächst intensiv vom Hämophiliezentrum geschult werden. Bei derartigen Schulungen lernen die Eltern nicht nur die Anwendung der Faktorpräparate, sondern sie erwerben auch grundlegende Kenntnisse über die Blutgerinnung, die Blutungen bei Hämophilie, die Therapie, die Vererbung und die Prognose.

Auch die Kinder sollten frühzeitig vor der Pubertät, also am besten im Grundschulalter, geschult werden, damit sie verstehen, wie die Krankheit aussieht und warum eine Faktorthherapie nützlich ist. Nur wenn der Patient den Sinn und Zweck seiner Therapie versteht, ist er auch in der Lage, eine solche Therapie zu akzeptieren. In diesem Zusammenhang lernen die Kinder auch die eigenständige Faktorsubstitution, um frühzeitig die Lösung vom Elternhaus einzuleiten und die Selbständigkeit zu fördern. Dieser Prozess ist vor allem für die Mutter oft schmerzhaft, ist doch das Bedürfnis, vor allem das kranke Kind zu pflegen und zu beschützen, besonders ausgeprägt. Daher ist es wichtig, mit den Eltern während dieses Prozesses in engem Kontakt zu bleiben, sie zu bestärken, das Autonomiestreben des Kindes zu unterstützen und sie über den Verlust der „Spritzenbeziehung“ zu ihrem Kind hinweg zu trösten. Jugendliche sollten eine besondere Beratung bezüglich des Einstieges in das Berufsleben erhalten (Wermes 2010 [31]).

Patienten mit Hämophilie können beim Versorgungsamt einen Schwerbehindertenausweis beantragen. Dies ist im Alltag durchaus hilfreich. Seit dem Schuljahr 2013/2014 haben behinderte Kinder je nach Bundesland das Recht, am Regelunterricht einer Grundschule teilzunehmen (Inklusion), so dass auch hämophile Kinder von der Schule nicht mehr abgelehnt werden dürfen. Wenn sie dann in die Klasse integriert sind, spielt die Hämophilie in der Regel nur noch eine untergeordnete Rolle.

Selbst die Teilnahme am Sportunterricht ist üblich. Es muss aber immer individuell entschieden werden, ob für den einzelnen Patienten Einschränkungen erforderlich sind. Insgesamt wird das Betreiben von Sportarten, abgesehen von Risikosportarten, befürwortet, da ein gut ausgebildeter Muskelmantel und eine gute Koordination zur Blutungsprävention beitragen.

In der Berufswahl bleibt der Patient eingeschränkt, da Berufe mit schwerer körperlicher Arbeit, einseitiger körperlicher Belastung und verletzungsgefährliche Tätigkeiten nicht langfristig ausgeführt werden können. Dies ist vor allem bei Patienten mit niedriger Schulbildung ein nicht unerhebliches Problem.

Auch hier bedarf es intensiver Beratungen durch das Hämophiliezentrum, um langfristig den Verlust des Arbeitsplatzes, Umschulungen oder die frühzeitige Erwerbsunfähigkeit und damit den sozialen Abstieg des Hämophilen zu vermeiden.

8 Hämophilie-Behandlungszentren

Die Seltenheit der Hämophilien und ihre besonders hohen Risiken erfordern ein Spezialwissen, das Ärzte im Allgemeinen nicht zur Verfügung haben können. Daher haben sich in Deutschland seit Anfang der siebziger Jahre sogenannte „Hämophiliezentren“, zumeist an deutschen Universitätskliniken, aber auch in Allgemein-Krankenhäusern und Praxen niedergelassener Ärzte, gebildet, wo ein Team von Fachärzten/Fachärztinnen und Mitarbeiter/innen mit dem erforderlichen Spezialwissen die Patienten betreut. Es gibt dort auch Notrufeinrichtungen, unter denen die Spezialisten auch außerhalb der üblichen Behandlungszeiten erreichbar sind. Wichtig ist in diesen Zentren auch der rasche Zugang zu einem in der speziellen Diagnostik erfahrenen Labor und eine konstante, fachübergreifende Zusammenarbeit mit gleichfalls Hämophilieerfahrenen Fachärzten/Fachärztinnen anderer Fachbereiche (z.B. Orthopäden, Chirurgen, Zahnmedizinern), sowie eine Vernetzung und regelmäßiger Erfahrungsaustausch mit anderen Behandlern dieser seltenen Erkrankung.

Jeder Hämophiliepatient sollte in einem Hämophiliezentrum behandelt werden. Der Erfolg einer Hämophiliebehandlung, d.h. eine gesundheitlich optimale Lebenssituation des Hämophilen, hängt ab von der lebenslangen Kooperation des Patienten mit seiner Umgebung und den Spezialisten in seinem Hämophiliezentrum.

Man kann nicht oft genug darauf hinweisen, dass eine alleinige Injektionstherapie durch Unerfahrene die Entwicklung einer hämophilen Athrophathie sowie schwerwiegende Blutungskomplikationen nicht ausreichend verhütet.

Die Adressen der Hämophilie-Behandlungszentren finden sich auf der Homepage der Deutschen Hämophiliegesellschaft: www.dhg.de/wichtige-adressen/haemophiliezentren.html

9 Fortbildungsmöglichkeiten durch wissenschaftliche Veranstaltungen

Mediziner, Psychologen und anderen Betreuern Hämophiler sowie interessierten Patienten werden zur Fortbildung zahlreiche Angebote unterbreitet:

Für Patienten, Angehörige, interessierte Laien aber auch Mediziner bestehen Möglichkeiten zur gezielten Information in erster Linie durch die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG).

Jährlich werden in Deutschland mehrere wissenschaftliche Hämophiliesymposien mit internationaler Beteiligung primär für interessierte Ärzte und Wissenschaftler der Hämophiliebehandlungszentren sowie ihre Mitarbeiter durchgeführt.

Die **Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. (GTH)**, 1982 aus der 1956 gegründeten Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung (DAB) hervorgegangen, ist der wissenschaftliche Dachverband aller an Blutstillungsproblemen Interessierten, (Ärzte, Naturwissenschaftler, Studierenden, Doktoranden). Einmal jährlich im Februar finden ihre Jahrestagungen statt, darüber hinaus Sitzungen einer ständigen Hämophilie-Kommission (Treffen zweimal jährlich) und einer pädiatrischen Kommission (mehrtägige Tagung ein- bis zweimal jährlich alle zwei Jahre), sowie zahlreiche Arbeitsgruppen.

10 Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG)

Die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG) ist eine Interessengemeinschaft von Personen, die an einer angeborenen oder erworbenen Blutstillungsstörung leiden, deren medizinischer und sozialer Betreuer und der Eltern betroffener Kinder sowie ihrer Angehörigen.

10.1 Aufgaben, Leistungen

Das Hauptanliegen, die Lage der an Blutungskrankheiten Leidenden zu verbessern, wird verfolgt durch die Förderung

- der ärztlichen und psychosozialen Betreuung, Versorgung und Beratung,
- des Erfahrungsaustausches,
- der medizinischen Forschung,
- sozialer Maßnahmen,
- der Information der Verbandsmitglieder und
- der Öffentlichkeitsarbeit.

10.2 Organisation

Organe der DHG sind satzungsgemäß

- die Mitgliederversammlung,
- der Vorstand,
- der engere (geschäftsführende) Vorstand,
- der Vertrauensrat,
- die Jugendvertretung,
- der Ärztliche Beirat.

Der Aufbau der DHG ist folgendermaßen:

- Die mit drei hauptamtlichen Mitarbeitern besetzte Bundesgeschäftsstelle in Hamburg übernimmt alle organisatorischen, informativen und administrativen Aufgaben.

- Blutungskranke und ihre Angehörigen werden in derzeit 18 Regionen von 40 ehrenamtlich tätigen Vertrauensmitgliedern, die von der DHG ständig weitergebildet werden und im Vertrauensrat zusammengefasst sind, beraten und betreut, zum Beispiel bei der Kontaktaufnahme mit Behörden und Institutionen, erfahrenen Fachärzten und Psychotherapeuten. Gewählte Jugendvertreter kümmern sich um die Belange der jugendlichen Hämophilen, stehen als Ansprechpartner zur Verfügung und organisieren Veranstaltungen für ihre Altersgruppe.
- Der elfköpfige ebenfalls ehrenamtlich tätige Vorstand wird von den Vertrauensmitgliedern und dem Ärztlichen Beirat in seiner Arbeit unterstützt.
- Ein Ärztlicher Beirat aus 16 erfahrenen Hämophilieexperten Deutschlands berät in medizinischen Fragen.

10.3 Information und Öffentlichkeitsarbeit

Die Leistungen der DHG sind folgende:

- Die Geschäftsstelle erteilt Auskünfte und versendet Informationsmaterial.
- Die DHG hat zahlreiche Informationsbroschüren zu speziellen Themen wie zahnärztliche Behandlung, „Hämophilie und Alter“, „Frauen mit Blutungs-erkrankungen“, „Hämophilie und Reisen“, „Informationsschrift für Lehrer und Erzieher“ usw. herausgegeben und erarbeitet laufend weitere.
- Die Verbandszeitschrift „Hämophilie-Blätter“, welche von den Mitgliedern gestaltet wird, erscheint mehrmals jährlich. Sie informiert über medizinische und soziale Entwicklungen und enthält Erfahrungsberichte von Betroffenen.
- Die umfangreichste und ständig aktualisierte Informationsquelle ist die DHG-Website www.dhg.de. Hier kann man vielfältige Informationen über das Krankheitsbild und den Selbsthilfeverband DHG bekommen. Außerdem steht ein Behandlerverzeichnis zur Verfügung. Auch bei Facebook ist die DHG vertreten: www.facebook.com/DeutscheHaemophiliegesellschaft.
- Zahlreiche regionale und überregionale Patiententreffen, Wochenendfreizeiten (Eltern-Kind-Treffen, Treffen für ältere Hämophile, Spritzkurse, Partnerinnen-Treffen usw.) und Ferienlager (Edersee-Freizeit, Ferienlager in Bayern) fördern den Informationsaustausch zwischen den Mitgliedern. Dies dient vor allem der Vermittlung von Erfahrungswissen, was für chronisch Kranke von besonderem Wert ist.

- Von unschätzbarem Wert ist der jedem Hämophilen ausgestellte Hämophilie-Notfallausweis mit wichtigen diagnostischen und therapeutischen Angaben.

Die materielle und strukturelle Sicherstellung der Hämophilietherapie bundesweit in qualifizierten Behandlungszentren ist nach wie vor eine wichtige Aufgabe. Fokussiert wird dabei immer auf die Trias Therapiesicherheit, Produktsicherheit, Versorgungssicherheit.

Die DHG beteiligt sich an thematischen Veranstaltungen, beispielsweise zur Verbesserung der Muskulatur und damit der Körperhaltung („Watercise“, Hemophilia in Motion/HIM, „Fit for life“ usw.) oder zum Erlernen der Selbstinjektion von Faktorenkonzentraten („Spritzenkurse“).

Als Konsequenz aus den HIV- und Hepatitisinfektionen vieler Hämophiler durch verunreinigte Gerinnungspräparate in der Vergangenheit gibt es fortlaufend Bemühungen um die Sicherheit dieser Medikamente sowie um finanzielle Entschädigungen für die Patienten und ihre Angehörigen.

10.4 Mitgliedschaften

Die DHG ist Mitglied in folgenden nationalen und internationalen Vereinigungen:

- World Federation of Hemophilia (WFH)
- European Hemophilia Consortium (EHC)
- Bundesarbeitsgemeinschaft Hilfe für Behinderte (BAGH)
- Landesarbeitsgemeinschaften Hilfe für Behinderte (LAGH)
- Allianz chronischer seltener Erkrankungen (ACHSE)
- Paritätischer Wohlfahrtsverband
- Muskuloskeletteler Arbeitskreis Hämophilie (MSA)

Die Mitarbeit in wichtigen staatlichen Gremien wie im Arbeitskreis Blut (AKB) des Gesundheitsministeriums, beim Deutschen Hämophileregister (DHR) und beim gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ermöglicht die Einflussnahme auf gesundheitspolitische Entscheidungen.

10.5 Adressen

Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) e.V.

Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
Tel.: (040) 672 29 70
Fax: (040) 672 49 44
Internet: www.dhg.de
E-Mail: dhg@dhg.de

Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Wilhelmstr. 2
53604 Bad Honnef
Tel.: (02 224) 980 5988
Fax: (02 224) 980 5987
Internet: www.igh.info
E-Mail: mail@igh.info

Die europäische und die weltweite Interessengemeinschaft Hämophiler sind:

European Haemophilia Consortium

rue de l'Industrie/
Nijverheidsstraat 10
1000 Brussels, Belgium
Tel.: +32 2 893 24 70
Fax: +32 2 520 68 66
Internet: www.ehc.eu
E-Mail: office@ehc.eu

World Federation of Hemophilia

1425, boul. René-Lévesque O.
Bureau 1010
Montréal, Québec
H3G 1T7 Canada
Tel.: +1 (514) 875 7944
Fax: +1 (514) 875 8916
Internet: www.wfh.org
E-Mail: wfh@wfh.org

Ferner gibt es die 2007 gegründete *European Association for Haemophilia and Allied Disorders* (Europäische Gesellschaft für Hämophilie und ähnliche Erkrankungen) (EAHAD), die zur Sicherung der Therapie und Behandlungsqualität beitragen will.

11 Geschichte der Hämophilie

Im Folgenden werden die wichtigsten Eckdaten der Geschichte der Hämophilie und ihrer Behandlung genannt. Eine ausführliche Geschichtsschreibung enthält das von Prof. Günter Vogel 2007 herausgegebene Buch: „Bluterkrankheit“ [30] (erhältlich in der DHG-Geschäftsstelle). Aus ihm und aus dem von KURME und MAURER veröffentlichten Vorgänger dieser Broschüre stammen überwiegend die hier folgenden Daten.

11.1 Unbehandelte Hämophilie

Die älteste Erwähnung einer Blutungskrankheit, bei der es sich nach den beschriebenen familiären Zusammenhängen um eine Hämophilie gehandelt haben könnte, steht im jüdischen babylonischen Talmud aus dem zweiten Jahrhundert n.Chr. In den nächsten 1500 Jahren finden sich dann nur ganz vereinzelt Hinweise auf Störungen der Blutstillung wie die Erstbeschreibung einer Hämophiliefamilie in Deutschland 1349 durch Alexander SUSSLIN in Frankfurt am Main.

In der Öffentlichkeit weithin bekannt wurde die Hämophilie durch ihr Vorkommen in den europäischen Fürstenthümern und damit durch ihren Einfluss auf die Weltpolitik. Ausgehend von Kaiserin Viktoria von England im 19. Jahrhundert, wurde die Hämophilie, und zwar wie man erst seit kurzen weiß, eine schwere Hämophilie B, an verschiedene Nachkommen vererbt. Am bekanntesten von ihnen wurde der Sohn des letzten Zaren, der Zarewitsch Alexander (siehe Abb. 10), dessen Blutungsneigung durch den zwielichtigen Mönch Rasputin suggestiv-psychologisch behandelt wurde. Dessen Einfluss auf die Zarenfamilie mag letzten Endes den Ausbruch der russischen Revolution mit begünstigt haben.

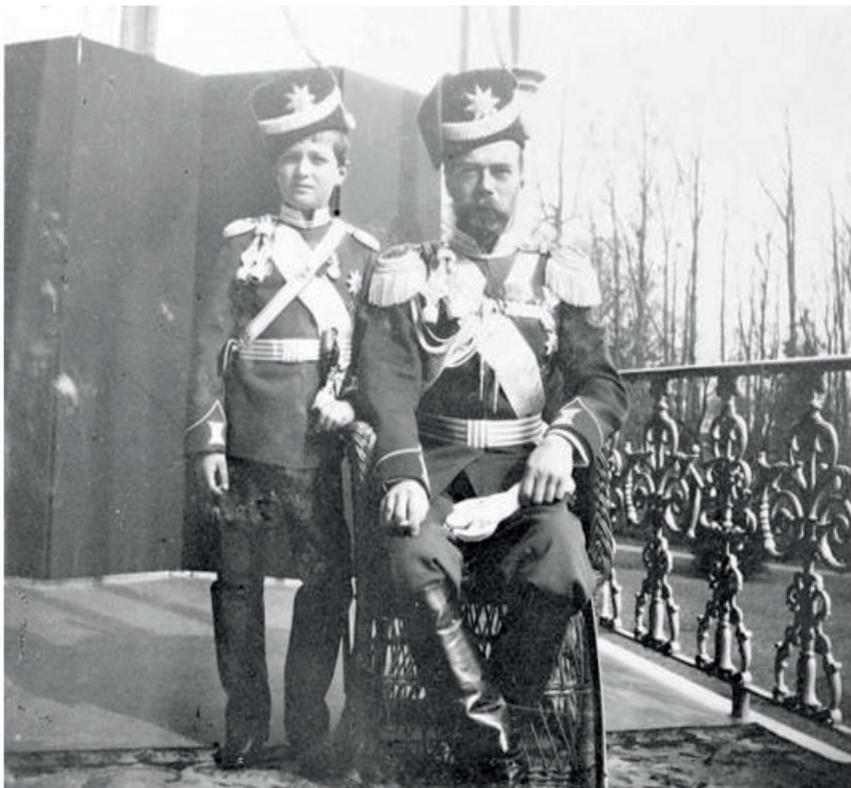


Abb. 10: Der letzte Zarewitsch Alexander litt an einer schweren Hämophilie – wie man seit kurzem weiß, einer Hämophilie B.

Die wichtigste wissenschaftliche Publikation der Neuzeit stammt von OTTO in Philadelphia 1803. Er führte den volkstümlichen Namen „Bluter“ (bleeder) in die Literatur ein und wies an einer Familiengeschichte die Überträgerinneneigenschaft von Frauen nach. Hinweise auf die Vererbung durch Konduktorinnen gab es allerdings schon im babylonischen Talmud.

Das Wort „Hämophilie“ findet sich in geschriebener Form erstmalig 1828 in einer Doktorarbeit von HOPFF, der das Wort von seinem Doktorvater SCHÖNLEIN in Würzburg übernommen hatte. PATEK und STETSON zeigten dann 1936, dass der Gerinnungsdefekt mit bestimmten Eiweißanteilen (Globulinfraktionen) des ungeronnenen Blutplasmas zusammenhängt.

Bis 1947 wurde die Hämophilie als eine einheitliche Krankheit aufgefasst, die durch ihre Krankheitserscheinungen, die geschlechtsgebundene Vererbung und einige Laboratoriumsbefunde, wie verlängerte Gerinnungszeit bei normaler Blutungszeit und normaler Thrombozytenzahl charakterisiert war.

Im Jahr 1947 berichtete der Argentinier PAVLOVSKY und 1950 der Schweizer Fritz KOLLER, dass es auf Grund ihrer Versuche zwei verschiedene Hämophilieformen geben müsse, die KOLLER Hämophilie A und Hämophilie B nannte. 1952 bewiesen dann AGGELER sowie Rosemary BIGGS mit ihren Mitarbeitern im Oxforder Zentrum, dass es tatsächlich zwei geschlechtsgebunden vererbte Hämophilieformen gibt, die auf dem Mangel von zwei biochemisch grundverschiedenen Gerinnungsfaktoren beruhen, nämlich dem Faktor VIII-Mangel bei der Hämophilie A und dem Faktor IX-Mangel bei der Hämophilie B. 1953 erhielten die beiden Hämophilieformen endgültig die Bezeichnung A und B.

Bereits 1926 hatte der finnische Internist Eric Adolf von WILLEBRAND ein familiäres Blutungsleiden auf den finnischen Ålandinseln beschrieben, das er „Pseudohämophilie“ nannte, weil der Blutungstyp der hämophilen Blutungsneigung ähnlich war. Erst Jahrzehnte später sollte es jedoch mit aufwendigen Methoden gelingen, das komplexe *von-Willebrand-Syndrom* von der Hämophilie A eindeutig abzugrenzen.

Mit der Feststellung, dass es zwei Hämophilieformen gibt, sowie den biochemischen Charakterisierungen des Faktors VIII und Faktors IX, konnten die ersten Tests zur sicheren Unterscheidung der Hämophilien entwickelt werden, primär der „Thromboplastinbildungstest“ von Rosemary BIGGS, der darauf beruht, dass Faktor VIII zwar im Plasma, nicht jedoch im normalen Serum nachweisbar ist, der Faktor IX hingegen auch im Serum. 1953 publizierten LANGDELL, WAGNER u. BRINKHOUS eine Gerinnungszeitbestimmung mit dem Zusatz einer Lipidmischung, die sie „partielle Thromboplastinzeit“ nannten, und die die Grundlage der heutigen Gerinnungsteste für die Faktor VIII- und IX-Bestimmungen wurde.

Das klinische Bild der bis Anfang der 1970er Jahre noch nicht behandelbaren

Hämophilie war geprägt von nicht bzw. höchstens schwer stillbaren Blutungen, die oft mit wochenlanger Bettlägerigkeit einhergingen. So berichteten STUART und Mitarbeiter 1966 [28], dass ihre Patienten zwar nur vier Gelenkblutungen im Jahr gehabt hätten, aber im Durchschnitt 37 Tage Arbeits- oder Schulausfall pro spontaner Blutung und 81 Tage pro Verletzungsblutung.

Daher war es bis in die siebziger Jahre des zwanzigsten Jahrhunderts nicht ungewöhnlich, dass ein hämophiler Junge schon frühzeitig eine schwere hämophile Arthropathie aufwies, wie die Abbildung aus der Monographie von SCHLOESSMANN 1930 [21] zeigt (Abb. 11). Daher waren Überlegungen, ob nicht besondere Schulinternate für hämophile Jungen eingerichtet werden sollten, damals durchaus üblich.



Abb. 11: Bild eines unwiderruflich schwerst behinderten hämophilen Jungen aus den 1930er Jahren. (Aus SCHLOESSMANN 1930 [21])

Die orthopädischen Behandlungsmöglichkeiten beschränkten sich bis Anfang der siebziger Jahre, bis die ersten Erfolge der Substitutionstherapie sichtbar wurden, auf Bettruhe und orthopädische Stützmaßnahmen (siehe Abb. 12).

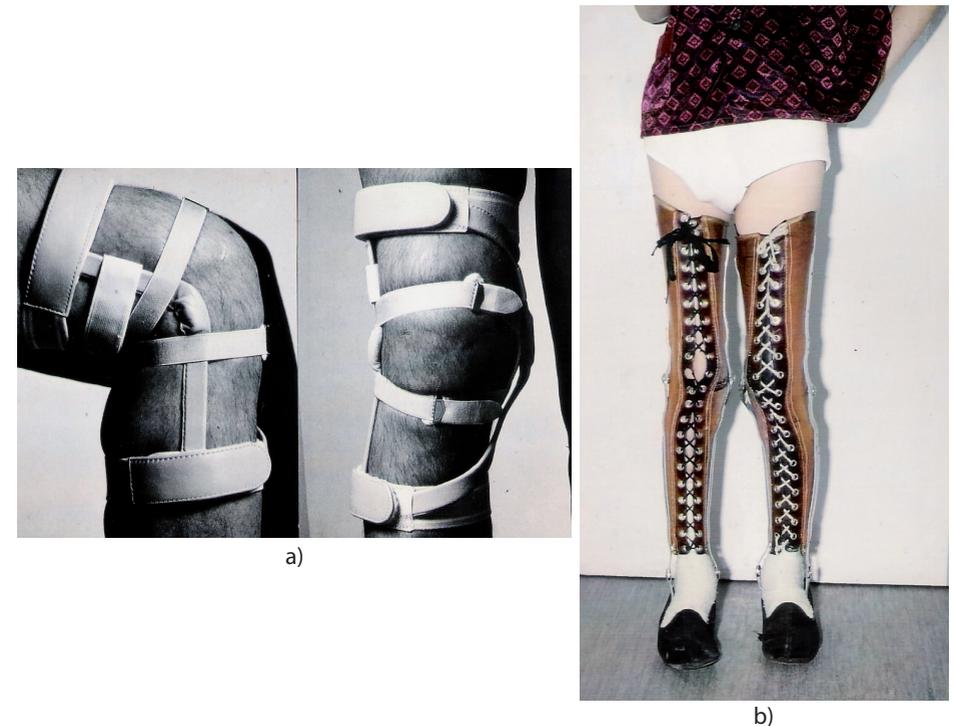


Abb. 12:

- a) Sogenannte Derotationsschiene zur Stabilisierung der Kniegelenke
- b) Sogenannte Hessenschiene bei instabilen Kniegelenken infolge schwachen Muskelmantels

11.2 Entwicklung der Substitutionstherapie

Bereits 1832 hatte der deutsche Arzt und Wissenschaftler SCHÖNLEIN zur Blutstillung Bluttransfusionen empfohlen. Aber erst 1946 gelang es COHN mittels Alkohol-fällung in der Cohn-Fraktion I ein Präparat herzustellen, das außer Fibrinogen noch etwas angereicherten Faktor VIII enthielt. 1949 wendete GRAHAM erstmalig tiefgefrorenes Blutplasma (fresh frozen plasma, FFP) bei hämophilen Hunden an. Mitte der sechziger Jahre konnten dann auch deutsche Blutspendedienste FFP herstellen, welches bei deutschen hämophi-

len Patienten eingesetzt wurde. Auch wenn die damit erzielten Faktorspiegel unzureichend waren, so konnten doch bereits LANDBECK und KURME 1970 [9] am Hamburger Hämophiliezentrum erste messbare Behandlungserfolge wie die Verkürzung des stationären Aufenthaltes von durchschnittlich 43 auf sechs Tage nachweisen.

Der entscheidende Fortschritt in der Substitutionstherapie wurde durch Judith POOL [17] erzielt, die 1964 die Herstellung des sogenannten *Kryopräzipitates* publizierte, das heißt die Ausfällung von Faktor VIII und unter anderem von-Willebrand-Faktor und Fibrinogen, sofern man tiefgefrorenes Plasma langsam wieder auftaute. Dieses Kryopräzipitat wurde seinerzeit, und wird auch noch heute überwiegend außerhalb Deutschlands, als Faktor VIII-Quelle eingesetzt. Bis heute bildet Kryopräzipitat die Herstellungsgrundlage kommerzieller Faktor VIII-Konzentrate plasmatischer Herkunft, die dann in weiteren Schritten mittels biochemischer Methoden in den darauf folgenden Jahren zunehmend gereinigt werden und dadurch höhere Faktor VIII-Konzentrationen erlangen konnten.

Durch die 1984 publizierte Entschlüsselung des Faktor VIII-Gens wurde die Herstellung gentechnologischer (rekombinanter) Faktorkonzentrate möglich. 1992 wurde das erste, rekombinant hergestellte Faktor VIII-Konzentrat zugelassen, 1999 wurde das erste gentechnologische Faktor IX-Präparat auf den Markt gebracht (Daten aus Vogel 2007 [30]). Doch damit ist die Weiterentwicklung der Hämophiliebehandlung noch nicht abgeschlossen, an ihrer Verbesserung wird ständig gearbeitet.

11.3 Entwicklung der „behandelten Hämophilie“

Mit den Möglichkeiten der Substitutionstherapie setzte um 1970 in Westdeutschland eine neue Ära ein, und es konnten neue Behandlungsziele gesetzt werden: Vorrangig war eine gesicherte Blutstillung. Dann mussten erste Erfahrungen mit der Substitutionstherapie gemacht werden: Wie viel, wie oft, wie lange muss ich i.v. spritzen? Man stellte fest, dass Gelenkblutun-

gen nicht mehr stationär, sondern ambulant behandelt werden konnten. Die Krankengymnastik hämophiler Gelenke, die vorher nur vorsichtig in jeweils einer Ebene durchgeführt wurde, erzielte jetzt dank aktiverer und komplexerer Bewegungsübungen bessere Erfolge. Die ersten Operationen, die ersten Zahnextraktionen wurden ohne abnormen Blutverlust durchgeführt.

Mit zunehmender Erfahrung und Sicherheit in der Behandlung der Hämophilie wurden weitere Behandlungsziele entwickelt. Man musste allerdings zunächst feststellen, dass die Verkürzung der Blutungsdauer durch die Substitutionstherapie mit einer „Zunahme“ der Blutungshäufigkeit einherging. Beschrieben STUART u. Mitarbeiter [28] vor der Substitutionsära nur vier Gelenkblutungen pro Jahr mit einer Dauer von 37-81 Tagen, so wurden ab den 70er Jahren im Mittel 16 Blutungen pro Jahr registriert, allerdings mit einer durchschnittlichen Blutungsdauer von nur zwei Tagen. Extreme hinsichtlich Blutungshäufigkeit und -dauer kamen jedoch weiterhin vor [2].

Nachdem 1969 die ersten Berichte von SHANBROM und THELIN [27], sowie von VAN CREVELD [29], über einen erfolgreichen vorbeugenden Einsatz von Faktorenkonzentraten erschienen waren, wurde die **vorbeugende Dauerbehandlung (Prophylaxe)** Anfang der 70er Jahre von EGLI und BRACKMANN in Deutschland eingeführt (s. Erfahrungsbericht Brackmann [4]) und wurde nach anfänglichen Bedenken – nicht zuletzt dank der Ergebnisse einer kontrollierten prospektiven Studie von SCHIMPF und Mitarbeitern 1976 [20] in der „Deutschen Medizinischen Wochenschrift“ – 1981 durch den Untersuchungs- und Heilmittelausschuss der Bundesärztekammer akzeptiert. Diese Therapie war ein weiterer wesentlicher Durchbruch in der Hämophilie-Behandlung. So konnten MANCO-JOHNSON u. Mitarb. 2013 [12] zeigen, dass ca. 50% der vorbeugend behandelten Patienten ganzjährig blutungsfrei waren – im Gegensatz zu ca. 2% der bei Bedarf behandelten.

Ein weiterer Fortschritt in der Hämophiliebehandlung war die Publikation der **Heimselfbehandlungsmöglichkeit** durch RABINER und TELFER 1970 [19]. EGLI und BRACKMANN [5] führten sie dann 1972 in Westdeutschland

ein. Durch die Heimselbstbehandlung (bzw. „kontrollierte Selbstbehandlung“ nach Schimpf 1976 [20]) wurde es möglich, die Blutstillung zum frühest möglichen Zeitpunkt vorzunehmen, damit die Folgeschäden so gering wie möglich zu halten und Arbeits- und Schulausfall erheblich zu reduzieren. Für die Hämophilen bedeutet sie vor allem Bewegungsfreiheit in vorher nicht geahntem Ausmaße.

11.4 Schwerwiegende Nebenwirkungen in der Substitutionstherapie

Die Substitutionstherapie verursachte schwere, vorher unbekannte Nebenwirkungen: nämlich die sogenannten Hemmkörperhämophilien und die durch die menschlichen Blut- bzw. Plasmapräparate übertragenen Virusinfektionen (siehe Kapitel 5.1.6.2).

11.4.1 Behandlung der Hemmkörperhämophilie

Die Blutstillung bei Vorliegen einer Hemmkörperhämophilie war zunächst fast unmöglich. Ab 1969 konnte dann bei einem Teil der betroffenen Patienten mit Hämophilie A tierischer Faktor VIII, das heißt vom Schwein (*porciner Faktor VIII*) erfolgreich eingesetzt werden, allerdings mit oft erheblichen Nebenwirkungen. Deutlich bessere Behandlungserfolge bis auf den heutigen Tag wurden erst mit dem sogenannten aktivierten Prothrombinkomplex-Präparat FEIBA (factor VIII inhibitor bypassing activity), das 1975 zugelassen wurde, und mit dem rekombinant hergestellten, 1996 zugelassenen Präparat des aktivierten Faktor VIIa erzielt. Die eigentliche kausale Behandlung der Hemmkörperhämophilie, das heißt die lebensnotwendige Unterdrückung der Bildung von Antikörpern gegen den zugeführten Faktor, war zunächst ein noch schwerer lösbares Problem, da die üblichen immunsuppressiven Medikamente versagten. Erst die 1977 von BRACKMANN und GORMSEN [3] publizierte *Immuntoleranztherapie* erwies sich als die bis heute den meisten Erfolg versprechende Therapie.

11.4.2 Infektionen durch Blutprodukte: HIV-Infektion (Human immundefizienz virus) und Hepatitiden

Durch die Therapie mit Blut und Blutprodukten zogen sich hämophile und nichthämophile Patienten bis in die neunziger Jahre des vorigen Jahrhunderts schwere, oft tödlich verlaufende Infektionskrankheiten zu. Dieses geschah vor allem durch die Injektion von Faktorkonzentraten, die seit Anfang der 70er Jahre verfügbar waren und ständig weiterentwickelt wurden. Zunächst stand für Hämophile und ihre Ärzte die gewonnene Lebensqualität im Vordergrund, die sie noch zehn Jahre zuvor in diesem Ausmaß nicht für möglich gehalten hätten. Damit aber stieg der Bedarf an Faktorkonzentraten und damit die Menge an Ausgangsmaterial, dem Blutplasma, enorm an. Für die Herstellung dieser hochgereinigten Konzentrate aus dem Plasmapool von mehreren tausend Spendern musste auf Spender aus dem Ausland zurückgegriffen werden. Einige von ihnen gehörten zu sogenannten Risikogruppen (Spender aus der Dritten Welt, Drogenabhängige), die häufig Träger von Viren waren, die mit dem Plasma, bzw. dem Konzentrat auf die Empfänger übertragen wurden und sie damit infizierten. Zuerst war in den 1960er Jahren nur die damals sogenannten „Serum“-Hepatitis B bekannt, dann stellte man fest, dass es eine, noch bis Mitte der 70er Jahre von der ersteren nicht unterscheidbare, sogenannte Hepatitis Non-A-Non-B (Hepatitis C) gab, bis dann Ende der siebziger / Anfang der achtziger Jahre die, bislang sowohl hinsichtlich ihrer Symptome als auch ihrem Verlauf nach, völlig unbekannte HIV-Infektion auftrat. Die notwendige Labordiagnostik dieser Infektionen (Antigen-, Antikörper-Bestimmungen) wurde im Zeitraum 1960 bis 1990 entwickelt.

In den 1970er Jahren schienen für Patienten und Ärzte Hepatitis B und Hepatitis C zunächst das kleinere Übel zu sein im Vergleich zur Verblutungsgefahr und den schweren schmerzhaften Körperbehinderungen unzureichend behandelter Patienten – unbehandelt betrug die durchschnittliche Lebensdauer des Hämophilen weniger als 20 Jahre – auch wenn damals bei fast allen Patienten Hepatitis B-Antikörper als Zeichen einer durchgemachten Infektion nachgewiesen wurden. Jedoch bereits in der zweiten Hälfte der siebziger Jahre machten einzelne Ärzte auf die Problematik chronisch verlaufender Hepatiti-

den aufmerksam. In den folgenden 20 Jahren gerieten die chronischen Hepatitiden zunehmend in den Vordergrund. Mittlerweile gelten durch Hepatitis C verursachte Leberschäden als Haupttodesursache bei Hämophilen.

1981 wurde erstmals eine bislang unbekannte, tödliche Erkrankung bei fünf blutungsnormalen jungen Männern in Kalifornien beschrieben, die mit einer Abschwächung ihres Immunsystems (AIDS = acquired immunodeficiency syndrome) einherging. Zumeist lag eine Infektion mit dem Erreger *Pneumocystis carinii* vor oder ein Tumor, das sogenannte *Kaposi-Sarkom*. 1982 berichtete das amerikanische Center of Disease Control (CDC), dass diese Erkrankung bei vier Risikogruppen festgestellt wurde: Drogenabhängige, Haitianer, Homosexuelle – und jetzt auch bei drei Hämophilen. 1983 wurde in den USA erstmals nachgewiesen, dass AIDS auch durch eine Bluttransfusion übertragen werden konnte; in Deutschland und europaweit wurden die ersten AIDS-Fälle bekannt, wenn auch z.T. nicht als solche sofort erkannt. Eine intensive Erforschung des klinischen Krankheitsbildes mit seinen Vorstufen und seinen Ursachen setzte weltweit ein. Im Jahre 1984 konnte dann das HI-Virus, ein sogenanntes *Retrovirus*, von einer französischen Forschergruppe des Pasteur-Instituts in Paris identifiziert werden. Aber bis Mitte der achtziger Jahre waren nahezu 50% aller Patienten mit Hämophilie A oder B, und 80% der Patienten mit einer schweren Hämophilie HIV-infiziert. So registrierten Schramm und Schulte-Hillen 1996 ca. 1400 HIV-infizierte Hämophile in Deutschland [23]. Seither sind mehr als Zweidrittel der Betroffenen verstorben. Im Mai 2014 erhielten nur noch 387 hämophile Patienten Leistungen der „Stiftung Humanitäre Hilfe ...“ (siehe Seite 77). Nach 1996 nahm die Zahl der Todesfälle ab, dank einer deutlich verbesserten Therapie der HIV-Infektion.

Noch im Jahr der Entdeckung des HI-Virus, 1984, begann man, spezifische HIV-Antikörperteste zu entwickeln. Auch stellte sich heraus, dass das Virus durch Erhitzen inaktiviert werden konnte. Beides ermöglichte nun weltweit, sowohl eine spezifische Labordiagnostik als auch Virusinaktivierungsmethoden für die Herstellung der Faktorkonzentrate zu entwickeln. Anfang 1985 wurde ein HIV-Antikörper-Test einer Firma in Deutschland vorgestellt.

Die ersten virusinaktivierten Faktorkonzentrate waren bereits in der zweiten Hälfte der siebziger Jahre zur Verhütung der Hepatitis entwickelt worden. So wurde bereits 1976 ein sogenanntes PPSB-Konzentrat für Patienten mit Hämophilie B und andere Patienten vom BGA zugelassen, 1981 das erste flüssig-erhitzte Faktor VIII-Konzentrat. Weitere Verfahren wurden entwickelt, wobei sich Jahre später zeigte, dass bestimmte Inaktivierungsmethoden nicht ausreichend zuverlässig waren. Parallel zu den Entwicklungen in Diagnostik und Therapie mussten gesundheitspolitische Maßnahmen getroffen werden. Im fortlaufenden Erkenntnisgewinn und in der Zusammenarbeit aller – Ärzteschaft, Berufspolitik und Pharmazeutische Industrie – wurde rückblickend vieles ungewöhnlich schnell erreicht, jedoch Gefahren auch nicht rechtzeitig erkannt und notwendige Maßnahmen, welche Patienten das Leben hätten retten können, verzögert.

Zur Aufklärung der o.g. tragischen Ereignisse hat die deutsche Bundesregierung 1992 eigens einen Untersuchungsausschuss eingesetzt, welcher 1995 zum Erlass des „Gesetzes über die humanitäre Hilfe für durch Blutprodukte HIV-infizierte Personen (HIV HG)“ führte. Bund, Länder, Deutsches Rotes Kreuz (DRK) und involvierte pharmazeutische Unternehmen beteiligen sich seither an einer öffentlich rechtlichen Stiftung zur finanziellen Hilfe für die Betroffenen und deren Angehörige.

11.5 Virusinaktivierung der Faktorkonzentrate

Die Verhütung weiterer Virusübertragungen durch Blutprodukte erforderte Gegenmaßnahmen, die weltweit, und insbesondere in Deutschland, zum einen in Form von Gesetzesvorschriften (u.a. Anordnung des BGA mit Wirkung vom 1. September 1984; Transfusionsgesetz von 1998) hinsichtlich Spenderauswahl und Herstellung von Blutprodukten, zum anderen durch Qualitätskontrollen der Präparate (zum Beispiel Chargenprüfungen beim PEI) in Angriff genommen wurden.

Die eigentliche Verhütung erfolgt jedoch durch die vorgeschriebenen Un-

tersuchungen bei der Spenderauswahl und die neuentwickelten Virusinaktivierungsverfahren bei der Herstellung von Faktorkonzentraten aus menschlichem Plasma. 1981 kam das erste pasteurisierte Faktor VIII-Konzentrat auf den Markt, 1986 wurde das sogenannte Solvent-Detergent-Verfahren (SD) veröffentlicht. Ab 1987 mussten alle Faktorenpräparate zumindest einem Virusinaktivierungsverfahren unterzogen werden, später waren zwei Verfahren vorgeschrieben. Zuletzt kam es 1989 durch das Präparat eines Herstellers zu einer HIV-Übertragung, 1994 zu einer Hepatitis-B Infektion durch ein anderes Präparat eines anderen Herstellers. (SEITZ und DODT 1999 [25]). Seither sind keine weiteren Übertragungen bekannt geworden. Seit 1993 stehen in Deutschland auch gentechnisch hergestellte Faktorpräparate zur Verfügung.

12 Ausblick

Die Hämophilie als schwere angeborene Blutgerinnungsstörung hat heute weitgehend ihren ursprünglichen Schrecken verloren, wenngleich dieser bei vielen Laien und sogar manchen Ärzten bei der Begegnung mit einem „Bluter“ noch immer tief verankert ist. Zum einen liegt dies sicher an der Seltenheit der Erkrankung (so genannte „rare disease“) zum anderen aber an einem der rasantesten Fortschritte der modernen Medizin, der sich in weniger als einem halben Jahrhundert vollzog: Zwischen dem diagnostischen und therapeutischen Nihilismus der fünfziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts bis zur gegenwärtigen Hochleistungsmedizin liegen Welten! Die Hämophilie ist zur nahezu „unsichtbaren Behinderung“ geworden. Das birgt allerdings neue Gefahren, denen nur durch fortlaufende Aufklärung und qualifizierte Fortbildung begegnet werden kann. Betroffene sollten sich verantwortungsvoll ihrer noch immer unheilbaren Krankheit bewusst sein! Glücklicherweise sind in Deutschland wie in vielen Industriestaaten geeignete Strukturen der Behandlung, Forschung, Lehre und Selbsthilfe entstanden, die es unbedingt zu erhalten gilt. Eine permanente Herausforderung an Mediziner, Patienten, Kostenträger und Politik!

Bei aller Euphorie über das Erreichte und sich weiter Entwickelnde (neue und bessere Präparate, Gentherapie usw.) muss bedacht werden, dass dieser hohe Standard auch heute nur einem Fünftel der Hämophiliern weltweit zugute kommt! Deshalb muss unser Bestreben auch darauf gerichtet sein, diese Lücke langfristig zu schließen (siehe auf der Homepage der WFH unter www.wfh.org/closethegap).

Literaturverzeichnis

- [1] Barthels M. Substitutionstherapie der schweren Hämophilie A: Analysen des Behandlungserfolges und Kriterien der Erfolgsbeurteilung. In: 14. Hämophilie-Symposium Hamburg 1983. pp: 301-315. Hrsg. G. Landbeck, R. Marx. Schattauer Verlag Stuttgart-New York 1986.
- [2] Barthels M et al. Das Gerinnungskompodium. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2. Auflage 2012.
- [3] Brackmann H H, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. Lancet 1977 ; 2(8044): 933.
- [4] Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. Haemostasis. 1992; 22: 251-8.
- [5] Egli JE, Brackmann HH. Die Selbstbehandlung der Hämophilie. Dt. Ärztebl. 1972; 3143-6.
- [6] Hansmann C, Faber J, Lauth GW, Oldenburg M, Török M. Zwischenbericht zur „Untersuchung der heutigen Situation erwachsener Hämophiler“ im norddeutschen Raum. Hämophilieblätter 1987; H.1: 27-34.
- [7] Kalnins W, Schelle G, Jost K u. Mitarb. Pain Therapy in Haemophilia in Germany. Hämostaseologie 2015; 35: 167-173.
- [8] Kurth A, Kreuz W, Scharer I. Die orthopädische Behandlung von muskulo-skelettalen Komplikationen der Hämophilie. Dtsch Ärztebl 2002; 99: A 2928.
- [9] Landbeck, G, Kurme A. Die hämophile Kniegelenksarthropathie. Mschr Kdhlkd 1970; 118: 29-41.
- [10] Landbeck G, Kurme A. Regeln und Richtlinien zur Therapie der Hämophilie. Fortschr Med 1972; 90: 542-6.
- [11] Levine P. Efficacy of Self-Therapy in Hemophilia. New Engl J Med 1974; 291: 1381-84.
- [12] Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding T u. Mitarb. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment. J Thromb Haemost. 2013;11: 1119-1127.
- [13] Mannhalter Ch. Molekularbiologie und Hämostase. Hämostaseologie 2008; 28: 272-288.
- [14] Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. Hämostaseologie 2008; 28: 335-347.
- [15] Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. Radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop 1980; 149: 153-159.
- [16] Pötzsch B, Madlener K Hrsg. Hämostaseologie. 2. Auflage. 2010. Springer Verlag Heidelberg.
- [17] Pool JG, Hershgold EJ, Pappenhagen AR. High-potency antihaemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. Nature 1964; 203: 212-213.
- [18] Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasma-derivaten. 4. Auflage. Deutscher Ärzteverlag Köln 2009.
- [19] Rabiner SF, Telfer MC. Home Transfusion for patients with hemophilia A. New Engl J Med 1970; 283: 1011-1015.
- [20] Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie A. DMW 1976; 101: 141-148.
- [21] Schloessmann H. Die Hämophilie. Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 47. 1930; Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.
- [22] Schneppenheim R, Budde U. Angeborenes und erworbenes von Willebrand-Syndrom. Hämostaseologie 2008; 28: 312-319.
- [23] Schramm W, Schulte-Hillen J. Todesursachen und Aids-Erkrankungen Hämophiler in der Bundesrepublik Deutschland – Umfragergebnisse Oktober 1996. 27. Hämophilie-Symposium Hamburg 1996. Hrsg. I.Scharer, W. Schramm. S.7-20. Springer Verlag Berlin-Heidelberg 1998.
- [24] Schramm W, Rieger A. Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland – Update 2010/2011. Hämostaseologie 2012; 32: Supplementum 1: S5-S12.
- [25] Seitz R, Dodt J. Virus safety of prothrombin complex concentrates and factor IX concentrates. Thromb Res 1999; Suppl 1, 95: S19-S23.
- [26] Seuser A, Wallny T, Oldenburg J, Hrsg. Hämophilie und Schmerz. Weller Verlag 2008.
- [27] Shanbrom E, Thelin GM. Experimental prophylaxis for severe haemophilia with a factor VIII concentrate. JAMA 1969; 208: 1853-6.
- [28] Stuart J, Davies SH, Cumming RA. Hemorrhagic episodes in Haemophi-

lia: a five year prospective study. Br Med J. 1966; 2: 1624-162.

- [29] Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in haemophilia. Acta Haematol 1969; 41:206-14.
- [30] Vogel G. Bluterkrankheit. Zur Geschichte der Hämophilie mit Berichten von Zeitzeugen. Wellerverlag 2007.
- [31] Wermes C. Der Weg in die Zukunft. Erfolgreicher Einstieg in das Berufsleben für Jugendliche mit Hämophilie. 2010. Quelle: Hämophiliezentrum MHH-Medizinische Hochschule Hannover.
- [32] White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the Scientific Subcommittee on Factor VIII and Factor IX of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001; 85: 560.

Abbildungsverzeichnis

Titelbild und Abb. 10: Bayer HealthCare AG

Abb. 1 links: Hämophilieambulanz Dr. Klamroth

Abb. 1 rechts, Abb. 3, Abb. 4 und Abb. 12: Medizinische Hochschule Hannover (MHH)

Abb. 5, Abb. 6 und Abb. 8: Deutsche Hämophiliegesellschaft e. V.

Wir danken den o.g. Institutionen für die freundliche Genehmigung der Abbildungsübernahme.

Wichtige Internetverbindungen (Links)

Institution	Homepage
Bundesärztekammer	www.bundesaerztekammer.de
Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) e.V.	www.dhg.de
European Haemophilia Consortium (EHC)	www.ehc.eu
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) e.V.	www.gth-online.org
Interessengemeinschaft Hämophiler (IGH) e.V.	www.igh.info
Paul-Ehrlich-Institut (PEI)	www.pei.de
World Federation of Hemophilia (WFH)	www.wfh.org

Glossar

Begriff	Bedeutung
Aktivität	Medizinisch-wissenschaftlicher Begriff für die Funktionsfähigkeit einer Substanz. Hier ist es die in Prozent (%) angegebene Fähigkeit eines Gerinnungsfaktors, zur Gerinnung beizutragen, bezogen auf einen Normalwert von 100%. Dieser ist definiert anhand der betreffenden Funktionsfähigkeit eines Plasmapools von mindestens 30 Normalplasmaspenden.
Antifibrinolytika	Medikamente, meist in Tablettenform, die eine vorzeitige Auflösung eines Gerinnsels verzögern bzw. verhindern. Sie werden ggf. als Zusatztherapie eingesetzt.
Arthropathie (hämophile Arthropathie)	Bleibende, später auch äußerlich sichtbare Schädigung eines Gelenkes (Knochen, Knorpel, Gelenkinnenhaut). Beim Hämophilen infolge wiederholter Einblutungen.
Chromosomen	Träger der Erbinheiten (Gene). Es sind fadenförmige, anfärbbare Gebilde im Zellkern der Zellen.
Compliance	Bereitschaft des Patienten und seiner Angehörigen zur Zusammenarbeit mit den zuständigen Hämophilie-Spezialisten. Die Compliance ist ein wesentlicher Bestandteil der komplexen und individuellen Therapie der Hämophilen. Heute auch Adhärenz genannt.
Desmopressin DDAVP	Ein synthetisch hergestelltes Medikament, das körpereigene Faktor VIII- und von-Willebrand-Faktor Reserven mobilisiert. Es ist daher nur anwendbar, wenn der Körper über solche Reserven verfügt.

Begriff	Bedeutung
Deutsches Hämophilie-Register (DHR)	Zur pseudonymisierten Erfassung aller Hämophiliepatienten. Eingerichtet 2010 und entwickelt mit Beteiligung der Patientenorganisationen. Angesiedelt im Paul-Ehrlich-Institut (PEI) in Langen.
DNA	Die DNA (Abkürzung für <i>Desoxyribonukleinsäure</i> [acid = säure]), ein langes Molekül (Doppelhelix), ist in den Chromosomen enthalten. Sie ist die Träger-substanz der Erbinformationen.
Faktor	Im Alltagsgebrauch Abkürzung für <i>Gerinnungsfaktor</i> . Faktoren sind bestimmte Eiweiße des Blutes, die für die Blutstillung erforderlich sind. Verwendet wird der Begriff im Umkreis der Hämophilie und allgemein der Blutstillung. Die Gerinnungsfaktoren werden – historisch bedingt – mit römischen Zahlen von Faktor I = Fibrinogen, Faktor II = Prothrombin, die Vorstufe des Thrombins, bis XIII benannt. Hinzu kommt der <i>von-Willebrand-Faktor</i> .
Faktorkonzentrat	Konzentrierte Anreicherung eines Gerinnungsfaktors in Pulverform, der zuvor durch aufwendige biochemische Methoden aus Spenderblut oder durch gentechnische Methoden isoliert wurde und zur Anwendung aufgelöst wird. In einigen Konzentraten sind auch mehrere Faktoren enthalten. Einige, vor allem früher verwendete Faktorkonzentrate (sog. Kryopräzipitate für den Faktor VIII) sind in flüssiger Form tiefgefroren.

Begriff	Bedeutung
Gen	Physikalische und funktionelle Einheit der Vererbung an einem bestimmten Platz auf einem Chromosom, die die Information für eine bestimmte Funktion enthält – hier die Funktion (Aktivität) für den Faktor VIII oder Faktor IX.
Gendiagnostikgesetz	Das Gendiagnostikgesetz trat 2010 in Kraft. Es soll genetische Untersuchungen bei Menschen regeln.
Hämophilie	Bezeichnung des angeborenen Blutungsleidens infolge Faktor VIII- oder Faktor IX-Mangel. Aus dem Griechischen, frei übersetzt verstanden als „Blutungsbereitschaft“. Erstmals schriftlich 1828 in einer Doktorarbeit von Hoppf. Sein Doktorvater Schönlein hatte die Blutungsbereitschaft zunächst als „Hämorrhaphilia“ bezeichnet und später zu „Haemophilia“ abgekürzt.
Hemmkörper	Auch <i>Inhibitoren</i> genannt. Es handelt sich um körpereigene Eiweiße, sog. <i>Antikörper</i> , die der Patient gegen den zugeführten, d.h. ihm „fremden“ Gerinnungsfaktor entwickelt (sog. <i>Alloantikörper</i>), in bestimmten Fällen auch gegen den körpereigenen Gerinnungsfaktor (sog. <i>Autoantikörper</i>). Die Hemmkörper binden die Aktivität des jeweiligen Faktors und verhindern so seine Wirksamkeit. Damit machen sie die übliche Substitutionstherapie unwirksam, so dass andere Therapieformen und Dosierungen erforderlich werden, die den Hemmkörpermechanismus umgehen.

Begriff	Bedeutung
Hepatitis	Entzündung des Lebergewebes infolge Virusinfektionen. Vor allem drei Typen wurden bis Ende der 80er Jahre durch Faktorkonzentrate und Bluttransfusionen übertragen: die Hepatitis A, die Hepatitis B und die Hepatitis C. Die beiden letzteren Formen können chronisch werden und schließlich zu einer Zerstörung des Lebergewebes führen.
HIV	= H uman I mmundeficiency V irus (Humanes Immunschwäche-Virus). Ein sog. <i>Retrovirus</i> , das vor allem bestimmte weiße Blutzellen zerstört, welche für die Immunabwehr zuständig sind. Dadurch entsteht eine Schwächung des Immunsystems und eine erhöhte Anfälligkeit für Infektionen (AIDS = acquired immundeficiency syndrom), was schließlich zum Tode führen kann.
Immuntoleranz-Therapie	Diese Therapie wird eingesetzt, um durch sehr hohe Gaben des jeweiligen Faktors die Hemmkörper-, d.h. die Antikörperbildung beim Hämophilen bleibend zu unterdrücken.
Konduktorin	Aus dem Lateinischen = „Überträgerin“ der Hämophilie, da das defekte Gen an das weibliche Geschlechtschromosom (x-Chromosom) gebunden ist.
Mutation	Als Mutation bezeichnet man eine bleibende Veränderung der Erbsubstanz (Gene), hier des Faktor VIII-, Faktor IX- oder von-Willebrand-Faktor-Gens, die zur Funktionseinschränkung des jeweiligen Faktors führt. Eine Mutation kann vererbt werden, aber auch spontan erstmals im Erbgut auftreten.

Begriff	Bedeutung
PEI	Abkürzung für das Paul-Ehrlich-Institut in Langen, eine Bundesoberbehörde und Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel und eine Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
PPSB	Abkürzung für Prothrombinkomplex-Konzentrat, das die vier Faktoren II, VII, IX (vermindert bei Hämophilie B!) und X enthält. PPSB wurde zunächst bei der Hämophilie B verwendet und kann auch jetzt noch im akuten Notfall gegeben werden, sofern kein Faktor IX-Konzentrat vorhanden.
Prophylaxe	Aus dem Griechischen: Vorbeugung, Verhütung, hier von Blutungen. Medizinischer Begriff für Verhütungsmaßnahmen. Die Prophylaxe, auch „vorbeugende Dauerbehandlung“ genannt, ist hier eine Form der Hämophiliebehandlung, bei der durch in bestimmten Abständen wiederholte venöse Injektionen ein wirksamer Spiegel des betreffenden Faktors im Blut des Hämophilen erreicht und gehalten wird. Damit sollen vor allem Gelenkblutungen verhindert werden.
Restaktivität	s. „Aktivität“. Die Bezeichnung <i>Restaktivität</i> wird im Allgemeinen für niedrige Aktivität eines Gerinnungsfaktors benutzt, die beim Hämophilen ohne Substitution noch zu messen ist.

Begriff	Bedeutung
Stiftung Humanitäre Hilfe für durch Blutprodukte HIV-infizierte Personen	Die Stiftung Humanitäre Hilfe für durch Blutprodukte HIV-infizierte Personen ist eine rechtsfähige Bundesstiftung mit Sitz in Bonn. Zweck der Stiftung ist es, „aus humanitären und sozialen Gründen und unabhängig von bisher erbrachten Entschädigungs- und sozialen Leistungen an Personen, die durch Blutprodukte unmittelbar oder mittelbar mit dem Human Immundeficiency Virus (HIV) oder infolge davon an Aids erkrankt sind, und an deren unterhaltsberechtigten Angehörigen finanzielle Hilfe zu leisten.“
Substitution	Aus dem lateinischen übersetzt <i>Ersatz</i> des dem Patienten fehlenden oder verminderten Gerinnungsfaktors durch intravenöse Injektion des jeweiligen Faktorkonzentrates.
Synovia	Innenhaut, mit der die Gelenke ausgekleidet sind. Sie enthält Blutgefäße, die bei Schädigung oder Zerrung eines Gelenkes einreißen und damit die Blutung in die Gelenkhöhle verursachen.
Thrombin	Das zentrale Enzym, das die Umwandlung der wasserlöslichen Substanz Fibrinogen im Blut am Ort des Bedarfes in die Kittsubstanz Fibrin zum Zwecke der Blutstillung umwandelt.
Thrombozyten	Auch „Blutplättchen“ genannt. Sie sind – außer Erythrozyten und Leukozyten – die dritte Zellart im Blut. Ihre Aufgabe ist u.a. Wundflächen abzudecken und zur Blutstillung beizutragen.

Begriff	Bedeutung
Virusinaktivierungsverfahren	Es gibt mehrere Verfahren zur Abreicherung bzw. Inaktivierung von Viren in Faktorkonzentraten, die auf unterschiedlichen Methoden (u.a. Erhitzen [Pasteurisierung]), Sprengung der Lipidhülle von Viren durch das sog. Solvent-Detergent [SD]-Verfahren, Filtration) beruhen.
Von-Willebrand-Faktor	Ein wichtiger Faktor der Blutstillung. Er bindet u.a. den Gerinnungsfaktor VIII und verhindert so dessen vorzeitigen Abbau. Ein von-Willebrand-Faktor Defekt kann daher mit niedrigen Faktor VIII-Spiegeln einhergehen. (siehe Schneppenheim 2008 [22]).
Von-Willebrand-Syndrom	Ursprünglich nach beiden Erstforschern „von-Willebrand-Jürgens-Syndrom“ genannt. Ein angeborenes oder erworbenes Blutungsleiden, bedingt durch Mangel oder Missbildungen des von-Willebrand-Faktors.
Zielgelenk	Auch engl. „Target joint“ genannt: ein Gelenk, das infolge wiederholter Einblutungen zu gehäuften Blutungen neigt. Ein solches Gelenk kann bis zu 70% des Jahresbedarfs an Faktorkonzentrat verbrauchen. Eine Blutungsprophylaxe ist daher vorrangig.

Herausgeber:

Deutsche Hämophiliegesellschaft
zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V.
Neumann-Reichardt-Straße 34
22041 Hamburg
Tel.: (040) 672 29 70; Fax: (040) 672 49 44
Internet: www.dhg.de
E-Mail: dhg@dhg.de

Layout und Satz: Steffen Hartwig

Druck: Ostfriesische Beschäftigungs- und Wohnstätten GmbH, Herderstraße 11,
26721 Emden, Tel.: (04921) 94 88 660, Fax: (04921) 94 88 666

Einzelne Abschnitte wurden aus „Kommunikation zwischen Partnern – Hämophilie“ von Dr. Anatol Kurme und Maximilian H. Maurer, aus der Schriftenreihe der Bundesarbeitsgemeinschaft – Hilfe für Behinderte, Band 226, ISBN: 3-89381-035-8, 5. Auflage 1993, übernommen.

Die Deutsche Hämophiliegesellschaft e.V. dankt den Autoren:
Prof. Dr. Monika Barthels (DHG-Mitglied und ehemaliges Mitglied im Ärztlichen Beirat),
Dr. Cornelia Wermes (Mitglied im Ärztlichen Beirat der DHG)
und Dr. Wolfgang Voerkel (stellvertretender Vorsitzender des Vorstands der DHG)

1. Auflage: Dezember 2015

Hinweis:

Die vorliegende Broschüre ist sorgfältig erarbeitet worden. Dennoch erfolgen alle Angaben ohne Gewähr. Die Herausgeber können für eventuelle Nachteile und Schäden, die aus in dieser Broschüre gegebenen Hinweisen resultieren, keine Haftung übernehmen.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Umweltschonend,
da auf nicht chlorgebleichtem
Papier gedruckt!



Unterstützen Sie die Arbeit der

**DEUTSCHEN HÄMOPHILIEGESELLSCHAFT ZUR
BEKÄMPFUNG VON BLUTUNGSKRANKHEITEN E.V.**

durch Spendenwerbung in Ihrem Freundes- und Bekanntenkreis.

Jede Spende kann steuerlich geltend gemacht werden.

(Gemeinnützigkeit der DHG e.V. anerkannt durch Bescheid des Finanzamtes
Hamburg für Körperschaften vom 15. Juni 2015, St.-Nr. 17/410/01434)

Konten:

Hamburger Sparkasse (BLZ 20050550) Nr.: 1098212267
IBAN: DE29 2005 0550 1098 2122 67, BIC: HASPDEHHXXX

***Gewinnen Sie neue Mitglieder
für unsere Gesellschaft!***

Deutsche Hämophiliegesellschaft
zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V.
Neumann-Reichardt-Straße 34 · 22041 Hamburg · Tel.: (040) 6722970 · Fax: (040) 6724944
E-Mail: dhg@dhg.de · Internet: www.dhg.de