

**Retrospektive Beobachtung des operativen
Managements der Anlage zentralvenöser Zugänge
(Port-a-Cath) bei Kindern mit schwerer
Hämophilie A und B**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Vincent Marlon Lüder, geb. Willbrand

aus Bielefeld

2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
2. Gutachter: PD Dr. Philipp Lingohr

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.07.2022

Aus dem Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Die folgende Arbeit widme ich meinen Liebsten.

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	9
1.	Einleitung	10
1.1	Das Gerinnungssystem.....	11
1.2	Hämophilie.....	14
1.2.1	Hämophilie A und B.....	14
1.2.2	Therapie der Hämophilie.....	16
1.2.3	Hemmkörper.....	17
1.2.4	Therapie der Hemmkörper und das Bonn-Protokoll.....	18
1.2.5	Entstehung und Entwicklung des Bonn-Protokolls.....	19
1.3	Einsatz von zentralvenösen Zugängen für die Therapie.....	20
1.4	Portimplantation.....	20
1.5	Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation.....	22
1.6	Operationen bei Patienten mit Hämophilie.....	23
1.7	Fragestellung.....	24
2.	Material und Methoden	26
2.1	Design der Studie.....	26
2.2	Durchführung der Datenerfassung.....	26
2.3	Perioperative Blutungsprophylaxe mit rFVIIa (Novoseven).....	26
2.4	Laborwerte.....	29
2.5	Statistische Auswertung.....	29
3.	Ergebnisse	31
3.1	Stichprobe.....	31
3.1.1	Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie.....	33
3.1.2	Portimplantationen bei Patienten ohne Hämophilie.....	34

3.1.3	Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie.....	34
3.1.4	Portexplantationen bei Patienten ohne Hämophilie.....	35
3.1.5	Portwechsel bei Patienten mit Hämophilie	36
3.1.6	Hämophilie-Schweregrade und Hemmkörper-Verteilung	37
3.1.7	Mutationstypen der Patienten mit Hämophilie.....	38
3.2	Operationszeiten.....	39
3.2.1	Operationszeiten – Erste Portimplantationen	39
3.2.2	Operationszeiten – Erste Portexplantationen	40
3.2.3	Operationszeiten – Zweite Portoperationen sowie Portwechsel.....	41
3.3	Liegedauer und postoperative Liegedauer.....	41
3.3.1	Liegedauer – Erste Portimplantationen	42
3.3.2	Liegedauer – Erste Portexplantationen	42
3.3.3	Liegedauer – Zweite Portoperationen und Portwechsel.....	43
3.3.4	Postoperative Liegedauer – Erste Portimplantationen	43
3.3.5	Postoperative Liegedauer – Erste Portexplantationen	44
3.3.6	Postoperative Liegedauer – Zweite Portoperationen und Portwechsel	45
3.4	Liegedauer des Ports.....	45
3.4.1	Liegedauer des Ports – Erste Portimplantationen	45
3.4.2	Liegedauer des Ports – Zweite Portimplantationen und Portwechsel	46
3.5	Komplikationen bei operativem Eingriff.....	46
3.5.1	Komplikationen – Erste Portimplantationen.....	46
3.5.2	Komplikationen – Erste Portexplantationen.....	47
3.5.3	Komplikationen – Zweite Portoperationen und Portwechsel	48
3.6	Nachblutungen.....	48
3.6.1	Nachblutungen – Erste Portimplantationen	48
3.6.2	Nachblutungen – Erste Portexplantationen.....	49

3.6.3	Nachblutungen – Zweite Portoperationen und Portwechsel.....	49
3.7	Explantationsgründe	49
3.7.1	Explantationsgründe – Erste Portimplantationen	50
3.7.2	Explantationsgründe – Zweite Portimplantationen und der Portwechsel.....	51
3.8	Faktorkombinationen am OP-Tag und postoperativ im stationären Verlauf	51
3.8.1	Faktorkombinationen – Erste Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie am Operationstag.....	52
3.8.2	Faktorkombinationen – Erste Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie im stationären Verlauf	53
3.8.3	Faktorkombinationen – Erste Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie am Operationstag.....	54
3.8.4	Faktorkombinationen – Erste Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie im stationären Verlauf	55
3.9	Intraoperative Faktorgabe bei den Operationen der Patienten mit Hämophilie .	55
3.10	Laborwerte	56
3.10.1	Hämoglobin-Werte – Erste Portimplantationen	56
3.10.2	Hämoglobin-Werte – Erste Portexplantationen	57
3.10.3	Aktivierte partielle Thromboplastinzeiten – Erste Portimplantationen.....	58
3.10.4	Aktivierte partielle Thromboplastinzeiten – Erste Portexplantationen.....	59
3.10.5	Quick-Wert – Erste Portimplantationen	60
3.10.6	Quick-Wert – Erste Portexplantationen	61
4.	Diskussion	63
4.1	Kritische Betrachtung der eigenen Studie	63
4.2	Operationszeit.....	64
4.3	Liegedauer und postoperative Liegedauer.....	65
4.4	Komplikationen und Nachblutungen	66
4.5	Liegedauer des Ports und Explantationsgründe	67

4.6	Laboruntersuchungen	69
4.7	Faktorkombinationen und Operationsschema mit rFVIIa (Novoseven)	71
4.8	Intraoperative Faktorgabe	72
5.	Zusammenfassung	73
6.	Abbildungsverzeichnis	75
7.	Tabellenverzeichnis	77
8.	Literaturverzeichnis	78
9.	Danksagung	89

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
Atrium	Vorhof des Herzens
BE	Bethesda Einheiten
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
GP Ib/IX	Glykoprotein Ib/IX
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
Hb	Hämoglobin
Hb-Wert	Hämoglobin-Wert
IE	Internationale Einheiten
IE/Kg	Internationale Einheiten pro Kilogramm
IE/kgKG	Internationale Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht
IE/ml	Internationale Einheiten pro Milliliter
ITT	Immuntoleranztherapie
max	Maximum
min	Minimum
OP-Tag	Operationstag
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
PTT	partielle Thromboplastinzeit
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII
rek.	rekombinant
Sek.	Sekunden
vWF	von Willebrand Faktor
TF	Tissue Factor

1. Einleitung

Mehrere Studien zeigen, dass es aufgrund einer intensiven interdisziplinären Zusammenarbeit kaum noch signifikante Unterschiede in den perioperativen Ergebnissen chirurgischer Eingriffe zwischen Patienten mit Hämophilie und Patienten ohne Hämophilie gibt (Goldmann et al., 2010; Lingohr et al., 2014; Rogenhofer et al., 2013). Durch die Gabe von Gerinnungsfaktorkonzentraten konnten Blutungskomplikationen und Mortalitätsraten bei Operationen von Patienten mit Hämophilie deutlich gesenkt werden (Lingohr et al., 2013). Die Entwicklung von Hemmkörpern stellt bei Patienten mit Hämophilie die schwerwiegendste Nebenwirkung der Hämophiliebehandlung und auch die größte chirurgische Komplikation dar (Kempton und Meeks, 2014; Ljung et al., 2008). Die in Reaktion auf den Gerinnungsfaktor entstandenen Hemmkörper bei Patienten mit Hämophilie treten meistens innerhalb der ersten 50 Expositionstage auf (Saint-Remy et al., 2004). Die meisten Hemmkörper-Patienten entwickeln den Hemmkörper in sehr jungem Alter zwischen 0 bis 2 Jahren (Ehrenforth et al., 1992). Aus diesen Gründen ist ein zuverlässiger venöser Zugang für die Verabreichung von Gerinnungsfaktorkonzentraten für die prophylaktische Faktorgabe bei Kindern mit angeborenen Gerinnungsstörungen sowie im Rahmen der Immuntoleranztherapie (ITT) bei Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern unerlässlich. Unter diesen Umständen kann ein zentralvenöser Zugang über ein Portsystem für die Therapie erforderlich sein (McMahon et al., 2000).

Diese Arbeit soll im Folgenden herausarbeiten, ob die Portoperationen trotz erschwelter Bedingungen durch das erhöhte Blutungsrisiko bei schweren Formen der Hämophilie sowie bei Hemmkörper-Patienten durchgeführt werden können. Die Portoperationen orientierten sich an dem hausinternen Operationsschema, welches auf zeitlich festgelegten rekombinanten Faktor-VIIIa-Gaben (rFVIIIa-Gaben) beruht. Zudem soll untersucht werden, ob die Hemmkörper-Patienten so gut eingestellt werden können, dass die perioperativen Ergebnisse keinen statistisch bedeutsamen Unterschied zu den Ergebnissen von Patienten ohne Hämophilie aufweisen.

1.1 Das Gerinnungssystem

Die Hämostase ist ein überlebenswichtiges System der Säugetiere und somit auch des Menschen, welches den Blutfluss und die Integrität von Blutgefäßen aufrechterhält. Das hoch komplexe Hämostase-System des Menschen besteht aus mehr als 100 Proteinen, inklusive prokoagulatorischer Faktoren, Inhibitoren, fibrinolytischen Komponenten, Plättchen und vaskulären Endothelien. Bei Gefäßverletzungen initiieren diese Faktoren eine effiziente und schnelle Blutgerinnungskaskade (Oldenburg und Schwaab, 2001). Die Hämostase unterteilt sich in eine primäre und sekundäre Hämostase, wobei sich die sekundäre noch weiter aufteilt in einen extrinsischen und intrinsischen Aktivierungsweg (Oldenburg und Hertfelder, 2006). Bei der primären Hämostase sind vor allem die Thrombozyten und die Blutgefäße beteiligt. Durch eine Verletzung des Endothels werden subendotheliale Strukturen freigelegt, die über verschiedene Rezeptoren zu einer Auflagerung von vorbeiströmenden Thrombozyten führen. Darüber hinaus bilden die Thrombozyten über Verformung, Adhäsion und Aggregation sowie Auslösung gerinnungsaktivierender Substanzen einen Thrombozytenkomplex, der mit der zusätzlichen Vasokonstriktion zur Drosselung des Blutflusses eine erste Etappe der Blutstillung darstellt (Abbildung 1). Die sekundäre Hämostase sorgt für eine Stabilisierung des Gerinnsels und Abdichtung des verletzten Gefäßes (Jelkmann, 2011). Sowohl das Wasserfall-Schema von Davie und Ratnoff (1964) als auch das Kaskadensystem von Macfarlane (1964) hatten einen großen Einfluss für die Beschreibung und Vorstellung der sekundären Gerinnung und wurden in den darauf folgenden Jahren immer weiterentwickelt. Das extrinsische System wird durch einen Komplex aus dem sogenannten *Tissue Faktor* (TF) und Faktor VII/VIIa aktiviert, welcher sich nach einer Gefäßverletzung bildet (Mackman, 2004). Der TF wird durch adventitielle Zellen der Blutgefäße exprimiert und initiiert die Gerinnung (Mackman et al., 2007). Dieser Komplex aktiviert Faktor X sowie Faktor IX des intrinsischen Aktivierungswegs. Die aktivierten Faktoren X und V spalten Prothrombin zu Thrombin, welches einen zentralen Schritt in der Gerinnung darstellt (Mackman, 2004). Thrombin spaltet Fibrinogen zu Fibrin und aktiviert Faktor XIII, der durch Quervernetzung der Fibrinmonomere zu einer Stabilisierung des Gerinnsels führt. Zusätzlich wird der Gerinnselabbau durch den Thrombin aktivierten Fibrinolyse-Inhibitor verhindert (Zimmerman und Valentino, 2013). Das intrinsische System wird durch den Faktor XII sowie durch negativ geladene

Oberflächen aktiviert, wie zum Beispiel durch Kollagene, aber auch durch Präkallikrein, HMK (hochmolekulares Kininogen) und Thrombin. Der aktivierte Faktor XII führt zu einer Aktivierung von XI und IX. Die Faktor VIIIa katalysiert die Aktivierung von Faktor X durch den Faktor IXa. (Jelkmann, 2011). Die sekundäre Hämostase wird in Abbildung 2 schematisch dargestellt. Ein neues zell-basiertes Modell der Hämostase geht von drei überlappenden Stadien aus, der Phase der Initiation, der Amplifikation und der Propagation. Die Initiation erfolgt durch eine TF tragende Zelle. In der Amplifikation werden Thrombozyten und Kofaktoren aktiviert, um größere Mengen Thrombin erzeugen zu können. In der Propagation werden dann große Mengen Thrombin auf der Thrombozytenoberfläche generiert (Hoffman und Monroe, 2001). Das zellbasierte Modell der Hämostase ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt.

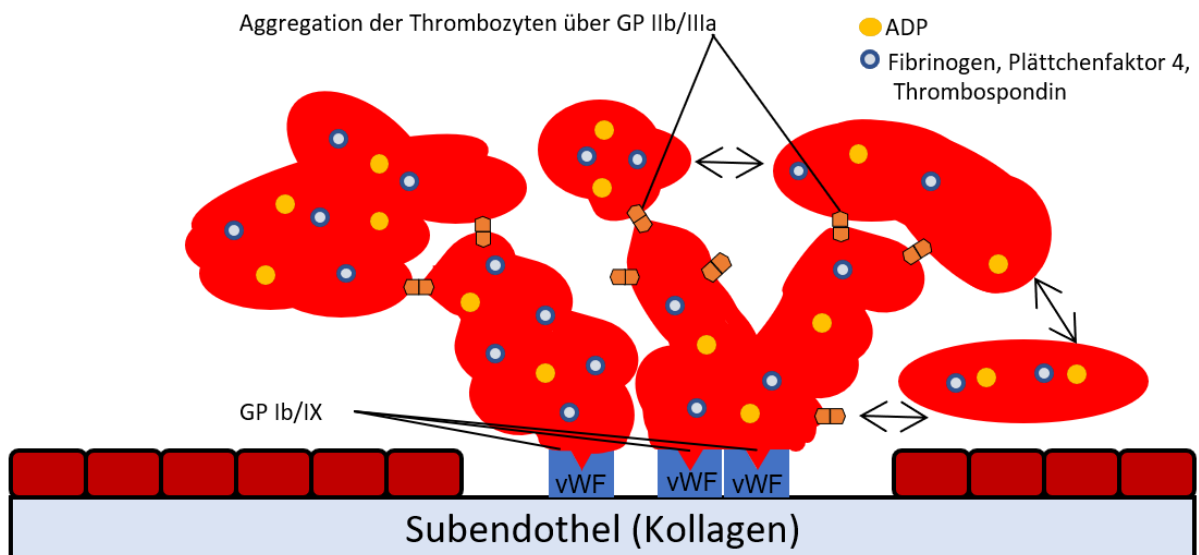


Abb. 1: Abbildung zur Darstellung der primären Hämostase (Jelkmann, 2011)

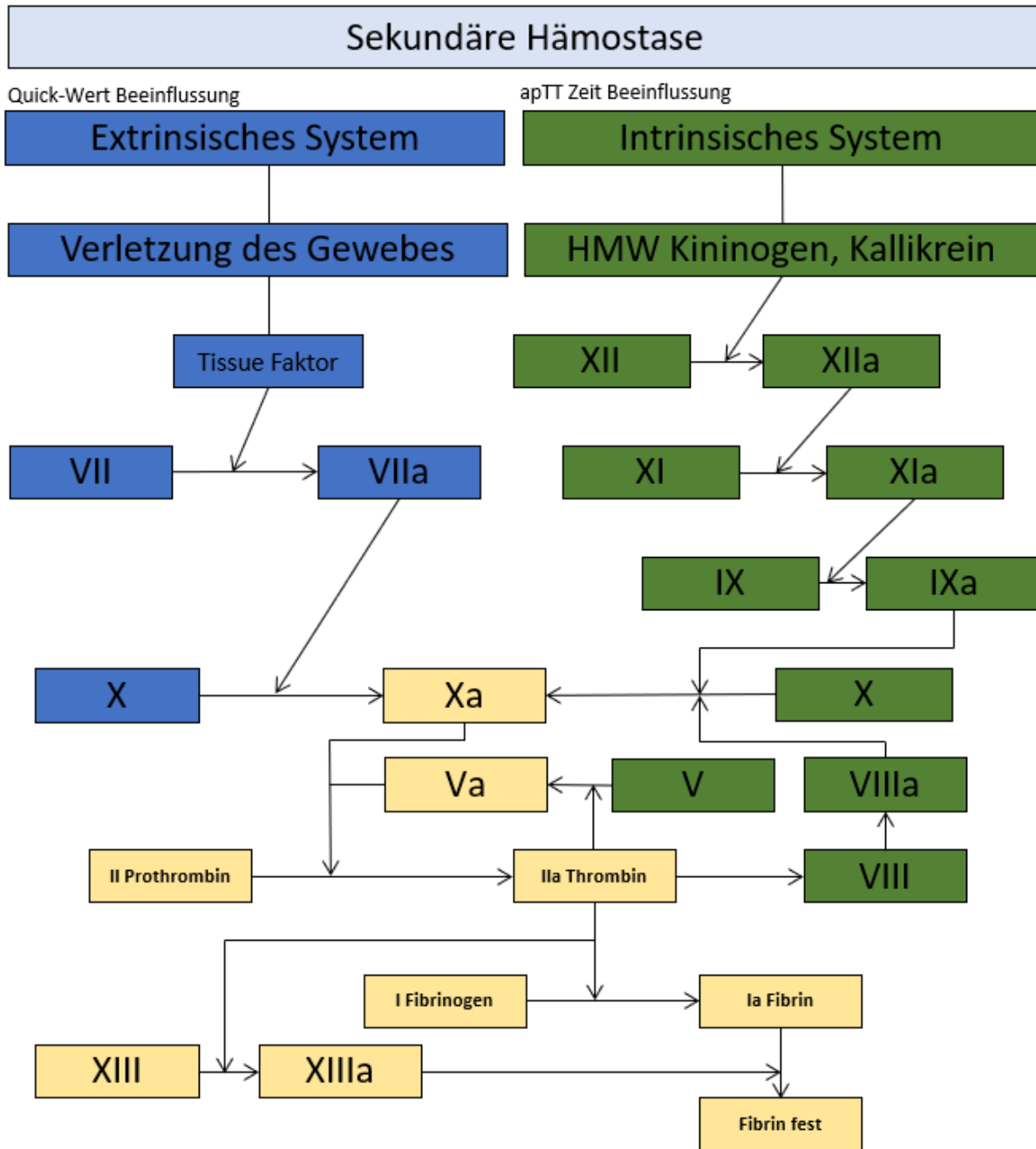


Abb. 2: Abbildung zur Darstellung der sekundären Hämostase (Oldenburg, 2006).

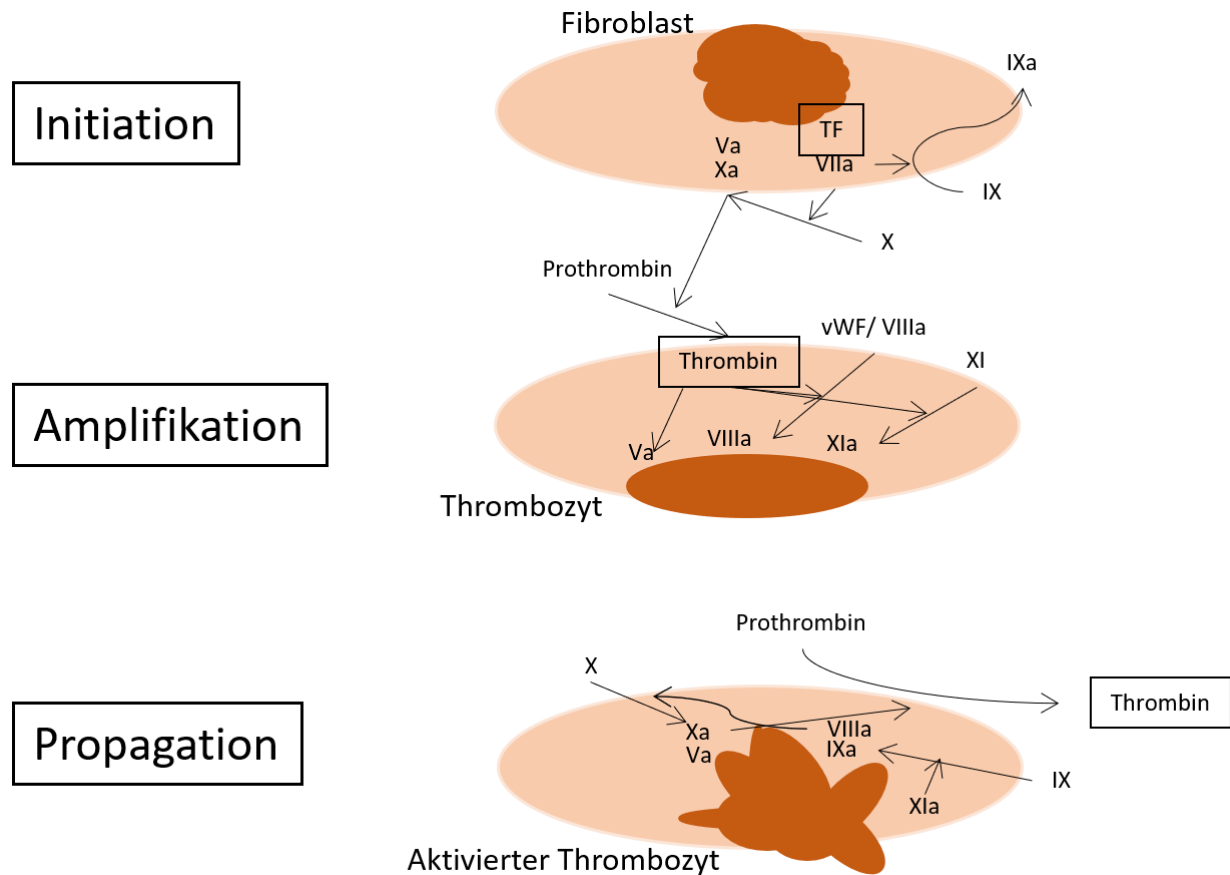


Abb. 3: Darstellung des zellbasierten Modells der Hämostase (Hoffman und Monroe, 2001).

1.2 Hämophilie

1.2.1 Hämophilie A und B

Die Hämophilie A und B sind X-chromosomal rezessiv vererbte Gerinnungsstörungen, die mit einer Blutungsneigung einhergehen. Da die Erbinformation auf dem X-Chromosom liegt, sind in der Regel männliche Individuen betroffen. Der Hämophilie A beziehungsweise B liegt eine verminderte oder fehlende Produktion des Faktors VIII bzw. des Faktors IX zugrunde. Die Blutgerinnungsstörung wird meist von der Mutter vererbt, die eine Konduktorin ist. In 30 % der Fälle sind auch spontane Mutationen für die Erkrankung verantwortlich (Mannucci und Tuddenham, 2001; Oldenburg et. al, 1993). Die Prävalenz für Hämophilie beträgt rund 1:10.000, wobei die Hämophilie A 5- bis 6-mal öfter vorkommt als die Hämophilie B (Lison und Spannagl, 2014). Die Hämophilie A macht ca.

80-85 % aller Hämophilie Erkrankungen aus (Srivastava et al., 2013). Weltweit wurden ca. 180.000 Menschen mit einer Hämophilie diagnostiziert. Insgesamt geht die *World Federation of Hemophilia* von ca. 400.000 Menschen auf der ganzen Welt aus, die an Hämophilie erkrankt sind (World Federation of Hemophilia, 2017). Das Vorkommen der Erkrankung ist beim weiblichen Geschlecht selten. Ausnahmen können strukturelle oder numerische X-Chromosomenanomalien wie bei der testikulären Feminisierung oder beim Ulrich-Turner Syndrom sein. Auch wenn der Vater ein Hämophiler ist und die Mutter eine Konduktorin trägt die Tochter beide X-Chromosome mit dem Gendefekt für den Faktor VIII (FVIII) oder IX (FIX). Zudem kann eine Hämophilie bei Konduktorinnen im Rahmen einer X-Inaktivierung auftreten (Muntau, 2011). Bei den Konduktorinnen kann das Niveau des jeweiligen Faktors vermindert sein, sodass Blutungsereignisse vorkommen können und eine Therapie nötig wird (Lingohr et al., 2013).

Insgesamt gibt es eine hohe Anzahl an verschiedenen Mutationen des Faktor-VIII-Gens mit seinen 186.000 Basenpaaren und 26 Exons (Gitschier et al., 1984; Tuddenham et al., 1994). Knapp 50 % aller Mutationen gehen auf die Intron-22-Inversion zurück. Einen weiteren wichtigen Anteil an Mutationen machen zu jeweils 10-15 % kleine Deletionen oder Insertionen, Stopp-Mutationen und Missense-Mutationen aus (Becker et al., 1996; Oldenburg und Hertfelder, 2006). Die Intron-22-Inversion liegt bei 40 bis 50 % der schweren Hämophilie A vor (Jenkins et al., 1994; Kumar et al., 2015; Mantilla-Capacho et al., 2007). Das Faktor-IX-Gen ist kleiner und setzt sich aus 8 Exons und 461 Aminosäuren zusammen. Bei der Hämophilie B finden sich bei über zwei Drittel Missense-Mutationen, bei 14 % Nonsense-Mutationen und bei den restlichen verschiedenen Mutationen unter 5 %. Der Mutationstyp spielt eine entscheidende Rolle für das Risiko einer Hemmkörperbildung (Oldenburg und Hertfelder, 2006).

Die Hämophilie wird in unterschiedliche Schweregrade unterteilt. Eine Unterteilung findet anhand der Plasma-Faktoraktivität statt. Die Schweregrade unterteilen sich in eine schwere, mittelschwere und milde Form und sind in Tabelle 1 abgebildet (Rosendaal, 2001).

Tab. 1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie (Rosendaal, 2001)

Schweregrade der Hämophilie	Faktoraktivität (Faktor VIII/IX)
Schwer	< 1 %
Moderat	1-5 %
Leicht	> 5 % - < 40 %

Klinisch äußert sich die Hämophilie in einer erhöhten Blutungsneigung. Insbesondere kommt es bei der schweren Form häufiger zu Haut-, Weichteil- oder Gelenkblutungen, aber auch das zentrale Nervensystem kann betroffen sein. Patienten mit schwerer Hämophilie haben des Öfteren spontane Blutungen und Bagateltraumata führen zu Blutungen. Bei den mittleren oder leichten Formen sind das Blutungsrisiko und die Ausprägung geringer. Meist sind die Blutungen verletzungsbedingt oder treten bei invasiven Maßnahmen oder Operationen auf (Fischer, 2014). Die schwere Hämophilie wird zu 90 % im 1. Lebensjahr diagnostiziert, wenn die Kinder laufen lernen und es zu Weichteil- oder Gelenkblutungen kommt (Zimmerman und Valentino, 2013).

1.2.2 Therapie der Hämophilie

Die Faktorsubstitution ist die Therapie der Wahl bei Patienten mit Hämophilie mit Blutungen. Der fehlende Gerinnungsfaktor kann entweder zur Behandlung einer akuten Blutung gegeben werden (*On-Demand-Therapie*) oder bei schwerer Hämophilie zur Prophylaxe, um spontane Blutungen zu verhindern (Zimmerman und Valentino, 2013). Des Weiteren kann durch die Prophylaxe bei schwerer Hämophilie die Frequenz der Einblutungen in Gelenke reduziert werden, sodass die Gelenkzerstörung verhindert wird (Manco-Johnson et al., 2007; Oldenburg, 2015). Auch vor invasiven Maßnahmen und Operationen wird die wiederholte Faktorsubstitution genutzt, um die Gerinnung zu normalisieren (Zimmerman und Valentino, 2013).

Es gibt plasmatische und rekombinante Faktorenkonzentrate. Die plasmatischen Gerinnungsfaktorenkonzentrate weisen durch die viralen Testungen und Virusinaktivierungsverfahren so gut wie kein erhöhtes Risiko für Übertragungen viraler Infektionen auf und können als gleichwertig mit den rekombinanten Faktorkonzentraten betrachtet werden (Oldenburg et al., 2010). Durch Schulungen und gezielte Anweisungen von den Hämophilie-Zentren können sich die meisten Patienten mit Hämophilie die Faktorenkonzentrate selbst spritzen oder diese werden von Familienmitgliedern

verabreicht (ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung). Somit sind längere Krankenhausaufenthalte nur bei Komplikationen, wie schweren Blutungen oder Operationen, notwendig. Die zugeführte Faktorendosis ist unter anderem abhängig vom Ausmaß und Lokalisation der Blutung beziehungsweise der Operation. Auch die Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors ist für die Therapie entscheidend (Barthels, 2006). Empfehlungen für die Initialdosis finden sich in den Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer, 2020). Um Arthropathien zu vermeiden, sollte direkt oder unmittelbar nach der ersten Gelenkblutung eine effektive Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und B erfolgen (Lee et al., 1998).

1.2.3 Hemmkörper

Die Entwicklung eines Hemmkörpers stellt mittlerweile die größte Therapiekomplication bei Patienten mit schwerer Hämophilie dar, weil er die klassische Faktorsubstitutionstherapie ineffektiv macht. Etwa 20 bis 30 % der Patienten mit einer schweren Hämophilie A bilden einen Hemmkörper und lediglich ca. 3 % der Patienten mit einer schweren Hämophilie B bilden einen Hemmkörper. Genetische Faktoren haben sich als Risikofaktoren für die Bildung eines Hemmkörpers herausgestellt. Vor allem Mutationen, die zu einer Abwesenheit oder zu einer ausgeprägten Verkürzung des Faktor-VIII/IX-Proteins führen, sind mit einem hohen Risiko einer Hemmkörperbildung assoziiert. Auch zeigte sich, dass Umweltfaktoren wie zum Beispiel virale oder bakterielle Infektionen in der Kindheit sowie Impfungen während der Faktorsubstitution oder Operationen eine Rolle für die Bildung eines Inhibitors spielen können (Oldenburg et al., 2004). Die Alloantikörper führen zu einer Inaktivierung oder starken Verkürzung der Halbwertszeit des Gerinnungsfaktors und erhöhen somit das Blutungsrisiko. Meistens tritt der Hemmkörper innerhalb der ersten 50 Expositionstage auf und es kommt zu Blutungskomplikationen trotz Faktorengabe (Fischer, 2014; Saint-Remy et al., 2004; Van Den Berg et al., 2019). Es ist wichtig, Hemmkörper so früh wie möglich zu erkennen. Daher sollten bei Patienten mit Hämophilie bei den ersten Faktorsubstitutionen regelmäßig Hemmkörpertests durchgeführt werden. Später sollten die Hemmkörpertests auch vor chirurgischen Interventionen und bei einem unzureichenden Ansprechen auf die Therapie eingesetzt werden (Meili, 2004). Der Hemmkörpertiter wird im Bethesda-Test ermittelt und in Bethesda-Einheiten pro Milliliter Plasma (BE/ml) angegeben. Eine

Bethesda-Einheit an Hemmkörpern senkt die Faktor-Aktivität in einem Milliliter Plasma um 50 % (Kasper et al., 1975). Nach Höhe des Hemmkörpertiters werden „High-“ und „Low-Responder“ unterschieden. Als High-Responder gelten Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 5 BE/ml. Low-Responder haben Hemmkörpertiter unter 5 BE/ml. Bei Vorliegen eines transienten Hemmkörpers kann die Therapie mit Gerinnungsfaktorkonzentrat in gleicher Art und Weise weitergeführt werden wie zuvor (Brackmann, 2006; Rosendaal, 2001).

1.2.4 Therapie der Hemmkörper und das Bonn-Protokoll

Ca. 50 % aller Patienten mit Hämophilie besitzen einen niedrigtitrigen Hemmkörper. Diese Patienten können meist durch eine höhere Dosis Faktorkonzentrat beziehungsweise durch kürzere Dosierungsintervalle therapiert werden. Bei hohen Hemmkörpertitern ist die prophylaktische Therapie mit dem Gerinnungsfaktor unwirksam (Pabinger et al., 2015). Diese Patienten erhalten sogenannte Bypass-Konzentrate, die keinen FVIII oder FIX für ihre Aktivierung benötigen und eine Blutstillung bewirken. Hierfür steht rFVIIa zur Verfügung. Der Vorteil von diesem Konzentrat ist, dass er keinen Anstieg des Hemmkörpers (*Boosterung*) bewirkt und wenige Nebenwirkungen aufweist (Meili, 2004). Auch Feiba, ein partiell aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat (PPSB), kann zur Blutungsprophylaxe bei Patienten mit Hemmkörpern eingesetzt werden. Es enthält neben dem Prothrombinkomplex zusätzlich auch FVIII. Als Nebenwirkung besteht eine Thrombogenität (Barthels und Oldenburg, 2008). Mit Hilfe dieser beiden Medikamente können 80 bis 100 % aller Blutungen gestoppt werden (Brackmann, 2006).

Um eine vollständige und permanente Entfernung des Hemmkörpers bei Hämophilie zu erzielen, wird eine ITT durchgeführt. Die ITT funktioniert durch hohe tägliche FVIII-Gaben und stellt eine große Herausforderung für den Patienten dar. (Brackmann et al., 1999). Die ITT ist bei Patienten mit Hämophilie A in ca. 60 % erfolgreich (Baghaipour und Steen Carlsson, 2015). Dahingegen hat die ITT bei Hemmkörper-Patienten mit einer Hämophilie B mit 25 % eine wesentlich geringere Erfolgsrate. Dies liegt vor allem daran, dass bei der Therapie der Patienten mit Hämophilie B mehr Nebenwirkungen auftreten wie zum Beispiel ein nephrotisches Syndrom und allergische Reaktionen. Einzelfallberichte zeigen, dass eine begleitende Immunsuppressionstherapie und Immunglobulingaben zusätzlich zur ITT erfolgreich sein können (Beutel et al., 2009; Holstein et al., 2014). Für

die ITT gibt es verschiedene Protokolle, die alle auf systemischen Beobachtungen und Erfahrungen beruhen, aber deren Wirkmechanismus noch nicht genau erforscht ist. Die drei bekanntesten Protokolle sind das Bonn-, Malmö-, und Van-Crefeldt-Protokoll (Oldenburg, 2008). Das Bonn-Protokoll wird im folgenden Kapitel genauer beschrieben. Beim Malmö-Protokoll werden Faktorkonzentrat, Cyclophosphamid und Gammaglobuline verabreicht. Bei hohen Inhibitortitern erfolgt eine zusätzliche Immunadsorption (Freiburghaus et al., 1999). Bei dem Van-Crefeldt-Protokoll handelt es sich um ein Niedrig-Dosis-Schema, welches bei Hemmkörper-Patienten jeden zweiten Tag die Gabe von 25 IE/kg FVIII vorsieht. (Mauser-Bunschoten et al., 1995).

1.2.5 Entstehung und Entwicklung des Bonn-Protokolls

Im Jahr 1974 wurde Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern zum ersten Mal erfolgreich ein aktiviertes PPSB bei hämorrhagischen Episoden verabreicht. Die partielle Thromboplastinzeit verkürzte sich unmittelbar nach der Infusion. Dieser neue Therapieansatz in der Hämophilie schien erfolgreich für die Therapie von Blutungen bei Hemmkörperpatienten zu sein (Kurczynski und Penner, 1974). Kurze Zeit danach wurde ein 20-jähriger Hemmkörper-Patient täglich mit einer Kombination aus hohen Faktor-VIII-Dosen und einem aktivierten PPSB in Bonn behandelt. In der ersten Woche der Behandlung des Hemmkörper-Patienten stieg der Hemmkörpertiter auf über 1100 BE/ml an, hierfür wurde er 10 Tage lang mit täglich 12.000 Einheiten FVIII behandelt. Dies führte zu einem Abfall des Hemmkörpertiters, sodass im weiteren Verlauf die Dosis des Gerinnungsfaktors reduziert werden konnte. Nach 3 Monaten täglicher Substitutionen hatte der Patient einen Hemmkörpertiter von 1 BE/ml. Nach 7 Monaten hatte er mit täglichen Substitutionen von FVIII und PPSB keinen nachweisbaren Hemmkörper mehr. Das Therapiekonzept wurde als Bonn-Protokoll bezeichnet (Brackmann und Gormsen, 1977). Das aktuelle Bonn-Protokoll basiert auf einer zweimal täglichen FVIII-Gabe in Höhe von 100 IE/kg KG sowie einer zweimal täglichen Gabe des aktivierten PPSB in Höhe von 50 IE/kg KG, so lange bis der Hemmkörpertiter abfällt und die Faktor-VIII-Aktivität wieder messbar ist. Zu diesem Zeitpunkt kann die Gabe des aktivierten PPSB eingestellt werden und die Faktor-VIII-Gaben werden auf 150 IE/kg KG zweimal täglich erhöht. Die hohen Faktor-VIII-Gaben werden beibehalten, bis der Hemmkörper nicht mehr nachweisbar ist (Brackmann et al., 2018). Es zeigte sich, dass bei High-Respondern der Inhibitor

durchschnittlich nach 7 Monaten kleiner als 1 BE/ml war und die gesamte Therapie nach dem Bonn-Protokoll ca. 15 Monate dauerte (Brackmann et al., 1996).

1.3 Einsatz von zentralvenösen Zugängen für die Therapie

Der venöse Zugang ist für die Verabreichung von Faktorkonzentraten unerlässlich (Ewenstein et al., 2004). Hierfür werden in erster Linie periphere Venen punktiert. Bei kleinen Kindern ist die periphere Venenpunktion oft schwierig und es werden häufiger zentralvenöse Zugänge verwendet, um wiederholte Faktorgaben zu ermöglichen (Valentino und Kapoor, 2005). Die zentralvenösen Zugänge sind insbesondere bei Kleinkindern im Rahmen der Prophylaxe und der ITT von anerkanntem Wert. Als zentralvenöse Zugänge bei Patienten mit Hämophilie werden am häufigsten Portkatheter verwendet. Die zentralvenösen Zugänge sollten nicht länger als nötig verwendet werden, denn Infektionen stellen die häufigste Komplikation dar. Deshalb sind die strikte Einhaltung der Handwäsche und die aseptische Technik wesentliche Elemente der Katheterpflege. Aus diesem Grund ist die Schulung der Betreuungspersonen ein wichtiger Bestandteil für die Verwendung von zentralvenösen Zugängen und sollte regelmäßig überprüft werden (Ewenstein et al., 2004).

1.4 Portimplantation

Im Jahre 1982 wurde in den USA das erste Portkatheter-System über die Vena subclavia implantiert. Hierdurch bestand die Möglichkeit einer Chemotherapie über zentrale Venenzugänge. Aber auch andere Infusionen und Medikamente konnten über den Portkatheter appliziert werden (Gyves et al., 1982). Zu einem Portkatheter gehört eine kunststoffhaltige, keramikhaltige oder titanhaltige Portkammer, in welche durch eine aus Silikon bestehende Membran eine Injektion stattfinden kann. Die Kammer wird über ein spezielles Verbindungsstück (Konnektionsmuffe) mit dem Katheterschlauch des Systems verbunden. Es gibt, abhängig vom jeweiligen Anwendungsbereich, unterschiedliche Portkathetersysteme. Für die perkutane Injektion sind besondere Portkanülen notwendig, um die Silikonmembran nicht zu zerstören. Es sind bis zu 2000 Punktionen der Membran möglich (Haeder und Jähne, 2013). In lokaler Anästhesie wird ein Hautschnitt (circa zwei Fingerquerbreiten) unterhalb der linken oder rechten Klavikula gemacht. Das Gewebe wird bis zur Faszie freigelegt, um die Portkammer darauf zu installieren und später festzunähen. Für den Portschlauchkatheter können mehrere Venen genutzt werden, wie

die V. subclavia, die V. cephalica sowie die V. jugularis interna und externa. Die jeweilige Vene wird freigelegt, punktiert oder eingeschnitten, sodass der Schlauch des Portsystems in das Gefäß vorgeschoben werden kann. Der Portschlauchkatheter wird mittels der Bildverstärkerkontrolle bis zum Abgang der Vena cava in das rechte Atrium eingeführt. Das andere Ende des Portkatheterschlauches wird mit der Portkammer verbunden. In Abbildung 4 ist die die Portimplantation schematisch dargestellt. Zur postoperativen Kontrolle ist ein Röntgenthorax zwingend erforderlich und es sollte ein Portpass mit allen wichtigen Informationen an den Patienten ausgehändigt werden (Fahlke et al., 2008). Die Durchführung einer Portkatheterimplantation bei Patienten mit Hämophilie kann von Chirurgen sowie von interventionellen Radiologen durchgeführt werden. Sie sollte unter lokal einheitlichen Praktiken durchgeführt werden (Valentino und Kapoor, 2005). Bei Patienten mit Hämophilie sollte diese in Absprache mit einem Hämophilie-Zentrum geschehen (National hemophilia foundation, 2001). Bei Infektion sollte der Portkatheter entfernt und ein neuer installiert werden. Zudem sollten alle Portkatheter entfernt werden, wenn sie nicht mehr benötigt werden (Taylor und Palagiri, 2007). Frühe Komplikationen der Operation sind Pneumothorax, Hämatothorax, unabsichtliche arterielle Punktionen, Hämatome sowie Arrhythmien. Zu den späteren Komplikationen gehören der Katheterbruch, Erosion, Okklusion, Verschiebung oder Migration und Infektion (Ares und Hunter, 2017). In einer Studie von Khair et al. (2017) stellte eine Infektion mit 34 % den Hauptgrund für die Entfernung des Portkathetersystems bei Patienten mit Hämophilie dar. Die Infektion ist eine schwerwiegende Komplikation und mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und erheblichen Kosten verbunden (Duesing et al., 2016). Die Portkatheterexplantation ist in der Regel nicht schwierig, allerdings kann die lange Verweildauer des Portkatheters für die Chirurgen bei der Entfernung zu einer Schwierigkeit werden (Haeder, 2018). Im Durchschnitt kann die Explantation des Portkathetersystems in 10 bis 15 Minuten vollzogen werden. Es wird in lokaler Anästhesie operiert (Hofmann, 2007). Durch die Exzision der Narbe wird die Portkammer freigelegt und es erfolgen eine Biopsie sowie ein Abstrich zur bakteriologischen Untersuchung. Dann wird eine Drainage eingelegt, welche nach zwei Tagen bei guter Wundheilung gezogen werden kann (Hennes und Hofmann, 2016).

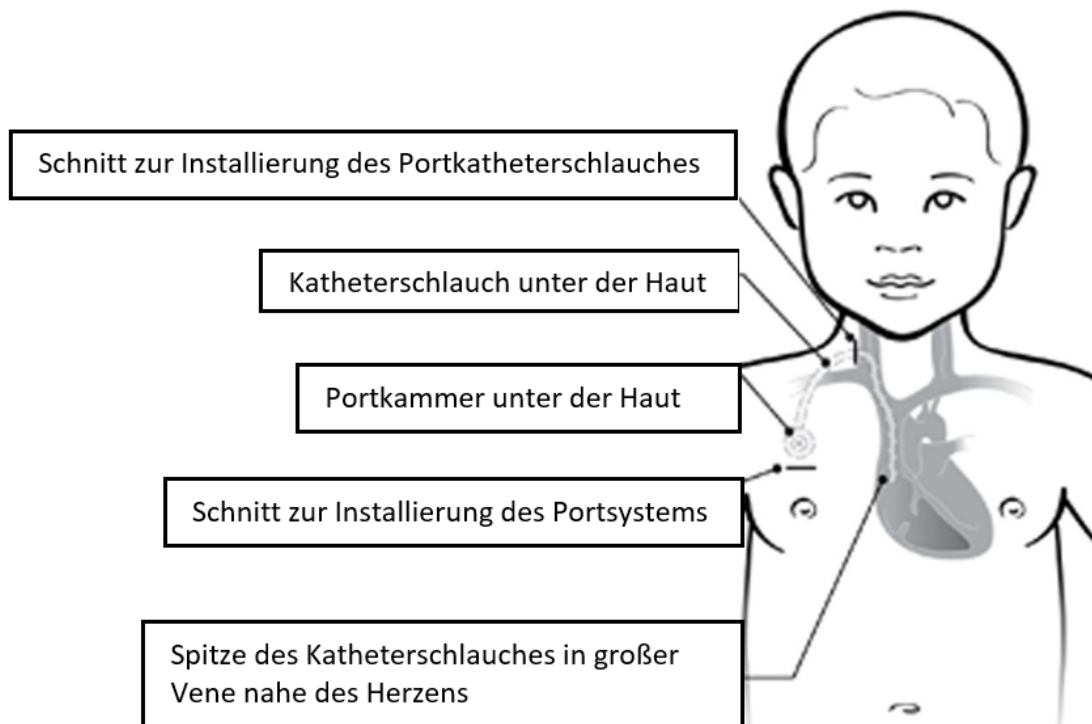


Abb. 4: Schema zur Portimplantation und Katheterpositionierung (Chandrasekaran und Somasundaram, 2014).

1.5 Komplikationen nach der Clavien-Dindo Klassifikation

Um eine optimale Qualitätsbewertung chirurgischer Komplikationen und eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, entwickelte eine Schweizer Chirurgen-Gruppe von 1992 bis 2004 die Clavien-Dindo Klassifikation (Dindo et al., 2004). Diese ist in Tabelle 2 dargestellt. Die Evaluation fünf Jahre nach Einführung der Klassifikation zeigt, dass die Klassifikation nach Clavien-Dindo eine Gültigkeit und Anwendbarkeit in vielen chirurgischen Bereichen hat. Von der subjektiven, ungenaueren Einteilung nach den *Minor*- und *Major*-Begriffen wird abgeraten (Clavien et al., 2009). Das Bewertungssystem stützt sich hauptsächlich auf die Therapie, die zur Behandlung der Komplikationen eingesetzt wird (Dindo et al., 2004).

Tab. 2: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al., 2004).

Grad	Definition
I	Jede Abweichung von der normalen postoperativen Behandlung ohne den Einsatz einer pharmakologischen Therapie oder von chirurgischen, endoskopischen oder radiologischen Interventionen. Zulässige Maßnahmen: Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte, Physiotherapie und Öffnung von Wundinfektionen am Krankenbett
II	Erforderliche pharmakologische Behandlung mit anderen Medikamenten als den genannten der Stufe I, sowie Bluttransfusionen und einer kompletten parenteralen Ernährung.
III	Erforderliche chirurgische, endoskopische oder radiologische Intervention
IIIa	Eingriff nicht unter Allgemeinanästhesie
IIIb	Eingriff unter Allgemeinanästhesie
IV	Erforderliche Intensivtherapie aufgrund lebensbedrohlicher Komplikationen (einschließlich von ZNS-Komplikationen)
IVa	mit Einzelorganversagen (einschließlich Dialyse)
IVb	mit Multiorganversagen
V	Tod des Patienten

1.6 Operationen bei Patienten mit Hämophilie

Mehrere Studien zeigen, dass es bei kleinen und großen Operationen zwischen Patienten mit Hämophilie und Patienten ohne Hämophilie vergleichbare Ergebnisse gibt (Chapin et al., 2017; Goldmann et al., 2010; Lingohr et al., 2014; Rogenhofer et al., 2013). Um dies sicherstellen zu können, ist es wichtig, ein gutes interdisziplinäres Management zu haben und verfahrensspezifische Leitlinien auch bei geringfügig invasiven Eingriffen anzuwenden (Chapin et al., 2017). Die Behandlung mit rFVIIa verbesserte bei Blutungsepisoden und invasiven Verfahren die Therapie von Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern. Sie ermöglicht eine hohe Erfolgsrate bei kleinen und großen Operationen und schließt eine große Lücke in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie mit einem Hemmkörper (Santagostino et al., 2015). Die hämostatische Behandlung mit Bypass-Produkten ist entscheidend für das chirurgische Management bei Patienten mit Hemmkörpern und sollte vor der Operation geplant werden. Der US-Beipackzettel für den rFVIIa enthält spezifische Empfehlungen für kleinere und größere Operationen. Bei kleinen Operationen wird eine Anfangsdosis von 90 µg / KG unmittelbar

vor dem Eingriff empfohlen. Für die Dauer der Operation werden wiederholte Gaben in 2 Std. Intervallen empfohlen. In den ersten 48 Stunden postoperativ sollten die Bolusinjektionen in 2 Std. Intervallen fortgeführt werden und dann in 2 bis 6 Std. Intervallen bis die Heilung stattgefunden hat. Bei größeren Operationen sollten 90 µg / KG unmittelbar vor dem Eingriff verabreicht werden und in 2 Std. Intervallen für die Dauer der Operation wiederholt werden. Postoperativ sollten für 5 Tage in 2 Std. Intervallen Bolusinjektionen gegeben werden gefolgt von 4 Std. Intervallen bis zur Heilung (Escobar et al., 2012). Für die rFVIIa-Gaben bei Operationen gibt es auch weitere Empfehlungen von anderen Ländern beziehungsweise Fachgruppen wie zum Beispiel aus England oder Kanada (Giangrande et al., 2009; Teitel et al., 2009). Die Hauptkomplikation der Portkatheter bei Patienten mit Hämophilie besteht in der Infektion des Portkatheters, in selten Fällen kann es auch zu klinischen Thrombosen kommen. Aus diesem Grund sollte zukünftig das Komplikationsrisiko durch die Anwendung sorgfältiger Richtlinien reduziert werden (Ljung, 2007).

1.7 Fragestellung

In dieser Untersuchung wurde verglichen, ob Portimplantationen, Portexplantationen sowie der Portwechsel bei Patienten mit Hämophilie im Vergleich zu Patienten ohne Gerinnungsstörung (Kontrollgruppe) in gleicher Art und Weise durchführbar sind. Ein besonderer Schwerpunkt wurde auf die Patienten mit Hämophilie gelegt, welche einen Hemmkörper entwickelt haben. Bei den Patienten mit Hemmkörpern wurde im Anschluss an die Operation eine ITT unter Nutzung des Portsystems, wie unter Kapitel 1.2.4. dargestellt, durchgeführt. Zu Beginn der ITT erfolgte eine Portimplantation, um einen Zugangsweg für die im Rahmen der ITT geplanten intravenösen Gerinnungsfaktorgaben sicherzustellen. Wegen des Vorliegens von Hemmkörpern und des damit verbundenen Wirkungsverlustes von FVIII/FIX Gerinnungsfaktorkonzentrat erfolgte zur Blutungsprophylaxe der Einsatz von rVIIa nach einem hausinternen Schema. Die Gabe von rFVIIa wurde postoperativ bis zur Wundheilung fortgesetzt.

Es sollte untersucht werden, ob die Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern mit dem rFVIIa Schema genauso gut für die Portoperationen eingestellt werden können, dass sie sich im Vergleich zu Patienten ohne Gerinnungsstörung hinsichtlich der perioperativen Blutungen und Komplikationen nicht unterscheiden.

In einem statistischen Vergleich wurde ein besonderes Augenmerk auf die Operationszeiten, die Komplikationsrate, die Liegedauer, postoperative Liegedauer und die Blutverluste gelegt. Es sollte geprüft werden, ob sich das Operationsschema mit rFVIIa als ein sicheres Vorgehen bei Portoperationen bei Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern erweist.

2. Material und Methoden

2.1 Design der Studie

In der folgenden Dissertation wurden retrospektiv Daten von 50 Patienten mit Hämophilie, welche meist einen Hemmkörper aufwiesen, erhoben. Diese Daten umfassen die Portimplantation, Portexplantation und Portwechsel, das heißt eine gleichzeitige Portexplantation und Portimplantation. Hierbei handelt es sich um Patienten des Hämophilie-Zentrums der Universitätsklinik Bonn. Die durchgeführten Portoperationen bei den Patienten mit Hämophilie sollten mit Patienten ohne Hämophilie verglichen werden. Als Vergleichsgruppe dienten 25 Patienten ohne Hämophilie mit Tumorerkrankungen, die für die Durchführung einer Chemotherapie eine Portanlage erhielten. Hierbei handelte es sich um Patienten der Asklepios Kinderklinik St. Augustin.

2.2 Durchführung der Datenerfassung

Für die Daten der Patienten mit Hämophilie wurden alle Patientenakten des Hämophilie-Zentrums Bonn untersucht. Es wurde zuerst geschaut, ob bei den Patienten mit Hämophilie ein Porteingriff stattgefunden hat. Die Stammdaten wie das Alter, das Gewicht, die Hämophilie Art, der Schweregrad der Hämophilie, die Hemmkörperentwicklung, der Mutationstyp und die Laborwerte wie Hämoglobin-Wert, die aPTT, und der Quick-Wert wurden mittels des IHIS-Programms (interaktives Hämophilie Informationssystem), erfasst. Die genauen Faktorengaben und die Operationszeit, die Liegedauer, die postoperative Liegedauer, die Liegedauer des Ports, die Komplikationen, die Nachblutungen, die Explantationsgründe und die intraoperativen Faktorgaben wurden aus den Akten entnommen. Bei Patienten, welche nach dem Jahr 2000 operiert wurden, konnten einige Berichte und Informationen aus dem Orbis-Computersystem übernommen werden. Das gleiche Vorgehen wurde auf die Daten aus der Kinderklinik in St. Augustin angewendet.

2.3 Perioperative Blutungsprophylaxe mit rFVIIa (Novoseven)

Bei der Durchführung der Dauerprophylaxe (1-3 x / Woche FVIII, 2 x / Woche FIX) ist es bei den meisten Patienten mit Hämophilie in unserer Studie während der ersten Faktorgaben zu einer Hemmkörperentwicklung gekommen. Die Hemmkörperentwicklung macht eine ITT nach dem Bonn-Protokoll mit täglichen hochdosierten Faktorgaben

erforderlich. Dafür ist ein sicherer Venenzugang nötig. Da die Patienten mit Hemmkörpern meistens sehr jung sind und daher die Venensubstitution schwierig ist, wird über eine Portimplantation nachgedacht. Für die Portimplantation bei Hemmkörper-Patienten wurde ein Operationsschema mit rFVIIa-Gaben in unserem Zentrum entwickelt. Dies ist in Abbildung 5 dargestellt. Durch rFVIIa wird der ursprüngliche Gerinnungsweg unabhängig von den Faktoren VIII oder IX aktiviert. Pro Kilogramm Körpergewicht werden 90-100 µg rFVIIa nach dem Schema substituiert, sodass dadurch das Gerinnungspotenzial angehoben und der Patient sicher operiert werden kann. Falls die ITT bereits vor der Portimplantation begonnen wurde und der Hemmkörper niedrig war, wurde diese perioperativ meistens nur mit FVIII beziehungsweise Faktor IX fortgesetzt. In der postoperativen Phase wurden die Eltern der Kinder angeleitet, das Portsystem zu benutzen, um in Heimselbstbehandlung die Faktorensubstitution eigenständig durchzuführen. Dies hat den großen Vorteil, dass die Kinder nicht jeden Tag ins Krankenhaus oder in die Ambulanzen kommen müssen.

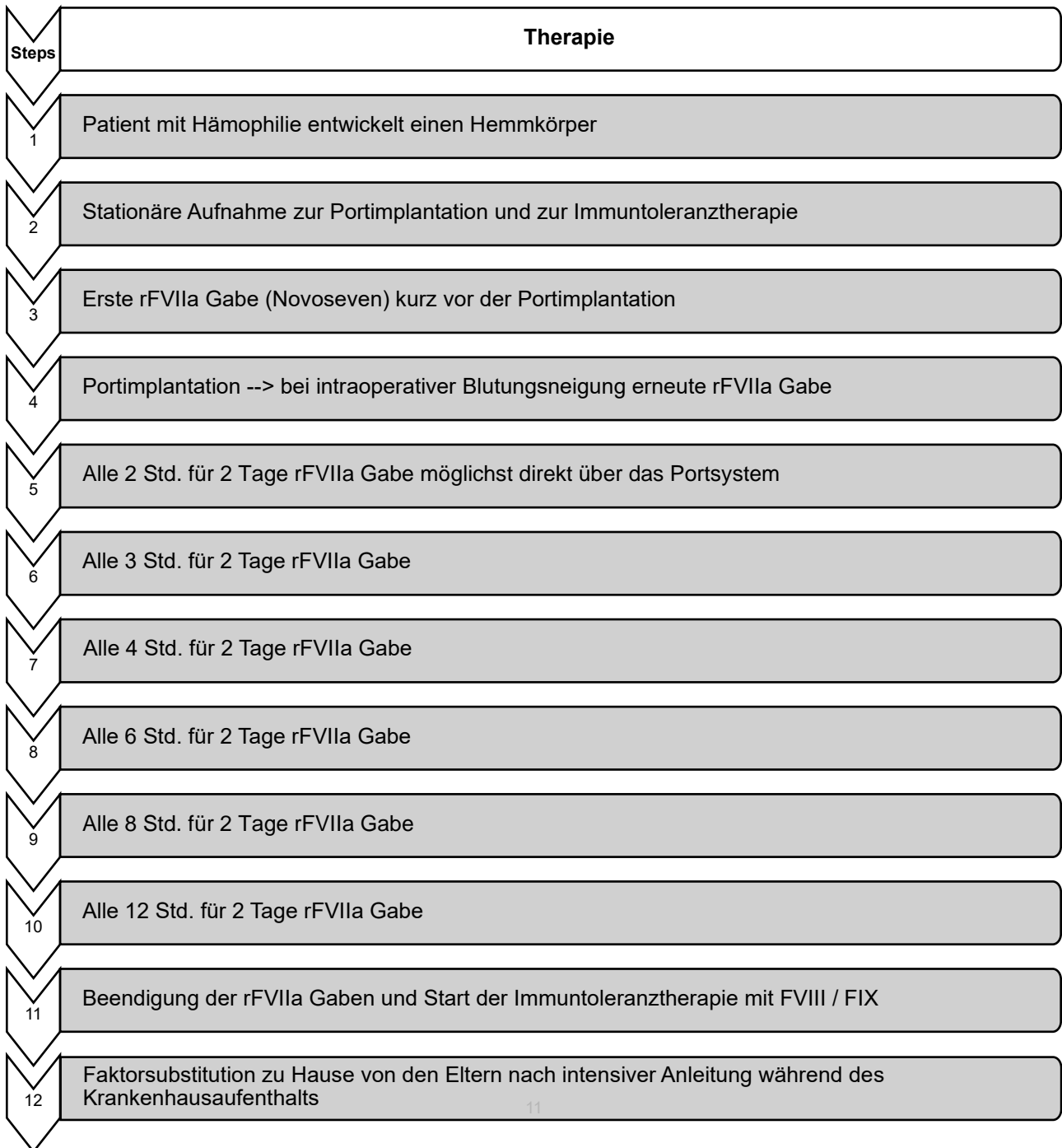


Abb. 5: Schematische Darstellung des Operationsschemas mit rFVIIa (Novoseven) bei Portimplantationen im Hämophilie Zentrum der Uniklinik Bonn.

2.4 Laborwerte

Um eine optimale Behandlung zu gewährleisten und eine gute Gerinnungskontrolle der Patienten mit Hämophilie zu haben, werden umfassende Blutentnahmen vor und im Verlauf der postoperativen Nachsorge vorgenommen. Bei den Hemmkörper-Patienten werden insbesondere die aPTT und der Hemmkörper-Titer kontrolliert. Die partielle Thromboplastinzeit wird genutzt, um das intrinsische System und den gemeinsamen Weg der Gerinnungsbildung zu erfassen. Es bewertet die Funktion der Faktoren I, II, V, VIII, IX, X, XI und XII. Um die aktivierte Thromboplastinzeit zu bestimmen werden der PTT Testreagenz bestimmte Aktivatoren hinzugefügt, die die normale Gerinnungszeit verkürzen. Normalerweise sollte die aPTT in einem Bereich von 30 bis 40 Sekunden liegen. Bei Patienten mit Hämophilie ist die aPTT aufgrund der fehlenden Gerinnungsfaktoren verlängert (Pagana und Pagana, 2013).

Im Vergleich zur aPTT sollten die Quick-Werte bei Patienten mit Hämophilie im Normbereich liegen. Der Quick-Test untersucht das extrinsische Gerinnungssystem und spiegelt die Aktivierungsfunktion der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X und Fibrinogen wider (Siegert, 2014). Es sei, denn, es liegen zusätzliche angeborene oder erworbene Gerinnungsstörungen vor. Normwerte für den Quick-Wert sollten bei 85 bis 100 % liegen (Pagana und Pagana, 2013).

Zur Evaluation des Blutverlustes bei den Operationen wurden die Hämoglobin-Werte bestimmt.

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS (Version 25) von IBM. Alle kategoriellen Variablen wurden mit Hilfe von Häufigkeiten und relativen Häufigkeiten dargestellt. Die grafische Überprüfung der stetigen Variablen zeigte keine Normalverteilung, sodass diese mit Hilfe von Median, Minimum und Maximum dargestellt wurden. Bei fehlender Normalverteilung wurde der Mann-Whitney-U-Test für die folgenden Parameter durchgeführt: Liegedauer, postoperative Liegedauer, Alter, Gewicht, Operationszeit, Laborwerte, und die invasive Liegedauer des Portsystems. Bei den Nachblutungen und der Clavien-Dindo Klassifikation wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson benutzt, um

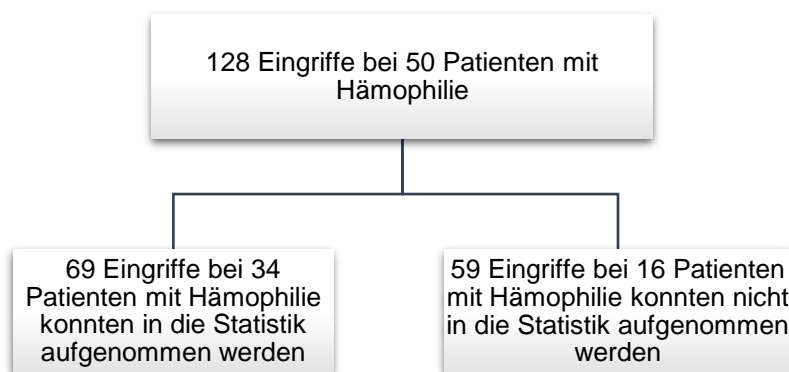
die Unabhängigkeit der Variablen zu testen. Als Signifikanzlevel wurde $\alpha = 5\%$ festgelegt. Der Fokus der statistischen Analyse lag auf dem Vergleich der ersten Portimplantationen und der ersten Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie und bei Patienten ohne Hämophilie. Die zweiten Operationen sowie die Portwechsel-Operationen wurden zur Ergänzung nur deskriptiv veranschaulicht, weil sie einen größeren intraoperativen Eingriff darstellten und aufgrund einer Infektion oder eines Defektes des Portsystems unter schwierigeren Bedingungen durchgeführt wurden. Zur Darstellung dieser deskriptiven Ergebnisse wurden Boxplots erstellt. Die „milden“ Ausreißer wurden mit einem Kreis markiert und liegen zwischen dem 1,5- bis 3-fachen des Interquartilabstands. Die „extremen“ Ausreißer wurden mit einem Stern markiert und liegen über dem 3-fachen Interquartilsabstand.

3. Ergebnisse

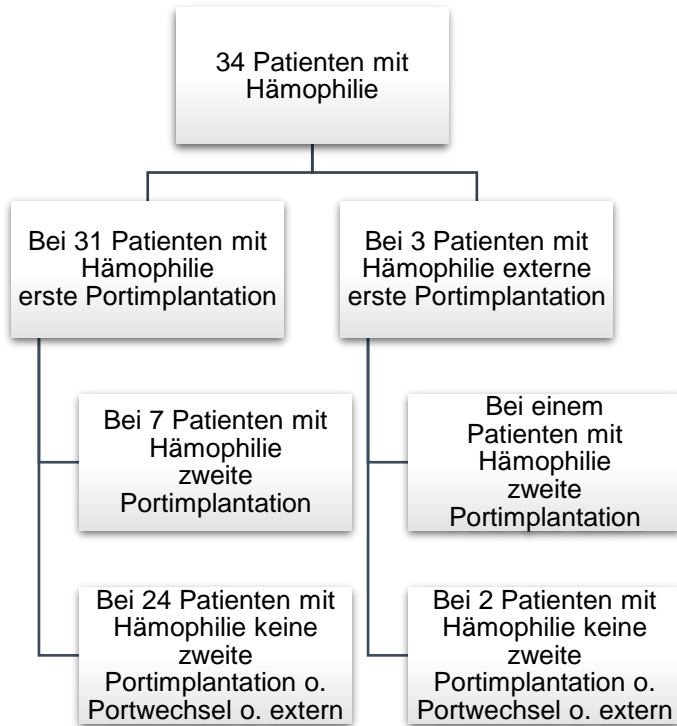
3.1 Stichprobe

Von 1992 bis 2017 sind 50 Patienten mit Hämophilie unter 18 Jahren im Hämophilie-Zentrum der Universitätsklinik Bonn operiert worden. Bei diesen wurden 128 Eingriffe vorgenommen. Da viele Patienten mehrere Eingriffe aufwiesen, wurden in der Analyse nur die ersten beiden Eingriffe der jeweiligen Operationsart aufgeführt. In die Analyse sind 34 Patienten mit 31 Erstimplantationen, und 14 Erstexplantationen eingeschlossen worden, weil bei den anderen Patienten die Mehrheit der Daten für den Vergleich fehlten. Von diesen haben 8 Patienten jeweils eine zweite Portanlage sowie eine zweite Explantation bekommen. Zudem sind 8 Portwechsel bei diesen Patienten mit Hämophilie durchgeführt worden. In der Vergleichsgruppe befanden sich 25 Patienten ohne Hämophilie, welche von 2009 bis 2016 in der Asklepios Klinik in St. Augustin operiert worden sind. In dieser Gruppe fanden in diesem Zeitraum 51 Eingriffe statt. Die Portanlage bei den Patienten ohne Hämophilie erfolgte aufgrund einer Tumorerkrankung eingesetzt, welche durch eine Chemotherapie behandelt wurde. Diese 51 Operationen teilen sich in 30 Implantationen, 20 Explantationen sowie einen Portwechsel auf (siehe Abb. 6).

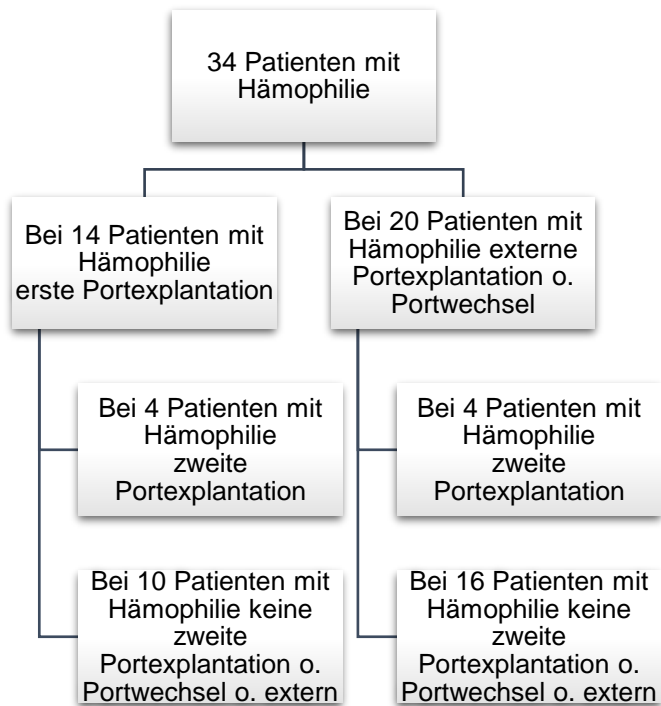
a.



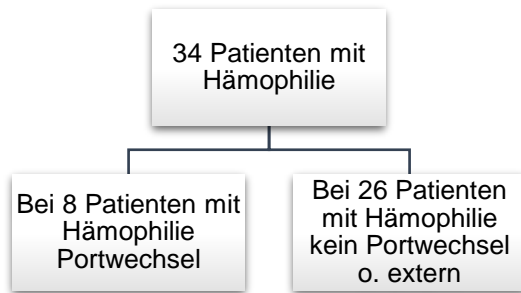
b.



c.



d.



e.

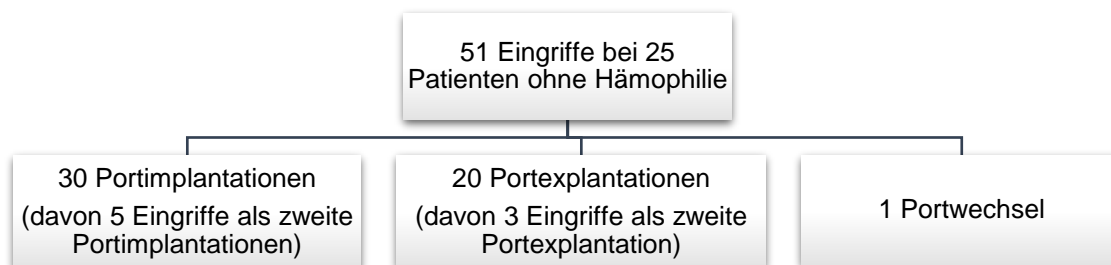


Abb. 6: Flow-Chart. a) Darstellung aller Portoperationen bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. b) Darstellung aller in die Statistik aufgenommenen Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. c) Darstellung aller in die Statistik aufgenommenen Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. d) Darstellung aller aufgenommenen Portwechsel bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. e) Portoperationen in der Vergleichsgruppe aus der Asklepios Klinik in St. Augustin zwischen 2009 bis 2016.

3.1.1 Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie

Von 34 Patienten mit Hämophilie bekamen 31 Patienten eine Portimplantation in der Universitätsklinik Bonn. Das mediane Alter der Patientengruppe lag bei 1 Jahr und erstreckte sich von 0 bis 15 Jahre. Das Gewicht betrug im Median 10,9 Kilogramm (min. 7; max. 46). Alle Patienten waren männlich. Bei 8 von 31 Patienten wurde eine zweite Portoperation durchgeführt, um die Therapie fortzuführen. In dieser Gruppe lag das mediane Alter bei 2 Jahren und erstreckte sich von 1 bis 6 Jahre. In dieser Gruppe betrug das Gewicht im Median 15,4 Kilogramm (min.11; max. 18) zur Operationszeit.

3.1.2 Portimplantationen bei Patienten ohne Hämophilie

In der Vergleichsgruppe befanden sich 25 Patienten mit jeweils einer Portimplantation. Die Altersspanne reichte von 0 bis 17 Jahre. Das mediane Alter lag bei 12 Jahren und das mediane Gewicht bei 38,2 Kilogramm (min. 10,5; max. 101). Alle diese Patienten waren Tumorpatienten und bekamen den Port aufgrund einer Chemotherapie. Von den 25 Patienten ohne Hämophilie waren 15 weiblich und 10 männlich. Der operative Eingriff unterschied sich in beiden Fällen nicht von dem bei Patienten mit Hämophilie.

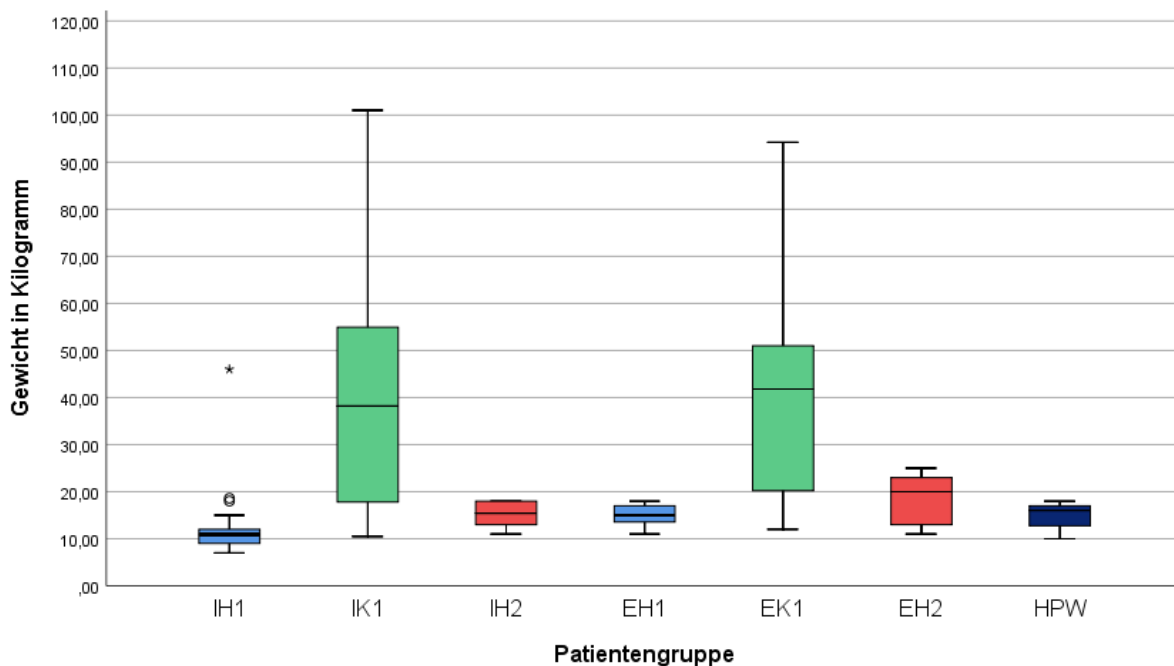


Abb. 7: Darstellung des Gewichts in Kilogramm bei der jeweiligen Portoperation (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.1.3 Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie

Von den 34 Patienten mit Hämophilie bekamen 14 Patienten eine erste Portexplantation in der Bonner Universitätsklinik. Das mediane Alter lag in der Gruppe bei 2,5 Jahren und

erstreckte sich von 1 bis 6 Jahren. Das Körpergewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Operation lag im Median bei 15 Kilogramm (min. 11; max. 18). Auch in dieser Gruppe der Patienten mit Hämophilie waren alle männlich. Die Operation erfolgte, nachdem die Patienten gut eingestellt waren und die Therapie ohne Port fortgesetzt werden konnte, wenn das Portsystem nicht mehr funktionierte oder eine Infektion des Portsystems vorlag. Insgesamt bekamen von den 34 Patienten mit Hämophilie 8 Patienten eine zweite Portimplantation in unserem Zentrum. Bei der Operation hatten diese einen medianes Alter von 3 Jahren (min. 2; max. 8) und das mediane Gewicht lag bei 20 Kilogramm (min. 11; 25).

3.1.4 Portexplantationen bei Patienten ohne Hämophilie

Von den 25 Patienten, die eine Portimplantation bekamen, wurde bei 17 Patienten nach Beendigung der Chemotherapie eine Portexplantation vorgenommen. Die Altersspanne reichte bei diesen Patienten von 2 bis 17 Jahren, wobei das mediane Alter bei 14 Jahren lag. Das Körpergewicht lag im Median bei 41,8 Kilogramm (min. 12; max. 94,25). 8 Patienten waren männlich, 9 weiblich.

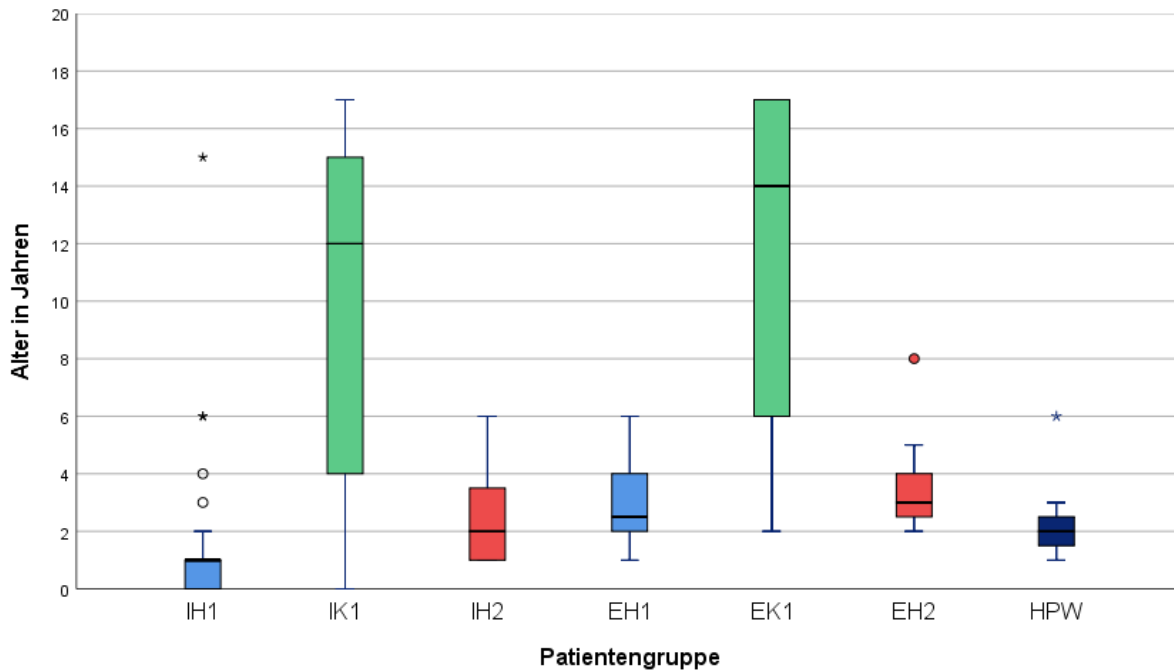


Abb. 8: Darstellung des Alters bei der jeweiligen Portoperation (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.1.5 Portwechsel bei Patienten mit Hämophilie

Von den 34 Patienten mit Hämophilie, die eine Portimplantation oder eine Portexplantation bekamen, haben 8 Patienten einen Portwechsel bekommen. Ein Portwechsel bedeutet, dass das alte Portsystem entfernt wird und entweder auf der gleichen Seite oder auf der anderen Seite ein neuer Port installiert wird. Diese Operation wurde durchgeführt, wenn ein Portsystem nicht mehr funktionsfähig war oder eine Infektion des Portsystems bestand. Die Patienten waren im Median 2 Jahre alt und die Altersspanne reichte von 1 bis 6 Jahre. Das mediane Gewicht lag bei 16 Kilogramm (min. 10; max. 18). Alle Patienten mit Hämophilie, welche einen Portwechsel bekommen haben, waren männlich.

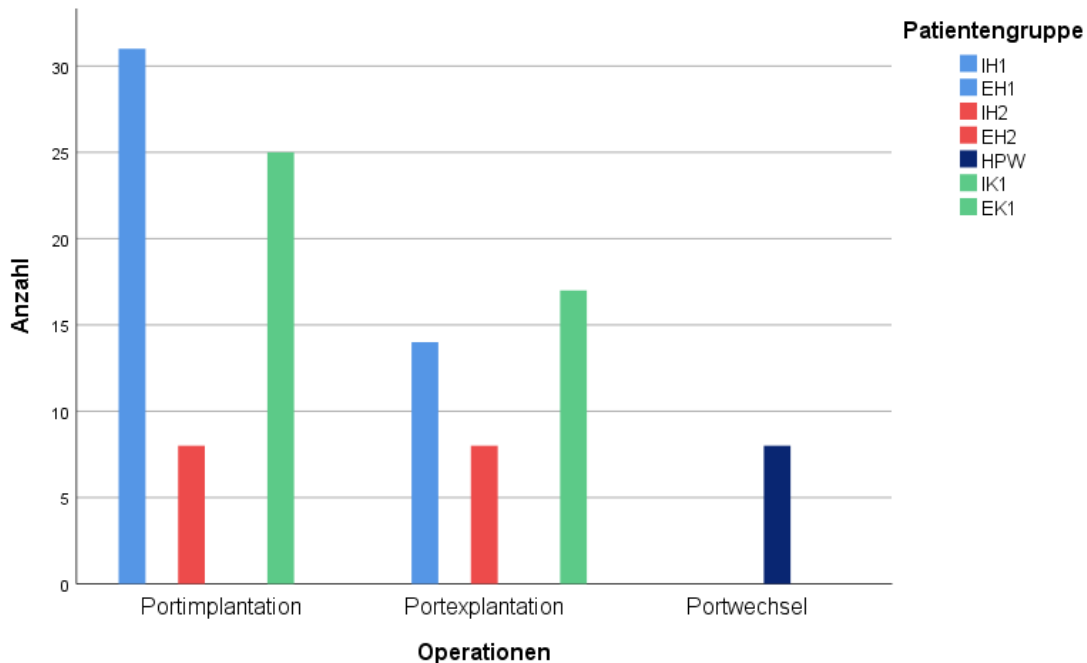


Abb. 9: Verteilung aller Portoperationen auf die Portimplantationen, Portexplantationen und der Portwechsel aller untersuchten Patienten (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EK1: Zweite Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie).

3.1.6 Hämophilie-Schweregrade und Hemmkörper-Verteilung

Bei der ersten Implantationsgruppe der Hämophilie-Gruppe wiesen 30 Patienten eine schwere Hämophilie A auf und ein Patient eine schwere Hämophilie B. In der zweiten Implantationsgruppe hatten alle 8 Patienten mit Hämophilie eine schwere Hämophilie A. Alle Explantationseingriffe bei Hämophilen fanden bei Patienten mit einer schweren Hämophilie A statt. Bei den Patienten mit Portwechseln wiesen 7 Patienten eine schwere Hämophilie A auf und ein Patient eine schwere Hämophilie B.

Von den 31 Patienten, welche die erste Portimplantation bekamen, wiesen 24 Patienten mit Hämophilie präoperativ einen Hemmkörpertiter $\geq 0,4$ BE auf. Die anderen 7 Patienten wiesen präoperativ keinen Hemmkörper auf. Bei der Gruppe der zweiten Implantation waren es 4 von 8 Patienten. In der ersten Portexplantationsgruppe hatten 6 von 14 Patienten einen Hemmkörper vor der Operation und in der zweiten Gruppe 4 von 8

Patienten. Bei den 8 Patienten mit einem Portwechsel wies die Hälfte aller Patienten einen Hemmkörper präoperativ auf (siehe Abb.10).

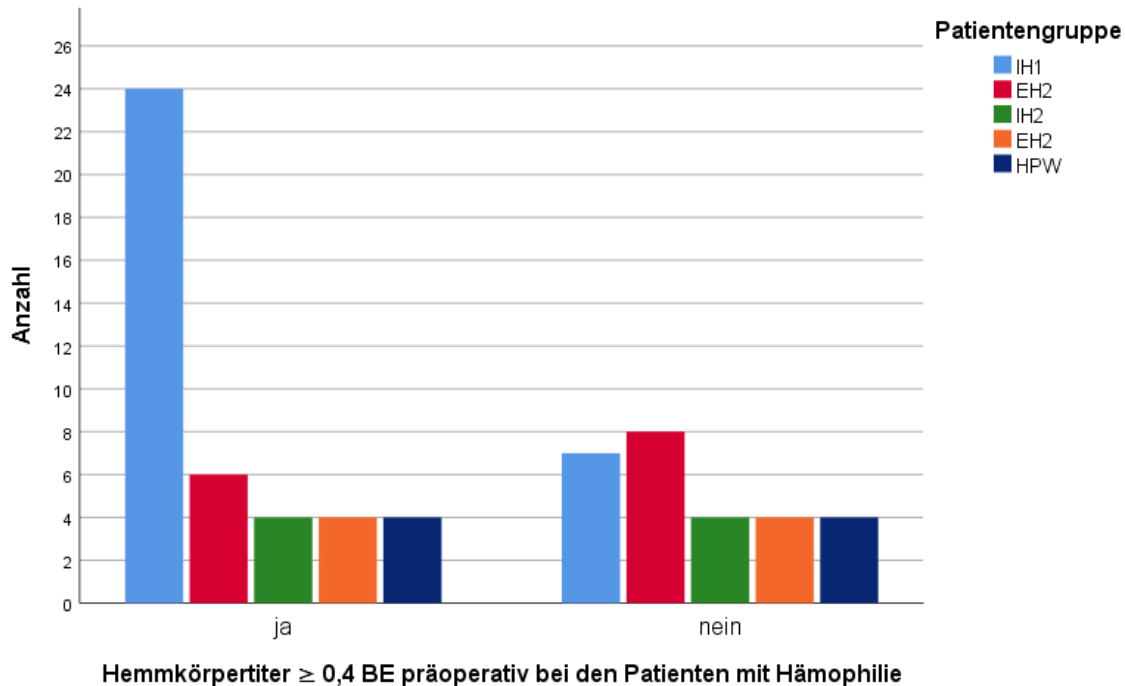


Abb. 10: Hemmkörpertiter $\geq 0,4$ BE präoperativ bei den Patienten mit Hämophilie (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.1.7 Mutationstypen der Patienten mit Hämophilie

Bei fast allen Patienten mit Hämophilie, auch insbesondere bei den Patienten mit Hemmkörperbildung, wurde eine Genanalyse durchgeführt. Von den insgesamt 34 Patienten mit Hämophilie wurde bei 18 Patienten eine *Intron-22-Inversion* Mutation festgestellt. Bei 4 Patienten mit Hämophilie konnten kleine Deletionen als Mutationen identifiziert werden. Es gab 3 Patienten mit Hämophilie, welche nicht getestet wurden oder keine Mutation aufwiesen. Jeweils 2 Patienten wiesen große Deletionen, Missense-Mutationen, Punktmutationen an der Spleißstelle oder Stoppmutationen auf. Bei einem

Patienten wurde eine Nonsense-Mutation diagnostiziert (siehe Abb.11). Der Patient mit der schweren Hämophilie B wies eine große Deletion auf.

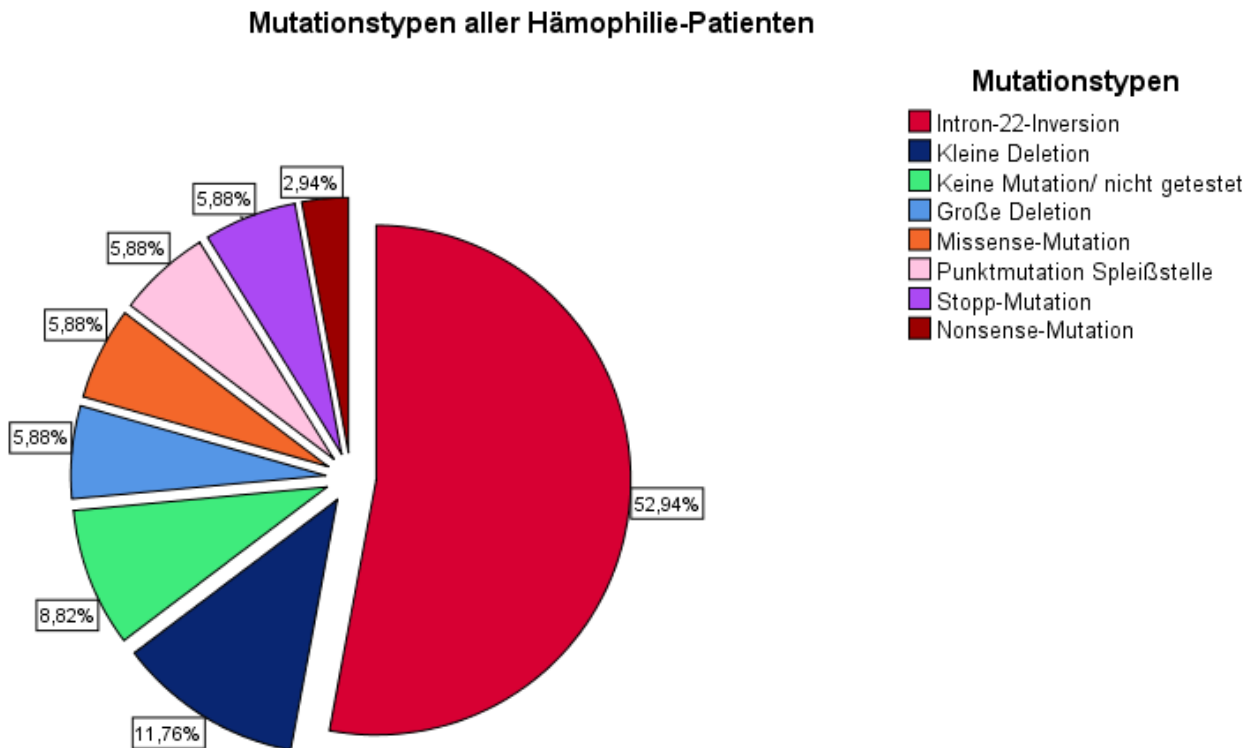


Abb. 11: Darstellung der Mutationstypen aller 34 operierten Patienten mit Hämophilie.

3.2 Operationszeiten

Für die Operationszeit wurde bei allen Operationen die Schnitt-Naht-Zeit analysiert.

3.2.1 Operationszeiten – Erste Portimplantationen

Bei den Patienten mit Hämophilie lag die mediane Operationszeit bei der ersten Portimplantation bei 40 Minuten (Min.: 28, Max.: 140). Im Vergleich dazu betrug die mediane Operationszeit der Kontrollgruppe 47 Minuten (Min.: 28, Max.: 82). Die Operationszeit bei den Patienten mit Hämophilie war kürzer als in der Kontrollgruppe, der Unterschied war aber statistisch ($p = 0,824$) nicht signifikant (siehe Abb. 12).

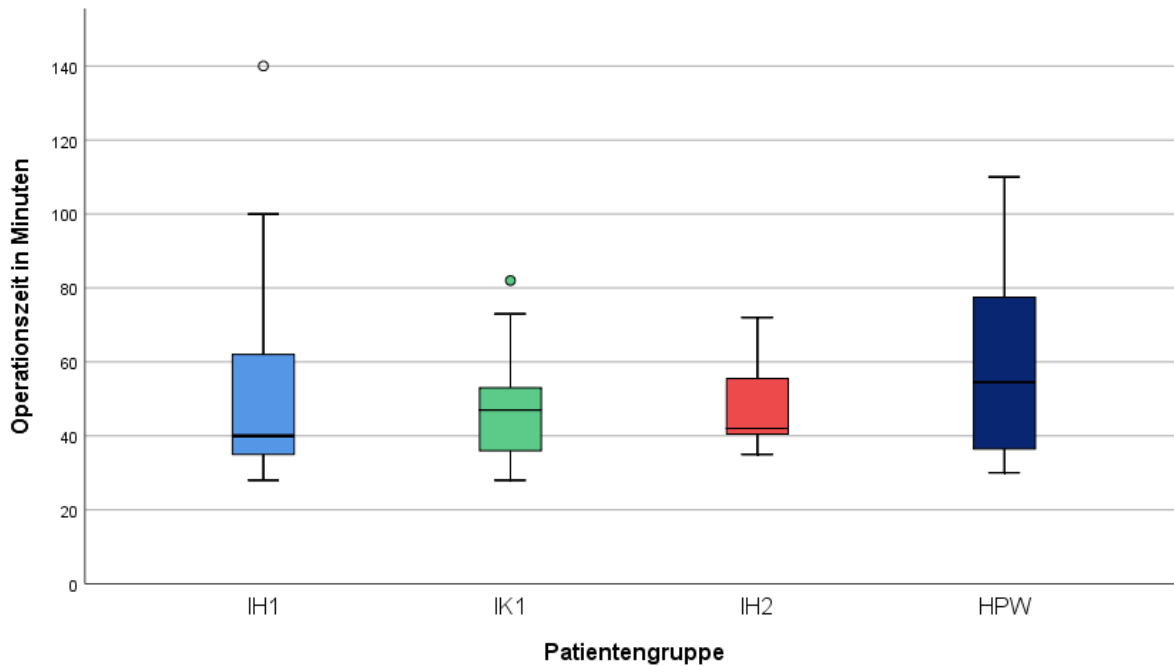


Abb. 12: Operationszeiten (Schnitt-Naht) in Minuten bei Implantation des Portsystems und Portwechsel (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.2.2 Operationszeiten – Erste Portexplantationen

Bei der ersten Portexplantation betrug die mediane Operationszeit in beiden Gruppen 20 Minuten. In der Hämophilie-Gruppe erstreckte sich die minimale bis maximale Operationszeit von 11 bis 39 Minuten. In der Kontrollgruppe gab es eine Spannweite von 11 bis 62 Minuten. Der Mann-Whitney-U-Test war mit $p = 0,690$ nicht signifikant, sodass kein statistischer Unterschied zwischen den Operationszeiten bei der Portexplantation der beiden Gruppen vorlag (siehe Abb. 13).

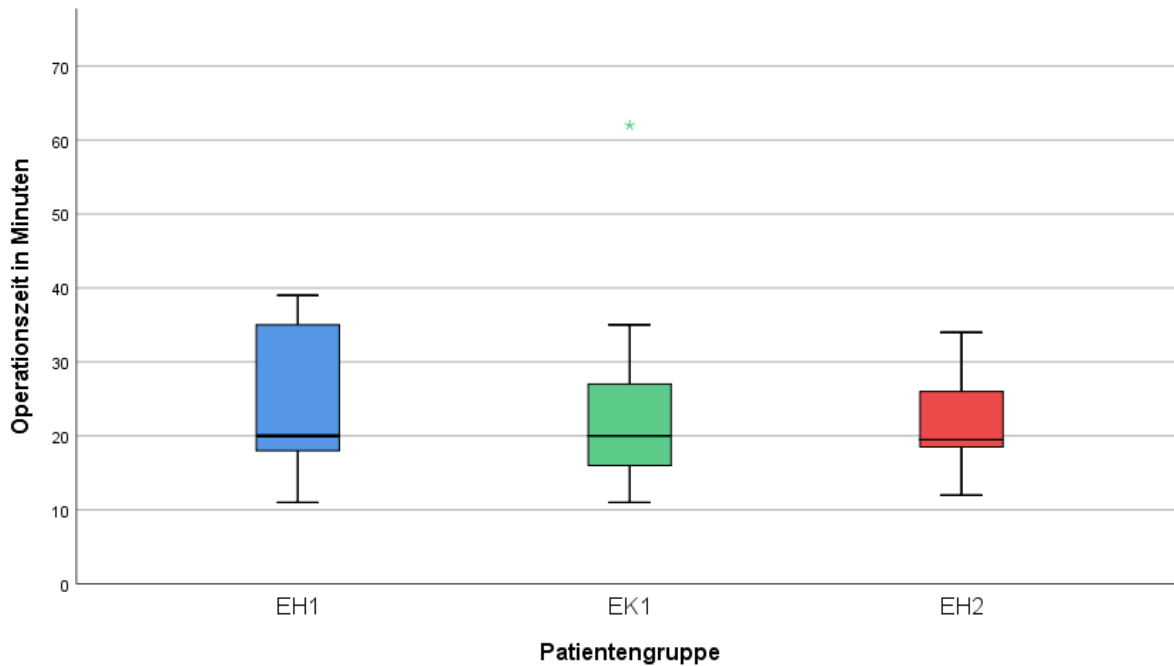


Abb. 13: Operationszeiten (Schnitt-Naht) in Minuten bei den Portexplantationen (EH1: Erste Explantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.2.3 Operationszeiten – Zweite Portoperationen sowie Portwechsel

Da die zweiten Implantationen sowie die zweiten Explantationen der Portkatheter teilweise bei den gleichen Patienten durchgeführt wurden, wurden sie im Ergebnisteil nur deskriptiv erwähnt. Bei der zweiten Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie lag die mediane Operationszeit bei 40 Minuten (min. 28; max. 140). Die zweite Portexplantation wies eine mediane Operationszeit von 20 Minuten auf (min. 11; max. 30) (siehe Abb. 13). Die Mediane beider Operationsgruppen waren somit identisch zu den Medianen der ersten Operationen. Bei den Portwechseln lag die mediane Operationszeit bei Patienten mit Hämophilie bei 54,4 Minuten (min. 30; max. 110) (siehe Abb. 13).

3.3 Liegedauer und postoperative Liegedauer

Als Liegedauer wurde die Zeit vom ersten Tag der stationären Aufnahme bis einschließlich des Tages der Entlassung bezeichnet. Als postoperative Liegedauer wurde die stationäre Zeit nach der Operation berechnet. Als erster Tag wurde der Tag nach der

Operation definiert. Aufgrund der unterschiedlichen Erkrankungen und Therapien der beiden Vergleichsgruppen wurden beide Liegedauern untersucht.

3.3.1 Liegedauer – Erste Portimplantationen

Die mediane Liegedauer betrug bei der ersten Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie 20 Tage (min. 6; max. 75). In der Kontrollgruppe lag die mediane Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei 4 Tagen (min. 2; max. 34). Dieser Unterschied war signifikant ($p < 0.001$) (siehe Abb. 14).

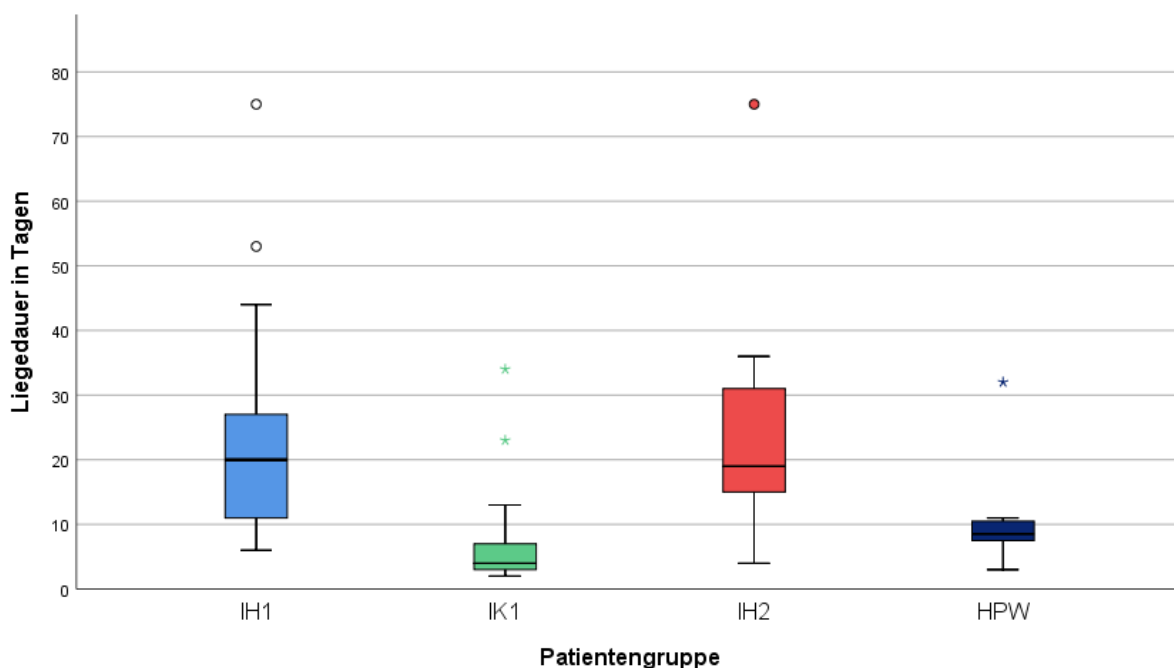


Abb. 14: Liegedauer (gesamter stationärer Aufenthalt) in Tagen bei Portimplantationen und Portwechseln (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.3.2 Liegedauer – Erste Portexplantationen

Bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie lag die mediane Liegezeit bei 12 Tagen (min. 2; max. 75). Bei den Patienten ohne Hämophilie betrug der mediane stationäre Aufenthalt 1 Tag (min. 1; max. 27), auch dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$) (siehe Abb. 15).

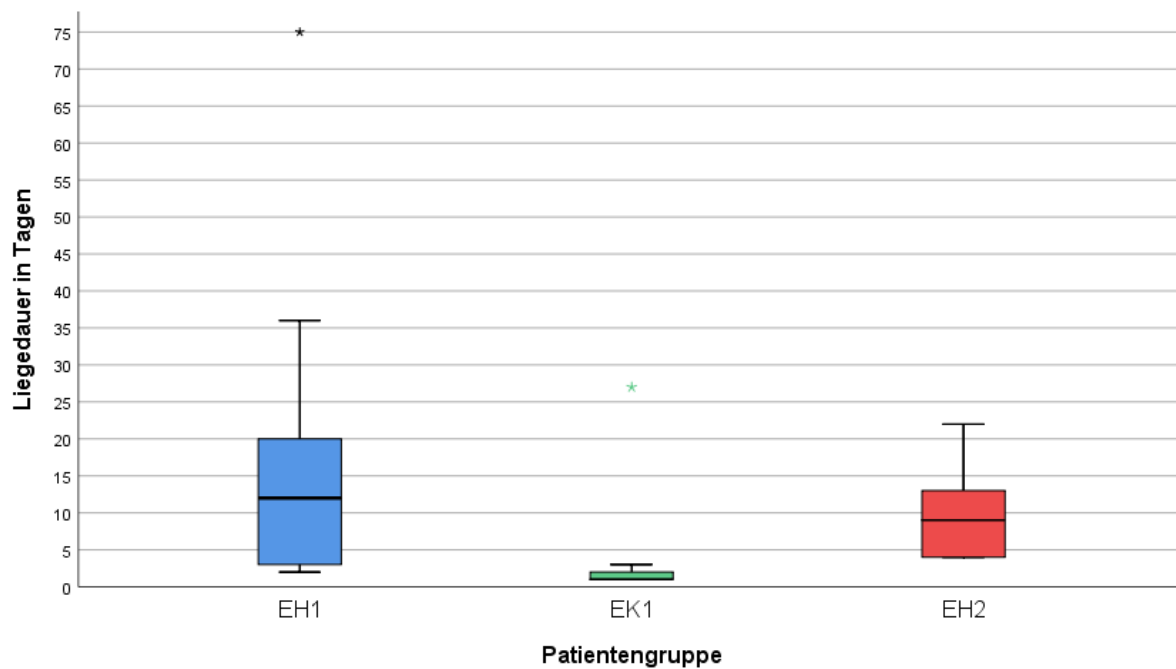


Abb. 15: Liegedauer (gesamter stationärer Aufenthalt) in Tagen bei Portexplantationen (EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.3.3 Liegedauer – Zweite Portoperationen und Portwechsel

Der Median für die Liegedauer bei der zweiten Portimplantation der Patienten mit Hämophilie lag bei 19 Tagen (min. 4; max. 75) (siehe Abb. 15). Bei der zweiten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie waren die Patienten im Median 9 Tage (min. 4; max. 22) stationär (siehe Abb. 15). Bei den 8 durchgeführten Portwechseln bei den Patienten mit Hämophilie betrug der mediane stationäre Aufenthalt 8,5 Tage (min. 3; max. 32) (siehe Abb. 14).

3.3.4 Postoperative Liegedauer – Erste Portimplantationen

Die mediane postoperative Liegedauer lag bei den Patienten mit Hämophilie für die erste Portimplantation bei 12 Tagen (Min. 4; max. 71). Die Vergleichsgruppe war im Median postoperativ 2 Tage in stationärer Behandlung (min. 1; max. 30), was statistisch signifikant ($p < 0,001$) war (siehe Abb. 16).

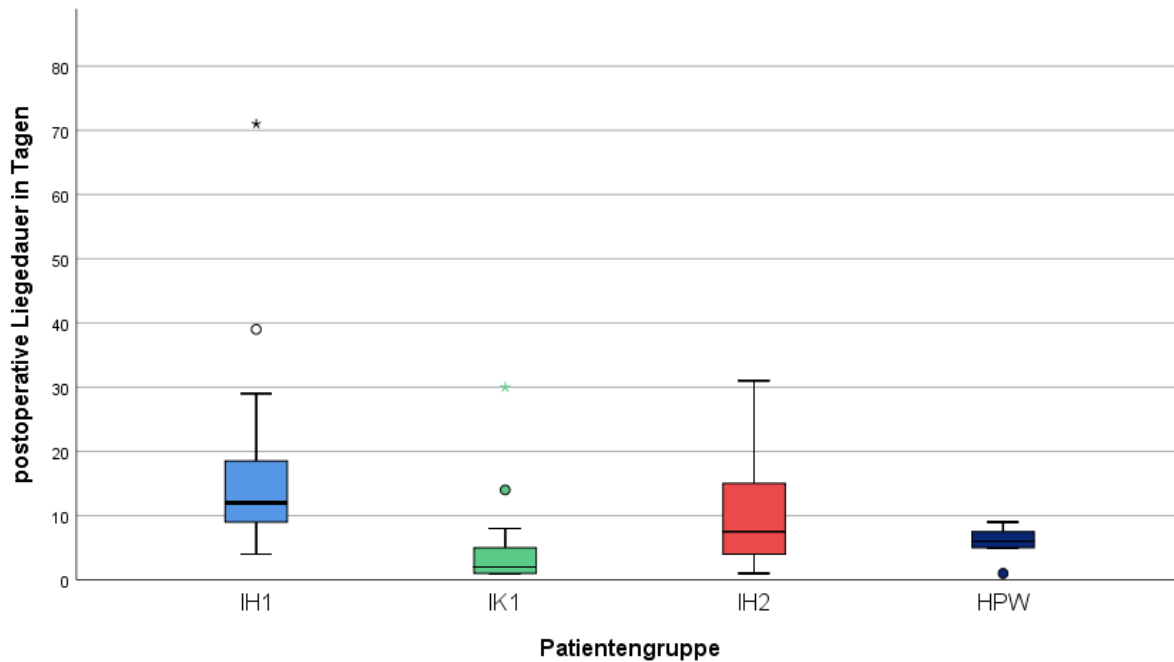


Abb. 16: Postoperative Liegedauer in Tagen bei Portimplantationen und Portwechsel (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.3.5 Postoperative Liegedauer – Erste Portexplantationen

Der postoperative Aufenthalt lag bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie im Median bei 9 Tagen (min. 1; max. 45) und in der Kontrollgruppe bei 0 Tagen (min. 0; max.6). dies war im Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) (siehe Abb. 17).

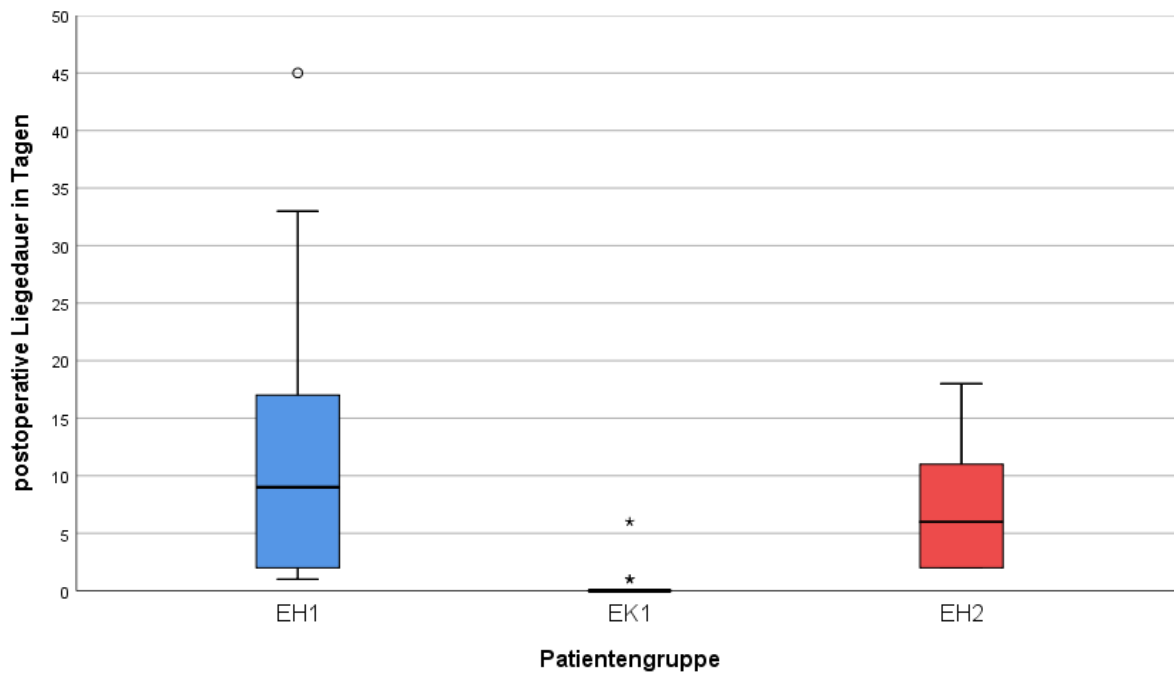


Abb. 17: Postoperative Liegedauer in Tagen der Portexplantationen (EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.3.6 Postoperative Liegedauer – Zweite Portoperationen und Portwechsel

Die mediane postoperative Liegedauer bei der zweiten Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie belief sich auf 7,5 Tage (min. 1; max. 31) und bei der zweiten Explantation war sie im Median bei 6 Tagen (min. 2; max. 18) (siehe Abb. 17). Bei den Portwechseln lag die mediane postoperative stationäre Liegedauer bei 6 Tagen (min. 1; max. 9) (siehe Abb. 16).

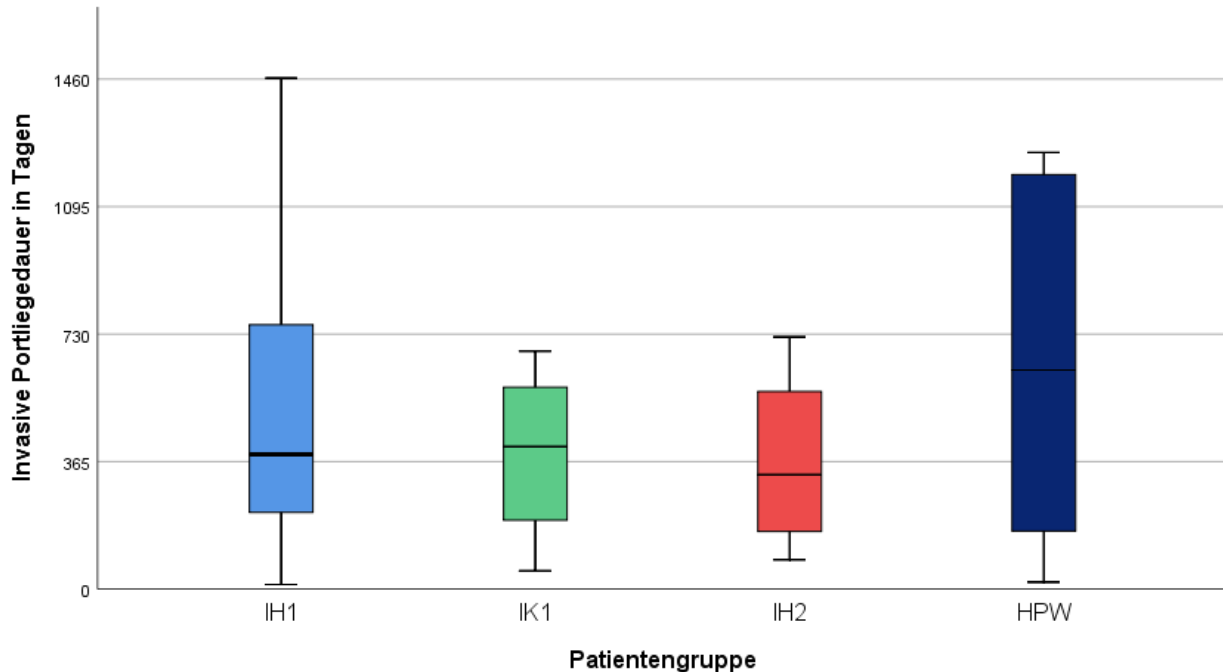
3.4 Liegedauer des Ports

Die Liegedauer des Ports beschreibt, wie lange das Portsystem jeweils implantiert war. Es wurden die Tage der Implantation sowie der Explantation miteingeschlossen.

3.4.1 Liegedauer des Ports – Erste Portimplantationen

Die Liegedauer des ersten Portsystems bei Patienten mit Hämophilie wies einen Median von 385 Tagen (min. 13; max. 4493) auf. Im Vergleich lag der Median der Liegedauer in

der Kontrollgruppe bei 408 Tagen (min. 52; max. 681). Dies war statistisch nicht signifikant ($p = 0,517$) (siehe Abb. 18).



Ein Ausreißer der IH1-Gruppe lag bei 4493 Tagen und wurde in der Grafik nicht abgebildet.

Abb. 18: Liegedauer aller implantierten Portsysteme in Tagen. Der Implantationstag und der Explantationstag wurden miteingerechnet (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.4.2 Liegedauer des Ports – Zweite Portimplantationen und Portwechsel

Bei der zweiten Portimplantation der Patienten mit Hämophilie lag der Median der Liegedauer bei 327,5 Tagen (min. 84; max. 722). In der Gruppe der Patienten mit Hämophilie, welche einen Portwechsel erhielten, war die mediane invasive Verweildauer 627 Tage (min. 20; max. 1250) (siehe Abb. 18).

3.5 Komplikationen bei operativem Eingriff

3.5.1 Komplikationen – Erste Portimplantationen

Operative beziehungsweise postoperative Komplikationen wurden mit der Clavien-Dindo Klassifikation erfasst. Bei den ersten Portimplantationen der Patienten mit Hämophilie hatten 25 Patienten keine Komplikationen, 5 Patienten hatten Komplikationen der Stufe 1

und ein Patient der Stufe 2. Die Patienten mit Hämophilie, welche eine Komplikation der Stufe 1 aufwiesen, hatten postoperativ ein Hämatom mit einer leichten postoperativen Blutung im Operationsbereich oder nur eine postoperative leichte Blutung im Operationsbereich oder Fieber, Diarrhöe und Erbrechen. Ein Patient mit Hämophilie der Stufe 2 bekam zwei Erythrozytenkonzentrate im postoperativen Verlauf, allerdings war sein Hämoglobin-Wert präoperativ auch grenzwertig. In der Kontrollgruppe hatte keiner der 25 Patienten Komplikationen. Zum statistischen Vergleich wurde in diesem Fall der Chi-Quadrat-Test nach Pearson errechnet. Der Test war mit $p = 0,067$ nicht signifikant (siehe Abb. 19).

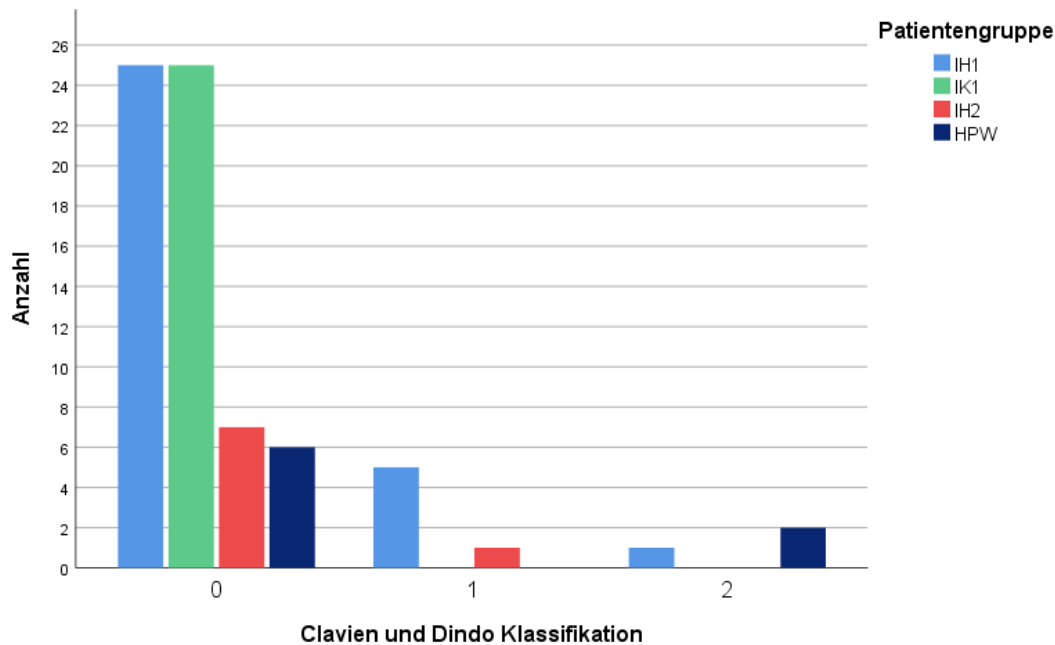


Abb. 19: Komplikationen der Portimplantationen und Portwechsel nach der Clavien-Dindo Klassifikation (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.5.2 Komplikationen – Erste Portexplantationen

Sowohl bei den Patienten mit Hämophilie als auch bei den Patienten ohne Hämophilie traten bei der ersten Portexplantation nach der Clavien-Dindo Klassifikation keine Komplikationen auf.

3.5.3 Komplikationen – Zweite Portoperationen und Portwechsel

Bei den zweiten Portimplantationen wiesen 7 von 8 Patienten mit Hämophilie keine Komplikationen auf. Ein Patient hatte Komplikationen der Stufe 1 nach der Clavien-Dindo Klassifikation, da er postoperativ einen Pleuraerguss aufwies. Alle 8 Patienten mit einer zweiten Portexplantation wiesen keine Komplikationen auf. Bei den Portwechsel-Operationen kam es bei 2 von 8 Patienten mit Hämophilie zu Komplikationen der Stufe 2. Zum einen kam es zu einer Portkammerblutung, hierfür erhielt der Patient eine zusätzliche rFVIIa-Gabe. Bei der zweiten Komplikation handelte es sich um eine Serombildung an der alten Punktionsstelle, die eine Antibiotikatherapie erforderlich machte. Die anderen 6 Patienten wiesen keine Komplikationen auf (siehe Abb. 19).

3.6 Nachblutungen

3.6.1 Nachblutungen – Erste Portimplantationen

Bei der ersten Portimplantation hatten 3 Patienten mit Hämophilie postoperativ eine leichte Nachblutung. 28 Patienten mit Hämophilie wurden ohne Nachblutungen operiert. In der Kontrollgruppe wurden keine Nachblutungen festgestellt. Der Chi-Quadrat Test nach Pearson war mit $p = 0,110$ nicht signifikant (siehe Abb. 20).

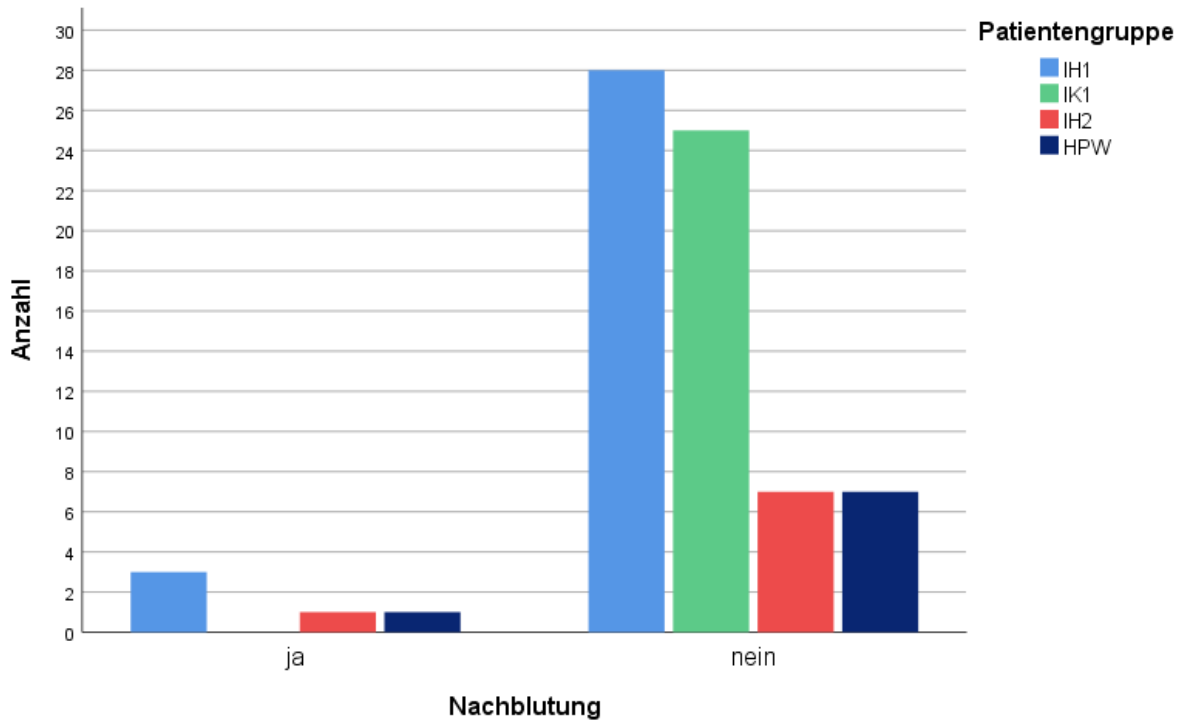


Abb. 20: Anzahl der Nachblutungen bei den Portimplantationen und Portwechseln (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.6.2 Nachblutungen – Erste Portexplantationen

Bei beiden Gruppen kam es bei der Portexplantation zu keiner Nachblutung.

3.6.3 Nachblutungen – Zweite Portoperationen und Portwechsel

Bei der zweiten Portimplantation sowie bei den Portwechsel-Operationen bei Patienten mit Hämophilie kam es in jeweils einem von 8 Fällen zu einer Nachblutung. In der Gruppe der zweiten Portexplantationen bei den 8 operierten Patienten gab es keine Nachblutungen (siehe Abb. 20).

3.7 Explantationsgründe

Wir teilten die Gründe für die Explantation des Portsystems in 5 Gruppen ein. Die 1. Gruppe bestand aus Patienten ohne Hämophilie, bei denen aufgrund der Beendigung der Chemotherapie das Portsystem explantiert wurde oder bei Patienten mit Hämophilie, die das Portsystem nicht mehr benötigten und bei denen die Faktorkonzentratgaben auch

peripher venös erfolgen konnten. Die 2. Gruppe umfasste die Patienten, die eine Portinfektion oder einen Infekt aufwiesen, der mit dem Portsystem in Verbindung gebracht wurde. In der 3. Gruppe waren Patienten, die einen Portdefekt aufwiesen. Bei diesen Patienten war es nicht mehr möglich, Faktorkonzentrate oder Chemotherapeutika über den Portkatheter zu applizieren. In der 4. Gruppe wurden die Patienten zusammengefasst, welche einen Thrombus im Portsystem aufwiesen, der nicht durch andere Maßnahmen entfernt werden konnte, sodass eine Explantation des Portsystems notwendig war. In der 5. Kategorie wurden alle Gründe, die nicht in die vorherigen Kategorien eingeteilt werden konnten, zusammengefasst.

3.7.1 Explantationsgründe – Erste Portimplantationen

Bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie bestand der Grund der Explantation in 10 Fällen im Therapieende. Ebenfalls in 10 Fällen fand die Explantation aufgrund einer Portinfektion beziehungsweise aufgrund eines Verdachts auf eine Portinfektion statt. In 8 Fällen war das Portsystem defekt und bei 2 anderen Patienten wurde der Port aus anderen Gründen explantiert. Bei einem Patienten mit Hämophilie wurde der Port explantiert, weil sich ein Thrombus im Portsystem befand, welcher nicht entfernt werden konnte. In der Kontrollgruppe fand die Portexplantation des ersten Portsystems bei 23 Patienten aufgrund des Therapieendes statt. Ein Patient wies eine Portinfektion als Explantationsgrund auf und ein Patient bekam das Portsystem wegen einer beginnenden Hautperforation oberhalb des Portsystems und der Beendigung der Chemotherapie entfernt (siehe Abb. 21).

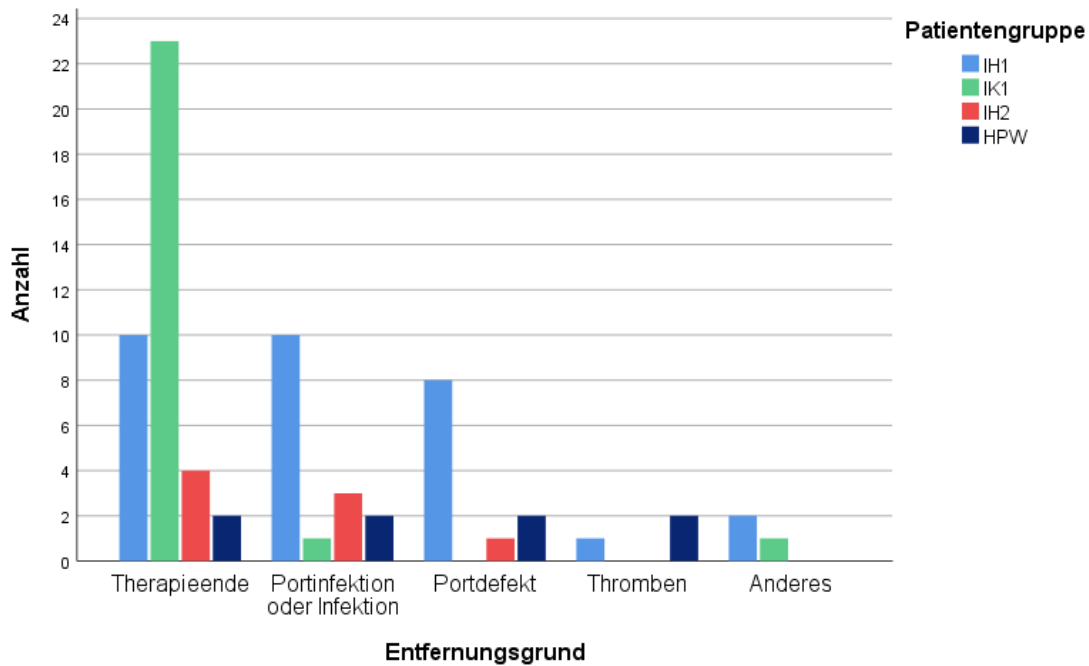


Abb. 21: Explantationsgründe der Portsysteme von den Portimplantationen und Portwechseln (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.7.2 Explantationsgründe – Zweite Portimplantationen und der Portwechsel

In 4 von 8 Fällen wurde das Portsystem bei der zweiten Portimplantation in der Hämophilie-Gruppe aufgrund eines Therapieendes entfernt. Bei 3 Patienten mit Hämophilie fand die Explantation aufgrund einer Portinfektion statt und bei einer Person aufgrund eines Portdefektes. In der Gruppe der Portwechsel-Operationen wurde das Portsystem bei jeweils 2 Patienten aufgrund eines Therapieendes, einer Portinfektion, eines Portdefektes und aufgrund von Portthromben entfernt (siehe Abb. 21).

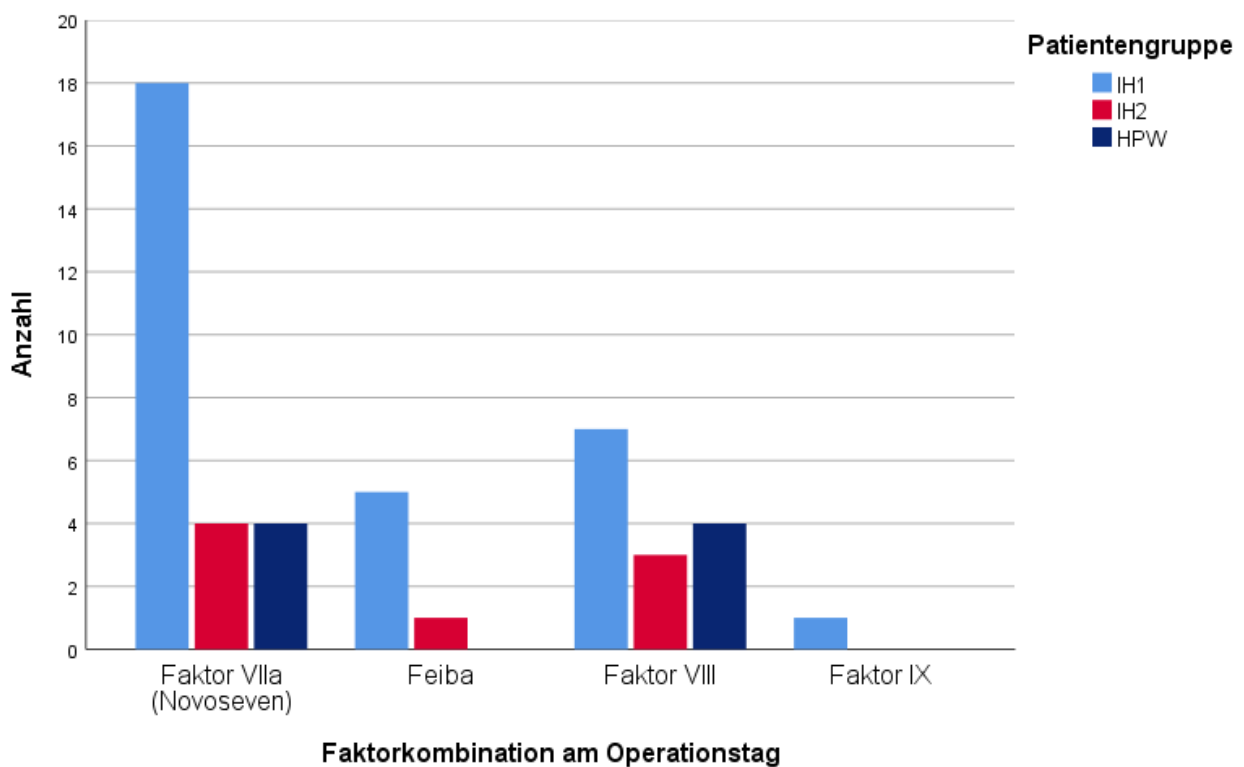
3.8 Faktorkombinationen am OP-Tag und postoperativ im stationären Verlauf

Aufgrund des unterschiedlichen Therapiestarts der ITT war es schwierig, die Faktorenmengen pro Kilogramm Körpergewicht und pro Tag statistisch gut darzustellen. Es gab mehrere Patienten, bei denen rFVIIa zur Behandlung einer Blutung bereits vor der Portimplantation verabreicht wurde. Aus diesem Grund wurde der Entschluss gefasst, die jeweilige Faktorkombination ab dem Operationstag und bis zum Ende des stationären

Aufenthaltes darzustellen. Es ergaben sich 5 unterschiedliche Kombinationen: Gabe von rFVIIa, Gabe von Feiba, Gabe von rFVIIa und Feiba zusammen, Gabe von FVIII oder Gabe von Faktor IX.

3.8.1 Faktorkombinationen – Erste Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie am Operationstag

Bei der ersten Portimplantation wurden 18 Patienten mit Hämophilie, also mehr als die Hälfte der Patienten, mit rFVIIa operiert. 5 Patienten mit Hämophilie wurden mit Feiba operiert, sodass insgesamt mehr als 67 % mit einem Bypass-Produkt operiert wurden. Nur 7 Patienten wurden mit einem Faktor-VIII-Produkt operiert, wobei hiervon 4 Patienten keinen Hemmkörper aufwiesen. Ein Hämophilie-Patient wurde mit einem Faktor-IX-Produkt therapiert, welcher ebenfalls keinen Hemmkörper hatte (siehe Abb. 22).



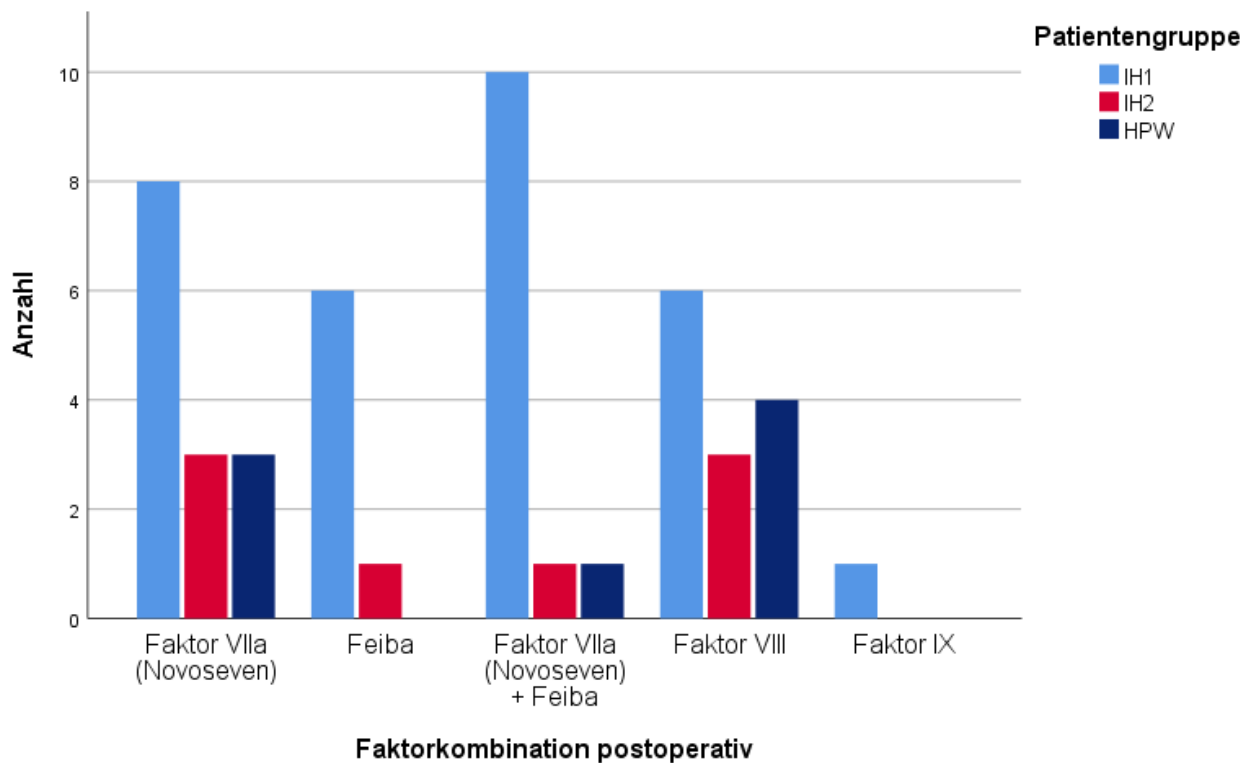


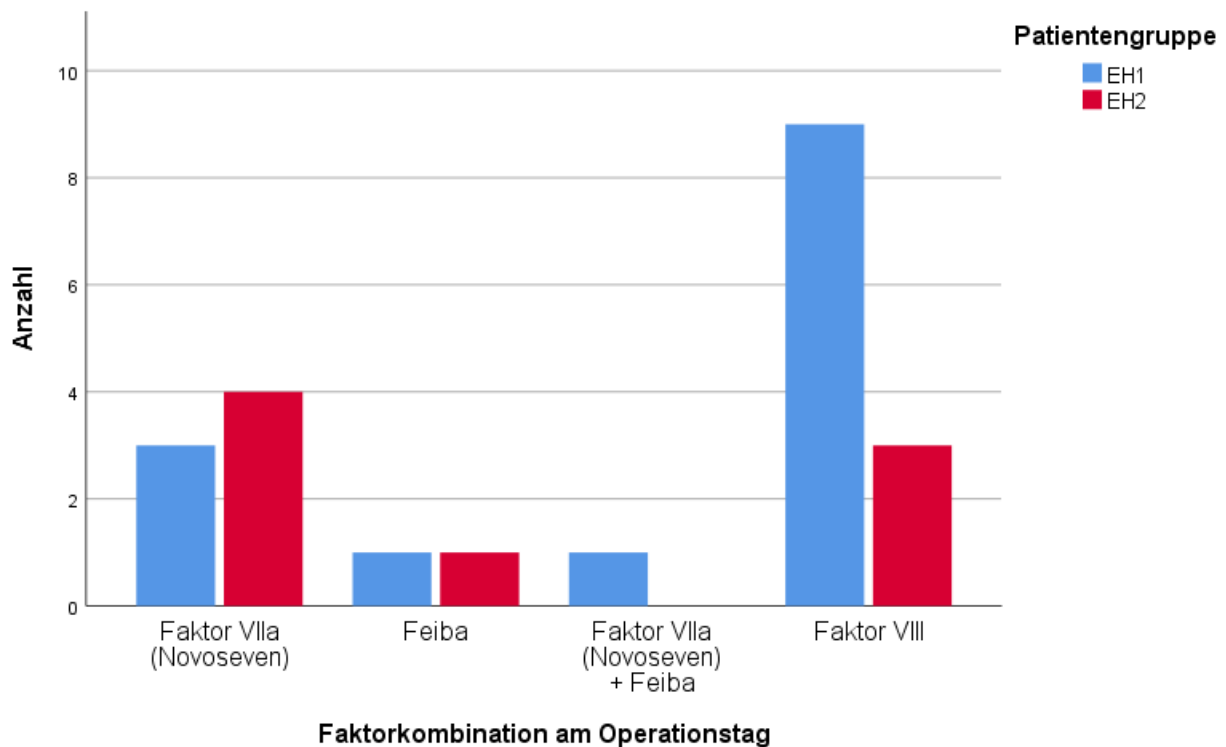
Abb. 22: Faktorkombinationen bei den Portimplantationen und Portwechselln am Operationstag und postoperativ bei den Patienten mit Hämophilie (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechsellnoperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.8.2 Faktorkombinationen – Erste Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie im stationären Verlauf

Im postoperativen stationären Verlauf wurden 10 Patienten bei ihrer ersten Portimplantation mit rFVIIa als auch mit Feiba therapiert. Das Operationsschema mit rFVIIa wurde in diesen Fällen meist nach 10 postoperativen Tagen beendet und im stationären Aufenthalt die ITT mit hochdosierten FVIII Gaben sowie Feiba gestartet. 8 Patienten wurden mit rFVIIa sowie 6 Patienten mit Feiba behandelt. 6 Patienten wurden mit Faktor-VIII-Präparaten behandelt, wovon 4 Patienten mit Hämophilie keinen Hemmkörper aufwiesen. Ein Patient mit Hämophilie B wurde mit Einsatz eines Faktor-IX-Präparates operiert. Dieser hatte keinen Hemmkörper (siehe Abb. 22).

3.8.3 Faktorkombinationen – Erste Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie am Operationstag

Bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie wurden 9 von 14 Patienten unter Einsatz eines Faktor-VIII-Präparates operiert. 3 Patienten wurden mit rFVIIa operiert. Jeweils ein Patient erhielt Feiba oder eine Kombination aus rFVIIa und Feiba für die Operation. Insgesamt wurden somit fast zwei Drittel aller ersten Portexplantationen mit einem Faktor-VIII-Präparat durchgeführt (siehe Abb. 23).



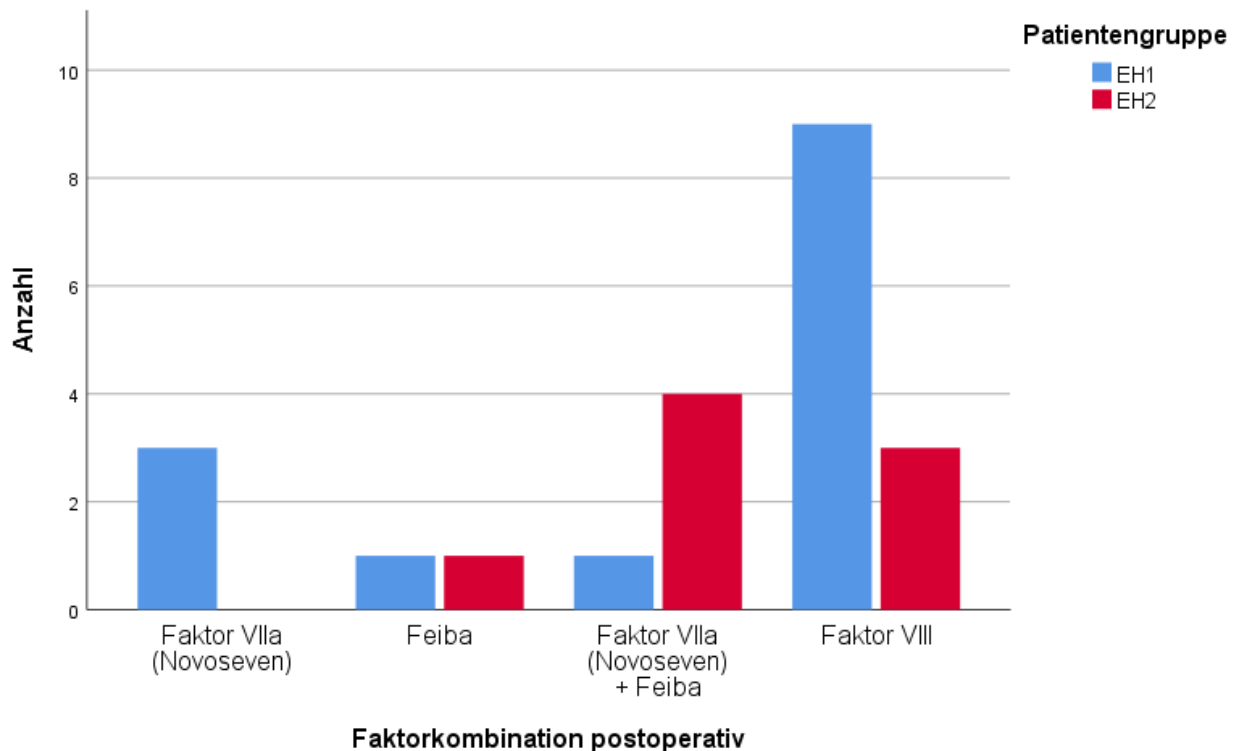


Abb. 23: Faktorkombinationen bei den Portexplantationen am Operationstag und postoperativ bei den Patienten mit Hämophilie (EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.8.4 Faktorkombinationen – Erste Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie im stationären Verlauf

Auch im stationären Verlauf wurden 9 von 14 Patienten mit Hämophilie bei der ersten Portexplantation mit einem reinen Faktor-VIII-Produkt substituiert. 3 Patienten wurden mit rFVIIa behandelt. Jeweils ein Patient wurde mit Feiba und ein Patient durch eine Kombination aus rFVIIa und Feiba therapiert (siehe Abb. 23).

3.9 Intraoperative Faktorgabe bei den Operationen der Patienten mit Hämophilie

Bei der ersten Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie benötigten 5 von 31 Patienten aufgrund einer verstärkten Blutungsneigung im Operationsgebiet eine intraoperative Faktorgabe. Bei 26 Patienten mit Hämophilie war keine intraoperative Faktorgabe notwendig. Bei der ersten Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie

erfolgte nur bei einem von 14 Patienten intraoperativ eine zusätzliche Faktorgabe. Bei der zweiten Portimplantation erfolgte bei 3 von 8 Patienten mit Hämophilie intraoperativ eine Faktorgabe. Die zweite Portexplantation bei den 8 Patienten mit Hämophilie konnte mit Ausnahme eines Patienten ohne intraoperative Faktorgabe durchgeführt werden. Bei den Portwechseln erhielt ein Patient von 8 Patienten intraoperativ eine zusätzliche Faktorsubstitution.

3.10 Laborwerte

Die Blutwerte wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ bestimmt, sodass die Blutwerte der Patienten mit Hämophilie mit denen der Kontrollgruppe verglichen werden konnten. Bei den Portexplantationen fanden weniger postoperative Blutkontrollen statt, da ein Teil der Patienten direkt nach der Operation entlassen wurde.

3.10.1 Hämoglobin-Werte – Erste Portimplantationen

Der mediane Hämoglobin-Wert bei der ersten Portimplantation der Patienten mit Hämophilie lag präoperativ bei 10,8 mg/dl (min. 5,6; max. 12,8) und postoperativ bei 9,4 mg/dl (min. 7; max. 11,7). Im Vergleich dazu lag der Median des Hämoglobin-Wertes bei den Patienten ohne Hämophilie präoperativ bei 12,6 mg/dl (min. 7,3; 16,8) und postoperativ bei 11,5 mg/dl (min. 8,3; max. 14,9). Bei den Patienten mit Hämophilie war der Median des Hämoglobin-Wertes postoperativ um 1,4 mg/dl geringer als präoperativ. Bei den Patienten ohne Hämophilie war er postoperativ um 1,1 mg/dl geringer als präoperativ. Für den präoperativen Hämoglobin-Wert beider Gruppen war der Test mit $p < 0,001$ signifikant und somit unterschiedlich. Postoperativ lag mit $p = 0,002$ ebenfalls eine Signifikanz vor, sodass sich auch der postoperative Hämoglobin-Wert in beiden Gruppen signifikant unterschied (siehe Abb. 24).

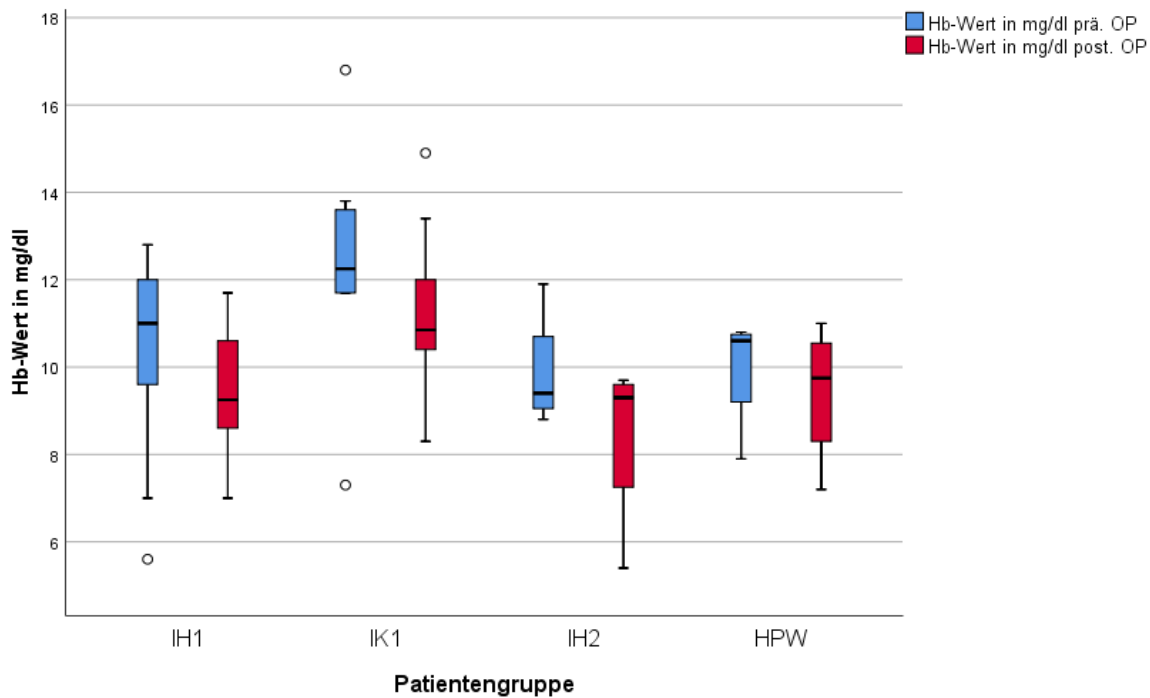


Abb. 24: Präoperative und postoperative Hb-Werte in mg/dl bei den Portimplantationen und Portwechsellern (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechselloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.10.2 Hämoglobin-Werte – Erste Portexplantationen

Präoperativ lag der Median des Hämoglobin-Werts bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie bei 11,2 mg/dl (min. 9; max. 13,1) und postoperativ bei 10,5 mg/dl (min. 8,4; 12,9). Im Vergleich war der mediane Hämoglobin-Wert bei der Kontrollgruppe präoperativ bei 11,05 mg/dl (min. 8,4; max. 12,8) und postoperativ bei 11,15 (min. 9,9; max. 12,4). Statistisch waren die präoperativen sowie die postoperativen Hämoglobin-Werte beider Patientenkollektive nicht signifikant ($p = 0,815$ und $p = 0,621$). Demnach sind die Hämoglobin-Werte beider Gruppen als statistisch nicht unterschiedlich zu beurteilen (siehe Abb. 25).

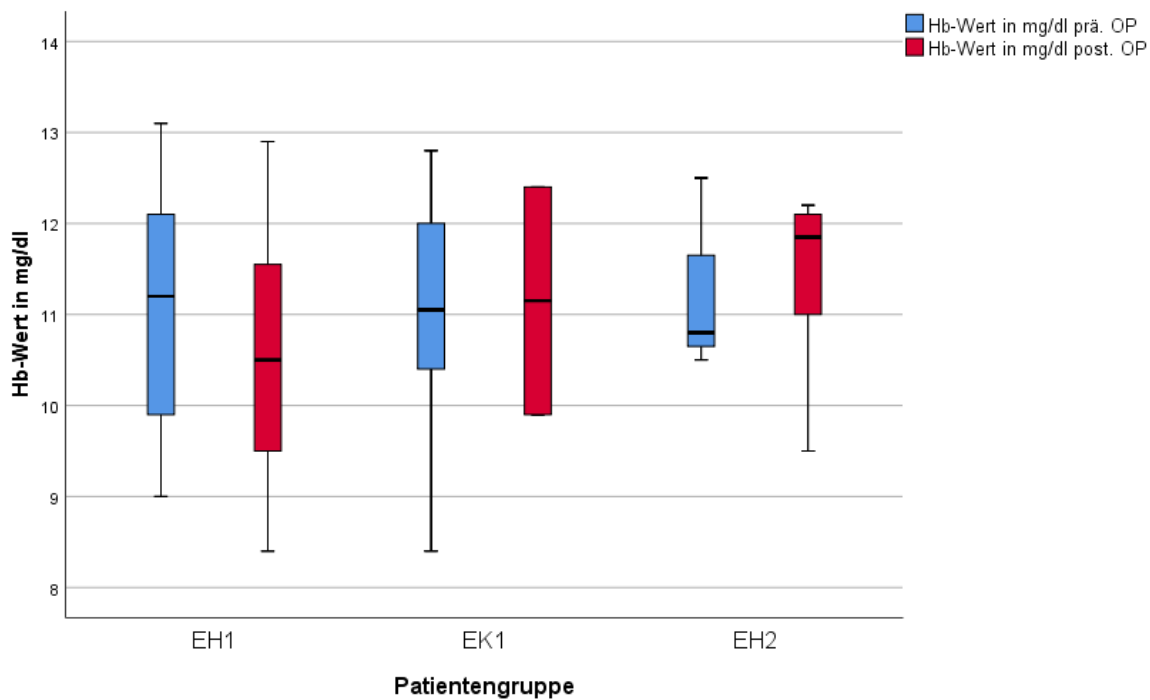


Abb. 25: Präoperative und postoperative Hb-Werte in mg/dl bei den Portexplantationen (EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.10.3 Aktivierte partielle Thromboplastinzeiten – Erste Portimplantationen

Der Median der aPTT lag bei der ersten Portimplantation der Patienten mit Hämophilie präoperativ bei 51,25 Sekunden (min. 29; max. 88,3) und postoperativ bei 45,65 Sekunden (min. 25,4; max. 180,3). Im Vergleich lag der Median der aPTT bei den Patienten ohne Hämophilie präoperativ bei 29,4 Sekunden (min. 22,3; max. 31,8) und postoperativ bei 31,1 Sekunden (min. 26; max. 31,2). Bei der Testung beider Gruppen stellte sich eine präoperative sowie postoperative Signifikanz heraus ($p < 0,001$ und $p = 0,038$). Somit sind die aPTT der Patienten mit Hämophilie und ohne Hämophilie präoperativ und postoperativ als signifikant unterschiedlich zu bewerten (siehe Abb. 26).

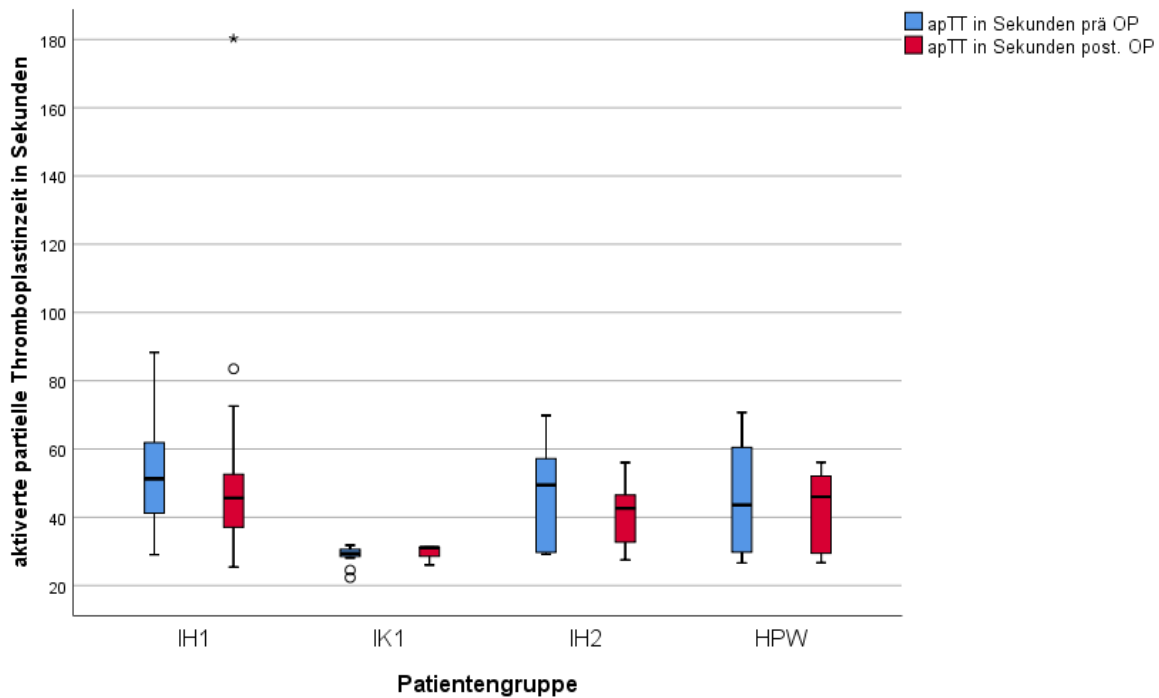


Abb. 26: Präoperative und postoperative aktivierte partielle Thromboplastinzeiten in Sekunden bei den Portimplantationen und Portwechsell (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechselloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.10.4 Aktivierte partielle Thromboplastinzeiten – Erste Portexplantationen

Der Median der aPTT bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie lag präoperativ bei 38,5 Sekunden (min. 23,8; max. 78,9) und postoperativ bei 29 Sekunden (min. 26,3; max. 51,9). Bei der Kontrollgruppe erfolgte nur eine präoperative aPTT Bestimmung, da die postoperative aPTT bei diesen Patienten nicht getestet wurde. Präoperativ stellte sich in der Kontrollgruppe eine mediane aPTT von 25,95 Sekunden dar (min. 21,8; max. 89,1). Der Vergleich der präoperativen Werte in beiden Gruppen zeigte keinen signifikanten Unterschied (siehe Abb. 27).

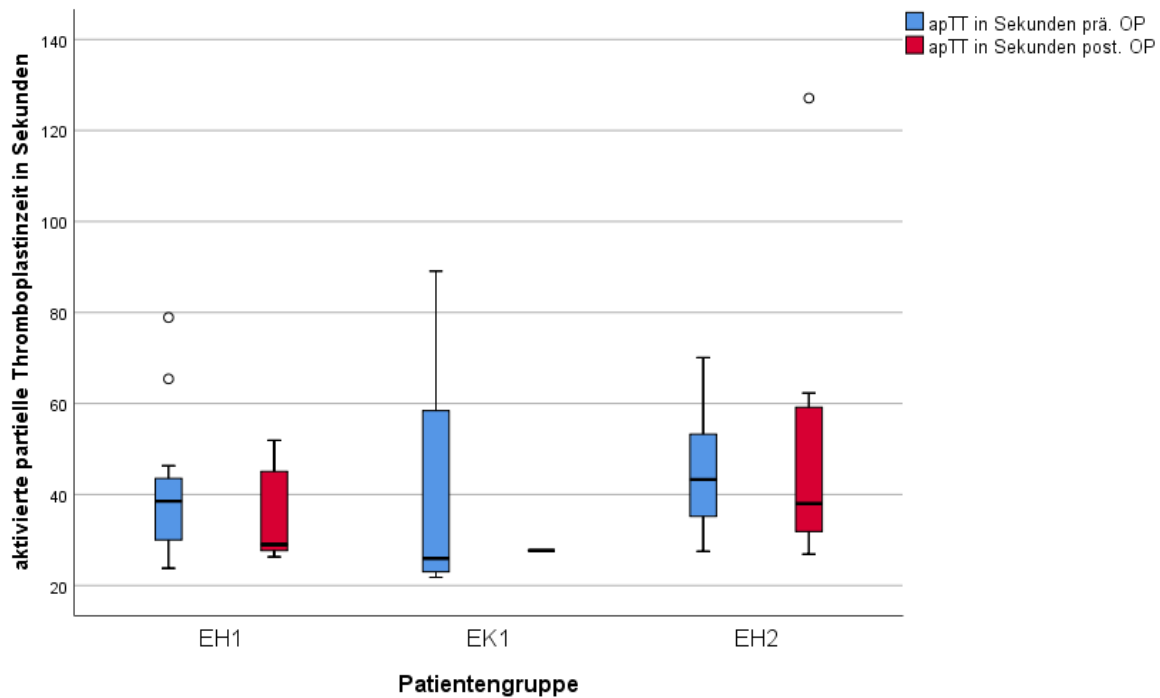


Abb. 27: Präoperative und postoperative aktivierte partielle Thromboplastinzeiten in Sekunden bei den Portexplantationen (EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.10.5 Quick-Wert – Erste Portimplantationen

Der mediane Quick-Wert bei der ersten Portimplantation der Patienten mit Hämophilie lag präoperativ bei 106 % (min. 57; max. 255) und postoperativ bei 130 % (min. 81; max. 255). Bei den Patienten ohne Hämophilie lag der Median des Quick-Wertes präoperativ bei 103 % (Min. 69; max. 119) und postoperativ bei 94 % (min. 92; max. 103). Dies war bei der Testung beider Gruppen sowohl präoperativ als auch postoperativ nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,214$ und $p = 0,062$) (siehe Abb. 28).

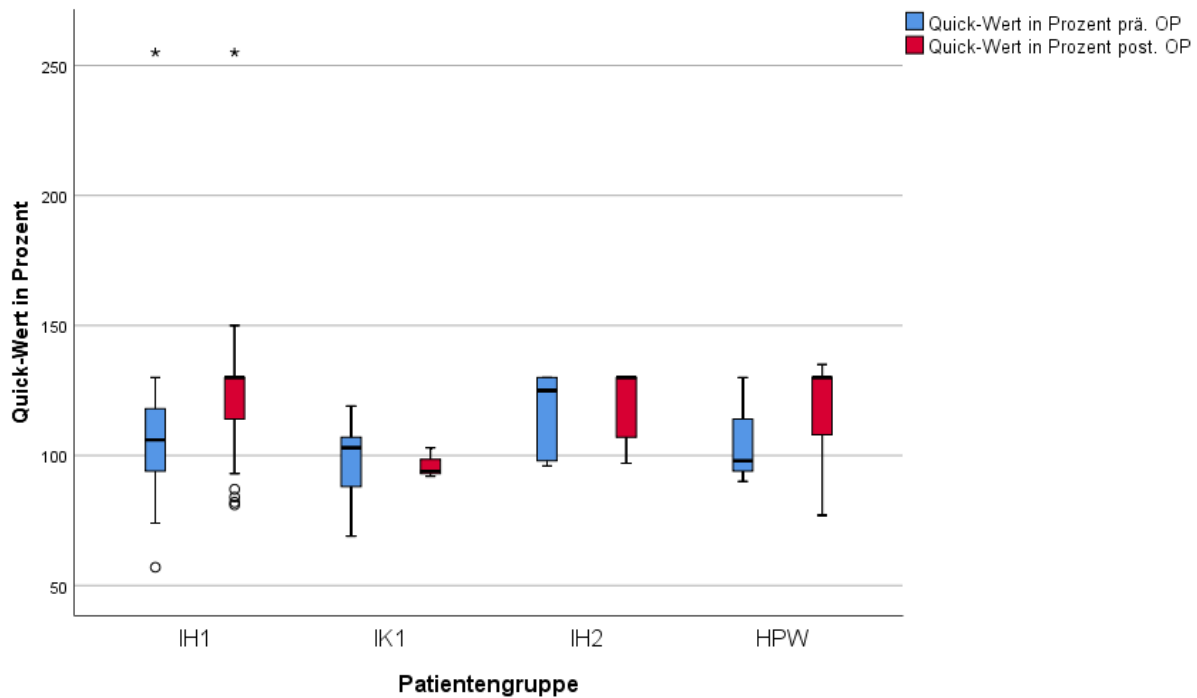


Abb. 28: Präoperative und postoperative Quick-Werte in Prozent bei den Portimplantationen und Portwechseln (IH1: Erste Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; IK1: Erste Portimplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; IH2: Zweite Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie; HPW: Portwechseloperation bei den Patienten mit Hämophilie).

3.10.6 Quick-Wert – Erste Portexplantationen

Bei der ersten Portexplantation der Patienten mit Hämophilie lag der Median des Quick-Wertes präoperativ bei 101,5 % (min. 82; max. 130) und postoperativ bei 107 % (min. 73; 130). Im Vergleich ergab die Bestimmung des medianen präoperativen Quick-Wertes bei der Vergleichsgruppe 103,5 % (min. 98; max. 114). Da in der Kontrollgruppe nur ein postoperativer Quick-Wert vorlag, werden die postoperativen Quick-Werte in dieser Gruppe nicht erwähnt. Statistisch konnte somit nur der präoperative Quick-Wert verglichen werden. Der präoperative Quick-Wert stellte sich statistisch als nicht signifikant dar ($p = 0,777$). Beide Gruppen unterschieden sich also hinsichtlich des präoperativen Quickwerts nicht signifikant voneinander (siehe Abb. 29).

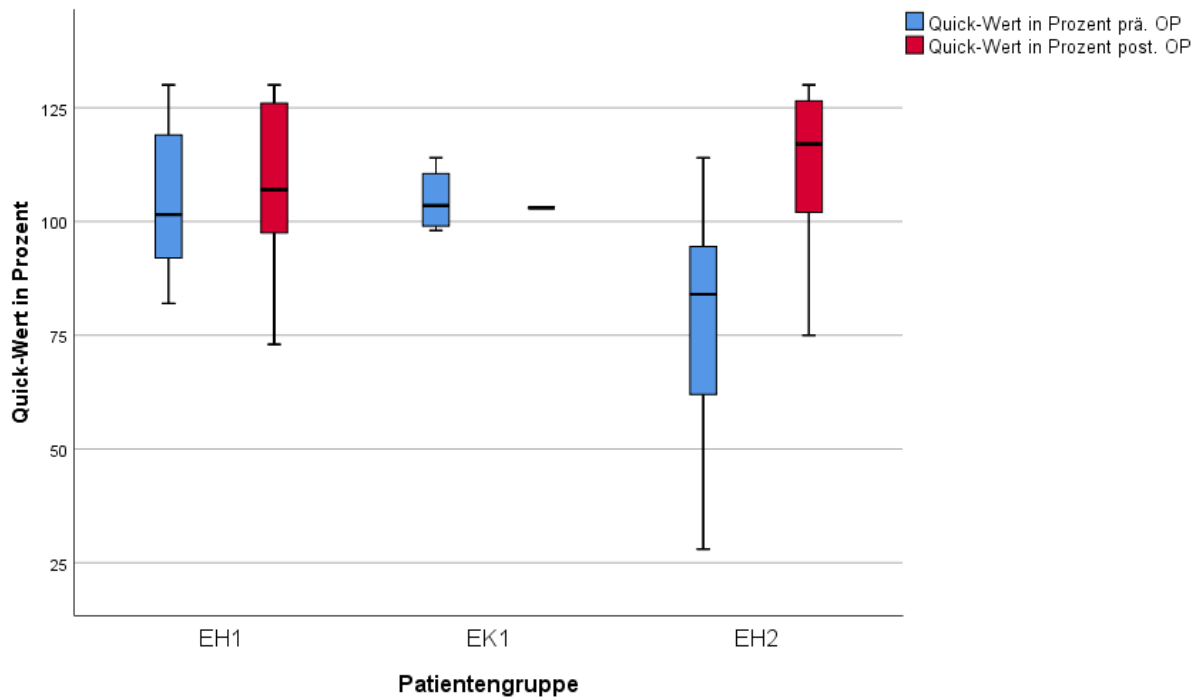


Abb. 29: Präoperative und postoperative Quick-Werte in Prozent bei den Portexplantationen (EH1: Erste Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie; EK1: Erste Portexplantation bei den Patienten ohne Hämophilie; EH2: Zweite Portexplantation bei den Patienten mit Hämophilie).

4. Diskussion

Heutzutage wird die Hämophilie-Erkrankung nicht als Kontraindikation für die Durchführung einer Operation gesehen (Lison und Spannagl, 2014). Es ist hierfür allerdings wichtig, ein interdisziplinäres Management und verfahrensspezifische Leitlinien für jede Operation zu haben (Chapin et al., 2017). Seit 1999 steht mit rFVIIa (Novoseven) ein weiteres Bypasskonzentrat für die Durchführung von Operationen bei Hemmkörper-Patienten zur Verfügung. Der rFVIIa hat sich bei diesen Patienten als wirksam gezeigt (Valentino et al., 2011). Sowohl elektive orthopädische Eingriffe als auch kleinere und größere chirurgische Eingriffe waren mit Hilfe des rFVIIa möglich (Castaman, 2017; Valentino et al., 2011). Leider gibt es kaum verfahrensspezifische Leitlinien für Operationen bei Hemmkörper-Patienten. Daher liegt der Fokus dieser Studie darauf, das Bonner Operationsschema mit rFVIIa-Gaben bei Portoperationen bei Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern zu diskutieren.

Zur Durchführung einer häufigen Faktorsubstitution bei Kindern mit Hämophilie, insbesondere im Rahmen der ITT bei Hemmkörper-Patienten, sind aus der Sicht von Ljung (2007) und Rodriguez et al. (2015) zentralvenöse Systeme erforderlich. Bei Einsatz dieser werden als Hauptkomplikation Portinfektionen beobachtet. Rodriguez et al. (2015) stellten in ihrer Studie heraus, dass ein jüngeres Alter bei der Portimplantation sowie bei der Portexplantation mit einem höheren Infektionsrisiko assoziiert war. Das Ergebnis der ITT wurde jedoch nicht durch Portinfektionen beeinflusst. Dies lässt vermuten, dass trotz des Risikos von Infektionen, die ITT mit Hilfe des Portkathetersystems erfolgsversprechend zu sein scheint.

4.1 Kritische Betrachtung der eigenen Studie

Aufgrund des jungen Alters der Patienten mit Hämophilie war es schwierig, eine randomisierte Matched-Pair-Analyse durchzuführen, da es kaum Patienten im Alter von 0 bis 2 Jahren gab, denen ein Portsystem aus anderen Gründen als der schweren Hämophilie implantiert wurde. Aus diesem Grund konnten in dieser Studie nur Kinder zum Vergleich gezogen werden, welche eine Chemotherapie bekamen, aber schon etwas älter waren. Deshalb ist der Vergleich in manchen Punkten als schwierig zu betrachten, da das Alter, das Gewicht, das Geschlecht und die Grunderkrankung nicht übereinstimmen. Zudem ist die Nutzung des Ports unterschiedlich, da bei Patienten mit Hämophilie und

Hemmkörpern eine ein bis zweimal tägliche Punktion des Portsystems durchgeführt wurde, in der Kontrollgruppe jedoch nur zur Zeit der Chemotherapiezyklen. Dies könnte ein Grund für weniger Komplikationen in der Kontrollgruppe sein. Die meisten Studien zu zentral venösen Zugängen behandelten die Komplikationen und nicht den direkten operativen Eingriff (Domm et al., 2003; Harroche et al., 2015; Langley et al., 2015; Ljung, 2007; McCarthy et al., 2016; Rodriguez et al., 2015). Auch die Berechnung und der Vergleich der Faktormengen bei den einzelnen Patienten mit Hämophilie am Operationstag und im postoperativen stationären Aufenthalt waren schwierig zu vergleichen, da mehrere Patienten schon vor der Operation mit der ITT gestartet sind und somit nicht einheitlich verglichen werden konnten.

4.2 Operationszeit

Bei den Portimplantationen war die Operationszeit nicht signifikant ($p = 0,824$) und lag bei der ersten Portimplantation bei der Hämophilie-Gruppe im Median bei 40 Minuten und bei der Vergleichsgruppe bei 47 Minuten. Den Patienten mit Hämophilie wurde somit das Portsystem ein wenig schneller implantiert. Auch bei der zweiten Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie lag der Median bei 40 Minuten. Da das zweite Portsystem meistens auf der anderen Seite implantiert wurde, kann es als gleichwertige Operation angesehen werden. In einer Analyse von 1424 Portimplantationen in Deutschland von 1998 bis 2008 brauchten Fachärzte circa 37 Minuten und Oberärzte 43 Minuten für die Portimplantation (Alsfasser et al., 2016). Diese Ergebnisse zeigen, dass es keinen Unterschied bei der Operationszeit bei den Portimplantationen zwischen Patienten mit Hämophilie und Patienten ohne Hämophilie gibt und beide Gruppen auch im durchschnittlichen Zeitfenster liegen, obwohl in der vorliegenden Studie nur Patienten von 0-18 Jahren operiert wurden und keine Erwachsene.

Auch die Operationszeit der Portexplantationen beider Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p = 0,690$) und der Median lag in beiden Gruppen bei 20 Minuten. Der Median der zweiten Portexplantationen der Patienten mit Hämophilie war ebenfalls 20 Minuten. In der Literatur wird eine durchschnittliche Portexplantationszeit von 10 bis 15 Minuten angegeben (Hofmann, 2007). In diesem Zusammenhang liegen unsere Gruppen ein wenig über dem durchschnittlichen Zeitfenster, aber unterscheiden sich untereinander

nicht. Der Unterschied zu den Angaben in der Literatur könnte durch das Alter und das Wachstum der Patienten bedingt sein.

Die Portwechsel wiesen eine mediane Operationszeit von 54,4 Minuten auf. Da der Portwechsel eine Portexplantation sowie eine Portimplantation darstellt und es keine Literaturangaben bezüglich einer vergleichbaren Operationszeit gibt, könnte eine Summation der hier erhobenen beiden Vergleichswerte vorgenommen werden. In diesem Fall müsste die Operationszeit zwischen 47 und 58 Minuten liegen. Damit liegt die Operationszeit bei den Portwechseln innerhalb dieses Bereichs und weicht nicht von der durchschnittlichen Operationszeit ab.

4.3 Liegedauer und postoperative Liegedauer

Die Patienten mit Hämophilie wiesen sowohl bei der Portimplantation als auch bei der Portexplantation einen signifikant ($p < 0,001$) längeren Krankenhausaufenthalt auf als die Vergleichsgruppe. Bei den ersten Portimplantationen war die Liegedauer in der Differenz der Mediane 16 Tage (20 vs. 4 Tagen) und postoperativ 10 Tage (12 vs. 2 Tagen) länger als bei den Patienten ohne Hämophilie. Die Liegedauer bei den Portexplantationen war in der Differenz der Mediane 11 Tage (12 vs. 1 Tag) und bei dem postoperativen Aufenthalt 9 Tage (9 vs. 0 Tage) länger als bei den Patienten ohne Hämophilie. Auch im Rahmen der zweiten Portoperationen konnten bei den Patienten mit Hämophilie längere Liegezeiten beobachtet werden als bei der Vergleichsgruppe. Dennoch waren die Liegezeiten kürzer als bei den ersten Operationen. Die Patienten mit Hämophilie, bei denen ein Portwechsel durchgeführt wurde, wiesen im Median eine Liegedauer von 8,5 Tagen und eine postoperative Liegedauer von 6 Tagen auf. Damit lagen sie unterhalb der Zeiten der durchgeführten Portexplantationen bei den Patienten mit Hämophilie. Leider gibt es bezüglich dieser Operationen keine vergleichbaren Werte für die stationäre Betreuung. Auch bei anderen Operationen bei Patienten mit Hämophilie zeigte sich, dass die Operationen unter gleichen Bedingungen und gleicher Erfolgsrate durchgeführt werden konnten, aber der Krankenhausaufenthalt auch bei diesen durchschnittlich länger war als bei Patienten ohne Hämophilie (Lingohr et al., 2014; Rogenhofer et al., 2013). Hinsichtlich des Unterschieds des stationären Aufenthaltes beider Gruppen sollte bedacht werden, dass das mediane Operationsalter bei den Patienten mit Hämophilie wesentlich geringer war und in den meisten Fällen ein Hemmkörper vorlag, welcher eine intensivere

Therapie und vermehrte Gerinnungskontrollen verlangte. Zudem wurden die Eltern nach der ersten Portimplantation von den Ärzten und Pflegekräften angeleitet, die Heimselbstbehandlung selbst durchzuführen. Erst wenn sich die Eltern sicher gefühlt haben, die Faktorgaben über das PortsysteM eigenständig durchgeführt werden konnten und der Patient mit Hämophilie eine stabile Gerinnung aufwies, wurde er entlassen. Im Unterschied dazu wurden die meisten Patienten der Kontrollgruppe für die geplante Operation aufgenommen und die Chemotherapie wurde postoperativ durchgeführt. Die Patienten konnten also kurz darauf das Krankenhaus verlassen und kehrten erst für ihren nächsten Zyklus der Chemotherapie zurück. Auch die Aufenthaltsdauer für die Portexplantationen war bei den Patienten mit Hämophilie länger als bei der Vergleichsgruppe. Dies könnte unter anderem daran liegen, dass Portexplantationen aufgrund von Infektionen durchgeführt worden sind. Der von einer Infektion betroffene Patient erhielt eine Antibiose und Gerinnungsfaktorgaben über periphere Venen, bevor der nächste Port implantiert wurde. In der Vergleichsgruppe wurde der Port nach Beendigung der Chemotherapie meist ambulant entfernt. Bei den Portwechseln war die Dauer des stationären Aufenthaltes etwas kürzer, weil die Eltern in der Handhabung des PortsysteMs schon eingewiesen waren.

4.4 Komplikationen und Nachblutungen

Bei den stationären operativen und postoperativen Komplikationen gab es bei den ersten Portimplantationen bei den Patienten mit Hämophilie mehr Komplikationen als in der Kontrollgruppe, statistisch unterschieden sich diese aber nicht signifikant voneinander ($p = 0,067$). In der Kontrollgruppe wurden alle Portimplantationen ohne Komplikationen durchgeführt. Bei den Patienten mit Hämophilie wiesen 5 Patienten Clavien-Dindo Komplikationen der Stufe 1 auf und ein Patient Komplikationen der Stufe 2. Circa 80 % der Patienten mit Hämophilie konnten somit ohne jegliche Komplikationen operiert werden. Bei der zweiten Portimplantation konnten sogar 87,5 % ohne jegliche Komplikationen operiert werden. Der Portkatheter kann lebensrettend sein, aber er ist laut einer Studie von Taylor und Palagiri (2007) mit einer Komplikationsrate von ca. 15 % verbunden. In unserer Untersuchung wiesen die Patienten mit Hämophilie trotz der meist schwierigen Gerinnungsverhältnisse bei Vorliegen von Hemmkörpern eine Komplikationsrate von ca. 18 % auf, wenn die ersten und zweiten Portimplantationen zusammengerechnet werden.

Alle Portexplantationen verliefen in beiden Gruppen ohne Komplikationen. 2 von 8 Patienten mit Hämophilie wiesen bei den Portwechseln Komplikationen der Stufe 2 auf. Dies deutet darauf hin, dass die Portwechsel unter schwierigeren Bedingungen durchgeführt worden sind und ein höheres Risiko für Komplikationen haben. Leider wurden keine Daten zu frühen Komplikationen bei Portkatheteranlagen im Kindesalter veröffentlicht. Meistens werden nur die langfristigen Komplikationen berichtet (Harroche et al., 2015; Langley et al., 2015; Rodriguez et al., 2015).

In ca. 10 % der Fälle kam es bei der ersten Portimplantation bei den Patienten mit Hämophilie zu einer leichten Nachblutung. In der Kontrollgruppe gab es bei der Portimplantation keine Nachblutungen. Dieser Unterschied zwischen den beiden Gruppen war aber nicht signifikant ($p = 0,110$). Die Portexplantationen wiesen in beiden Gruppen keine Nachblutungen auf, sodass auch bei dieser Operationsart kein Unterschied vorlag. Patienten mit Hämophilie wiesen bei den zweiten Portimplantationen sowie den Portwechseln durchschnittlich in 12,5 % Nachblutungen auf, ähnlich wie bei den ersten Portimplantationen, da die ITT noch nicht bei allen Patienten erfolgreich war und 50 % der Patienten jeweils zum Zeitpunkt der Operation noch einen Hemmkörpertiter aufwiesen. Für die Unterschiede der Komplikationsrate von Portimplantationen und -explantationen gibt es die folgenden möglichen Erklärungen. Bei den Portimplantationen wurde wegen des bei Beginn der ITT bestehenden Hemmkörpers überwiegend rFVIIa eingesetzt. Der rFVIIa unterstützt die Gerinnung lediglich, führt aber nicht zu einer Normalisierung der Gerinnung, das heißt, dass weiterhin ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht. Bei Portexplantationen, häufig gegen Ende der ITT, konnten überwiegend Faktorenkonzentrate eingesetzt werden, welche eine Gerinnung vollständig normalisieren können und daher mit einem sehr geringem Blutungsrisiko verbunden sind. Ebenfalls mag eine Rolle spielen, dass die Portexplantation vielleicht der weniger invasive Eingriff verglichen mit der Portimplantation ist. Hierauf könnte die kürzere OP-Zeit hinweisen.

4.5 Liegedauer des Ports und Explantationsgründe

Die Liegedauer des Portsystems war bei der ersten Implantation bei den Patienten mit Hämophilie und bei der Kontrollgruppe nicht signifikant verschieden ($p = 0,517$). Die Differenz des Medians lag bei lediglich 23 Tagen (385 vs. 408 Tagen), sodass das Portsystem bei der Kontrollgruppe kaum länger als bei den Patienten mit Hämophilie

installiert war. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass die Gründe für die Portexplantation unterschiedlich waren. Bei der Kontrollgruppe war fast immer das Therapieende, bei den Hämophilie-Patienten waren es häufig Komplikationen, die zu einer Portexplantation führten. In einer Studie von Rodriguez et al. (2015), in der 99 Portsysteme (davon 72 invasive Portkatheter, 21 externe Portkatheter und 6 andere Portsysteme) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und Hemmkörpern zur Durchführung einer ITT untersucht wurden, betrug die mediane Liegedauer des Portsystems 438 Tage. Dies stimmt gut mit den hier erworbenen Daten überein. Zudem fanden die Autoren in der Studie heraus, dass das Infektionsrisiko bei Portimplantationen im jüngeren Alter höher ist (Rodriguez et al., 2015). Diese Aussage könnte dadurch gestützt werden, dass in unserer Studie die Portwechsel-Patienten, die im Median ein Jahr älter waren als die Patienten der ersten Portimplantationen, eine längere mediane invasive Liegedauer der Portsysteme (627 Tage) aufwiesen. Jedoch wird dies dadurch widerlegt, dass die Patienten der zweiten Portimplantationen, die im Median ebenfalls ein Jahr älter waren als die Patienten der ersten Portimplantation, eine geringere Liegedauer (327,5) aufwiesen. Dies unterstützt das Ergebnis einer nationalen retrospektiven Studie aus Finnland von Vepsalainen et al. (2015), welche in diesem Zusammenhang kein erhöhtes Infektionsrisiko für jüngere Patienten feststellen konnten. Die Studie ist allerdings mit einer Probandenanzahl von 15 Patienten als nicht repräsentativ einzustufen. In diesem Zusammenhang wäre eine größere Stichprobe in den Studien aussagekräftiger, um eindeutigere Schlüsse ziehen zu können.

Der Grund für die Entfernung des Portsystems der ersten Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie war in ca. 1/3 der Fälle die erfolgreiche ITT beziehungsweise die Möglichkeit der peripheren Substitution und ebenfalls in ca. 1/3 der Fälle die Portinfektion. Auch in einer größeren PedNet-Studie mit 240 Patienten mit Hämophilie und 352 Portanlagen, wobei über die Hälfte der Patienten einen Hemmkörper aufwiesen, war der Hauptgrund der Portexplantation in 34 % der Fälle die Portinfektion (Khair et al., 2017). Demgegenüber steht, dass das Portsystem bei 92 % der Patienten in der Kontrollgruppe aufgrund der Beendigung der Chemotherapie und nur bei 4 % aufgrund einer Portinfektion beziehungsweise eines Verdachts auf eine Portinfektion explantiert wurde. Hieraus lässt sich ableiten, dass das Risiko für eine Portinfektion bei Patienten mit Hämophilie und vor allem bei Patienten mit Hämophilie mit Hemmkörpern wesentlich

höher ist als bei den Patienten ohne Hämophilie. Es sollte aber auch in Betracht gezogen werden, dass bei den Patienten mit Hämophilie bei einer medianen invasiven Liegedauer des Portkatheters von 385 Tagen voraussichtlich mehr als 800 Substitutionen (bei zweifacher Faktorsubstitution täglich plus 54 rFVIIa-Substitutionen nach dem Hemmkörper Operationsschema) erfolgt sind. Dies stellt eine viel höhere Nutzung des Portsystems bei Patienten mit Hämophilie dar als bei Patienten, bei denen das Portsystem aufgrund einer Chemotherapie lediglich zweistellig punktiert wurde. Die große Anzahl an Substitutionen und die damit verbundene starke Benutzung des Portsystems erklärt zudem auch Portdefekte in 26 % der Fälle, die in der Vergleichsgruppe nicht auftraten. Bei einem von 31 Patienten mit Hämophilie kam es aufgrund eines Thrombus zu einer Portexplantation. Dieser Patient wies eine schwere Hämophilie B auf. In 6 % der Fälle erfolgte die Portexplantation aufgrund eines Hautdefektes und einer Hautatrophie. Bei der Vergleichsgruppe gab es keinen Nachweis von Portthromben und nur einen Patienten, bei dem das Portsystem aufgrund einer beginnenden Hautperforation und Beendigung der Chemotherapie entfernt wurde. Allgemein ist anzumerken, dass das Komplikationsrisiko bei den Portanlagen bei den Patienten mit Hämophilie größer ist als in der Vergleichsgruppe, allerdings unterscheidet sich in den verschiedenen Gruppen die Nutzung des Portsystems auch wesentlich voneinander.

4.6 Laboruntersuchungen

Prä- und postoperativ waren die Hb-Werte zwischen den Patienten mit Hämophilie und der Kontrollgruppe bei den ersten Portimplantationen signifikant verschieden ($p < 0,001$ und $p = 0,002$). Allerdings sollte in Betracht gezogen werden, dass es durch den Altersunterschied der beiden Gruppen schwierig ist, einen direkten Vergleich zu ziehen, da unterschiedliche Normwerte für unterschiedliche Altersklassen vorliegen (Witt, 2008). Der Median der Differenz prä- und postoperativer Hämoglobin-Werte beider Gruppen deutet darauf hin, dass es kaum einen Unterschied im Abfall des Hämoglobin-Werts bei beiden Gruppen gab. Der Abfall des Hb-Werts wies in der Differenz der Mediane nur 0,3 mg/dl auf (1,4 mg/dl vs. 1,1 mg/dl).

Bei den ersten Portexplantationen beider Gruppen lagen prä- und postoperativ keine signifikanten Werte bezüglich des Hb-Wertes vor ($p = 0,815$ und $p = 0,621$), sodass postoperativ kein signifikanter Unterschied im Hb-Wert beider Gruppen vorlag.

Die aPTT war bei den ersten Portimplantationen beider Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$ und $p = 0,038$). Präoperativ war die mediane aPTT-Zeit bei den Patienten mit Hämophilie ca. 74 % länger als bei der Kontrollgruppe (51,25 Sek. vs. 29,4 Sek.). Auch postoperativ war sie ca. 47 % länger als in der Kontrollgruppe (45,65 Sek. vs. 31,1 Sek.). Dies ist darauf zurückzuführen, dass die Gabe von rFVIIa als Bypassprodukt die aPTT nicht normalisiert.

Bei den ersten Portexplantationen war die mediane aPTT-Zeit bei der Hämophilie-Gruppe ebenfalls länger als bei der Vergleichsgruppe, allerdings lag sie jetzt im Normbereich (38,5 Sek. vs. 29 Sek.). Dies ist bedingt durch den hohen Anteil an Faktorkonzentraten, welche die aPTT normalisieren können.

Da von 31 Patienten 30 Patienten an einer schweren Hämophilie litten sowie 24 Patienten einen Hemmkörper aufwiesen, lag eine erwartungsgemäße Verlängerung der aPTT vor. Allerdings zeigen die verlängerten aPTT-Zeiten bei den Portimplantationen der Patienten mit Hämophilie auch, dass die Gerinnung durch die Bypass-Produkte erwartungsgemäß nicht verändert wurde. Bei den Portexplantationen lagen die aPTT-Zeiten im Normbereich. Somit konnte gezeigt werden, dass die aPTT-Zeit durch die erfolgreiche Anwendung der ITT und die dann mögliche Faktorkonzentratgabe verkürzt werden konnte.

Da die Patienten mit Hämophilie eine Verminderung des Faktors VIII oder IX aufweisen, sollten die Quick-Werte somit im Normbereich liegen (Lingohr et al., 2013). Der Quick-Test wertet nicht den FVIII oder FIX aus sondern testet das extrinsische Gerinnungssystem mit seinen Faktoren II, V, VII, X und Fibrinogen auf seine Funktionsfähigkeit (Siegert, 2014).

Bei den ersten Portimplantationen beider Gruppen waren die präoperativen sowie postoperativen Quick-Werte nicht signifikant unterschiedlich ($p = 0,214$ und $p = 0,062$). Die in der Tendenz etwas höheren postoperativen Quick-Werte bei den Portimplantation sind am ehesten auf die Gabe von rFVIIa zurückzuführen. Auch bei den Portexplantationen konnte präoperativ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,777$). Der postoperative Wert konnte aufgrund von zu wenigen Werten nicht

verglichen werden. Alle Mediane der Quick-Werte lagen in beiden Gruppen im Normbereich.

4.7 Faktorkombinationen und Operationsschema mit rFVIIa (Novoseven)

Bei den ersten Portimplantationen bei den Patienten mit Hämophilie wurden 58 % am Operationstag und im stationären Aufenthalt mit rFVIIa therapiert. Nur ca. 26% wurden mit einem Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Konzentrat operiert und ca. 23 % konnten hiermit im stationären Aufenthalt behandelt werden.

Die erste Portexplantation konnte bei ca. 64 % der Patienten mit Hämophilie, sozusagen in fast 2 von 3 Fällen, nur mit einem Faktor-VIII-Präparat oder Faktor-IX-Präparat durchgeführt werden.

Dies deutet darauf hin, dass bei der Portexplantation die Mehrheit der Patienten keine oder nur niedrigtitrige Hemmkörper hatten und der Hemmkörper mit einer erhöhten Faktor-VIII/IX Gabe "überspielt" werden konnte. Der Einsatz des Bonner Protokolls der ITT scheint somit eine positive Auswirkung auf die Hemmkörper-Eliminierung zu haben.

Wir haben herausgefunden, dass das perioperative Management der Blutungsprophylaxe mit unserem rFVIIa Operationsschema das perioperative Blutungsrisiko zu senken scheint und mit seinen 10 Tagen Behandlungszeit als sehr sicher einzustufen ist. In Irland und England führten Zentren die Therapie bei Portoperationen im Median über 48 Stunden mit rFVIIa durch (O'Connell et al., 2002). Der US-Beipackzettel für rFVIIa empfiehlt bei kleineren Operationen ein ähnliches Schema der rFVIIa-Substitutionen (initial vor der Operation 90 µg/kg, postoperativ alle 2 Std. für 48 Std., daraufhin alle 2-6 Std. bis zur Wundheilung), wobei das Ende der Therapie bzw. der Substitutionen mit der Wundheilung nicht klar definiert ist. Die primäre Wundheilung nach einem chirurgischen Schnitt ist normalerweise in 7 bis 12 Tagen mit einer festen Narbenbildung abgeschlossen (Seebauer et al., 2019). Diese Studie soll einen Beitrag dazu leisten einen Konsens über einheitliche rFVIIa-Gaben bei Operationen von Hemmkörper-Patienten zu finden. Giangrande et al. (2009) berichten beispielsweise bereits über einen Konsens bei elektiven orthopädischen Eingriffen bei Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern. Allerdings scheint es durch die geringen Fallzahlen und die Komplexität bei Vorliegen eines Hemmkörpers schwierig, eine Vereinheitlichung des Vorgehens für alle operativen

Eingriffe zu erwirken. Es scheint also wichtig zu sein, verschiedene chirurgische Eingriffe bei Patienten mit Hämophilie zu untersuchen und spezifische Leitlinien zu formulieren. Diese Studie soll einen ersten Beitrag dazu leisten, einen Konsens über einheitliche Gaben im Rahmen einer Portoperation zu finden.

4.8 Intraoperative Faktorgabe

Bei der ersten Portimplantation der Patienten mit Hämophilie musste in ca. 16 % der Fälle eine Faktorsubstitution mit FVIII/FIX oder rFVIIa aufgrund erhöhter Blutungsneigung durchgeführt werden, bei den ersten Portexplantationen nur in rund 7 % der Fälle. In Anbetracht der erhöhten Blutungsgefahr aufgrund der schweren Form der Hämophilie-Erkrankung sowie aufgrund der Hemmkörper weist dieser Wert auf ein niedriges Blutungsrisiko hin. Um dies zu unterstreichen, benötigt es in Zukunft weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven.

5. Zusammenfassung

Von 1992 bis 2017 wurden im Bonner Hämophilie-Zentrum 128 Portoperationen bei 50 Patienten mit Hämophilie unter 18 Jahren durchgeführt. 34 Patienten mit Hämophilie hatten vollständige Datensätze. Bei diesen wurden 31 erste Portimplantationen sowie 14 erste Portexplantationen durchgeführt. Des Weiteren fanden jeweils 8 zweite Portimplantationen, Portexplantationen sowie Portwechsel statt. Die Vergleichsdaten zu den 51 Eingriffen der 25 Patienten ohne Hämophilie unter 18 Jahren stammten aus dem Asklepios Kinderklinik in St. Augustin. Bei diesen wurden insgesamt 30 Portimplantationen, 20 Portexplantationen sowie ein Portwechsel durchgeführt. Leider konnte aufgrund des Altersunterschieds keine Matched-Pair-Studie gemacht werden. Die beiden Gruppen wurden retrospektiv auf ihre Ergebnisse nach Portoperationen verglichen. Der Vergleich erfolgte anhand folgender Kriterien: Operationszeit, Liegedauer, postoperative Liegedauer, Komplikationen, Nachblutungen, invasive Liegedauer des Ports, Faktorkombinationen und Laboruntersuchungen.

Der Altersmedian bei der ersten Portimplantation der 31 Patienten mit Hämophilie lag bei einem Jahr, alle Patienten waren männlich. 77 % hatten einen Hemmkörper zum Zeitpunkt der ersten Portimplantation. Im Vergleich dazu lag der Median des Alters bei den 25 Patienten der Kontrollgruppe ohne Hämophilie bei 12 Jahren, 15 waren weiblich und 10 männlich. Bei diesen wurde das Portsystem zur Durchführung einer Chemotherapie implantiert. Bei den Portexplantationen lag das mediane Alter der 14 Patienten mit Hämophilie bei 2,5 Jahren und 43 % von ihnen hatten einen Hemmkörper zum Zeitpunkt der Operation. Im Vergleich hierzu waren die 17 Patienten ohne Hämophilie im Median 14 Jahre alt, 8 waren männlich und 9 weiblich. Alle Patienten mit Hämophilie wurden über das Hämophilie-Zentrum der Uniklinik Bonn betreut und die Operationen fanden durch ein interdisziplinäres Management statt. Die Portimplantationen erfolgten meistens mit unserem Operationsschema mit rFVIIa-Gaben operiert. Dieses Schema basiert auf regelmäßigen und zeitabhängigen rFVIIa-Gaben.

Bei den ersten Portimplantationen lag der Median der Operationszeit bei den Patienten mit Hämophilie unter dem der Patienten ohne Hämophilie (40 vs. 47 Minuten). Der Median der Portexplantationen lag bei beiden Gruppen bei 20 Minuten. Beide Eingriffe wiesen in der Operationszeit keine signifikanten Unterschiede auf ($p = 0,824$; $p = 0,690$). Signifikant

unterschiedlich waren die Liegedauer und die postoperative Liegedauer bei den Portimplantationen sowie auch bei den Portexplantationen (alle $p < 0,001$). Bei der Portimplantation der Patienten mit Hämophilie war die Liegedauer in der Differenz der Mediane 16 Tage (20 vs. 4 Tagen) und bei der postoperativen Liegedauer 11 Tage länger (12 vs. 1 Tag). Dies lag vermutlich vor allem daran, dass die Patienten mit Hämophilie und die Eltern nach der Portimplantation eine Einweisung für die Portbenutzung erhielten und die Patienten erst nach sicherer Nutzung der Faktorsubstitution über das Portsystem das Krankenhaus verlassen konnten. Aber auch bei den Portexplantationen war die Liegedauer in der Differenz der Mediane 10 Tage (12 vs. 2 Tagen) und bei der postoperativen Liegedauer 9 Tage länger (9 vs. 0 Tagen). Oft wurden die Patienten mit Hämophilie auf die neue Portimplantation vorbereitet, sodass es auch in diesem Zusammenhang zu einer längeren Verweildauer im Krankenhaus kam. Bei den Komplikationen nach Clavien-Dindo gab es bei Patienten mit Hämophilie und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,067$). Bei den Portimplantationen der Patienten mit Hämophilie gab es 5 Komplikationen der Stufe 1 und eine der Stufe 2. Bei den Portexplantationen waren keine Komplikationen nach Clavien-Dindo aufgetreten. Dies unterstreicht, dass Patienten mit Hämophilie in Bezug auf Komplikationen in unserer Studie genauso gut operiert werden konnten wie Patienten ohne Hämophilie.

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit lässt sich schlussfolgern, dass mit unserem Operationsschema mit rFVIIa (Novoseven) eine sichere Portimplantation auch bei Patienten mit Hämophilie und Hemmkörpern möglich ist. Die Patienten mit Hämophilie benötigten keine längere Operationszeit, zeigten wenige postoperative Komplikationen und konnten das Portsystem trotz intensiver Nutzung über längere Zeiträume als sicheren Zugangsweg für die Faktorthherapie, insbesondere für die ITT, nutzen. Es zeigte sich auch, dass sich die Patienten mit Hämophilie deutlich länger in stationärer Behandlung befanden, damit eine Schulung der Eltern für die Gerinnungsfaktorgabe über den Portkatheter möglich war. Zudem ist eine interdisziplinäre Behandlung für einen Patienten mit Hämophilie bei Operationen unabdingbar. Das Behandlungsschema mit rFVIIa bietet somit eine sehr gute Möglichkeit der Blutungsprohylaxe bei Portoperationen.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Abbildung zur Darstellung der primären Hämostase (Jelkmann, 2011)	12
Abb. 2: Abbildung zur Darstellung der sekundären Hämostase (Oldenburg, 2006).	13
Abb. 3: Darstellung des zellbasierten Modells der Hämostase (Hoffman und Monroe, 2001).....	14
Abb. 4: Schema zur Portimplantation und Katheterpositionierung (Chandrasekaran und Somasundaram, 2014).....	22
Abb. 5: Schematische Darstellung des Operationsschemas mit rFVIIa (Novoseven) bei Portimplantationen im Hämophilie Zentrum der Uniklinik Bonn.	28
Abb. 6: Flow-Chart. a) Darstellung aller Portoperationen bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. b) Darstellung aller in die Statistik aufgenommener Portimplantationen bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. c) Darstellung aller in die Statistik aufgenommener Portexplantationen bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. d) Darstellung aller aufgenommenen Portwechsel bei Patienten mit Hämophilie in der Universitätsklinik Bonn zwischen 1992 bis 2017. e) Portoperationen in der Vergleichsgruppe aus der Asklepios Klinik in St. Augustin zwischen 2009 bis 2016.	31
Abb. 7: Darstellung des Gewichts in Kilogramm bei der jeweiligen Portoperation	34
Abb. 8: Darstellung des Alters bei der jeweiligen Portoperation	36
Abb. 9: Verteilung aller Portoperationen auf die Portimplantationen, Portexplantationen und der Portwechsel aller untersuchten Patienten	37
Abb. 10: Hemmkörpertiter $\geq 0,4$ BE präoperativ bei den Patienten mit Hämophilie.....	38
Abb. 11: Darstellung der Mutationstypen aller 34 operierten Patienten mit Hämophilie.	39
Abb. 12: Operationszeiten (Schnitt-Naht) in Minuten bei Implantation des Portsystems und Portwechsel.....	40
Abb. 13: Operationszeiten (Schnitt-Naht) in Minuten bei den Portexplantationen	41

Abb. 14: Liegedauer (gesamter stationärer Aufenthalt) in Tagen bei Portimplantationen und Portwechselln.....	42
Abb. 15: Liegedauer (gesamter stationärer Aufenthalt) in Tagen bei Portexplantationen	43
Abb. 16: Postoperative Liegedauer in Tagen bei Portimplantationen und Portwechsel.	44
Abb. 17: Postoperative Liegedauer in Tagen der Portexplantationen.....	45
Abb. 18: Liegedauer aller implantierten Portsysteme in Tagen.	46
Abb. 19: Komplikationen der Portimplantationen und Portwechsel nach der Clavien-Dindo Klassifikation	47
Abb. 20: Anzahl der Nachblutungen bei den Portimplantationen und Portwechselln	49
Abb. 21: Explantationsgründe der Portsysteme von den Portimplantationen und Portwechselln.....	51
Abb. 22: Faktorkombinationen bei den Portimplantationen und Portwechselln am Operationstag und postoperativ bei den Patienten mit Hämophilie.....	52
Abb. 23: Faktorkombinationen bei den Portexplantationen am Operationstag und postoperativ bei den Patienten mit Hämophilie	54
Abb. 24: Präoperative und postoperative Hb-Werte in mg/dl bei den Portimplantationen und Portwechselln.....	57
Abb. 25: Präoperative und postoperative Hb-Werte in mg/dl bei den Portexplantationen	58
Abb. 26: Präoperative und postoperative aktivierte partielle Thromboplastinzeiten in Sekunden bei den Portimplantationen und Portwechselln	59
Abb. 27: Präoperative und postoperative aktivierte partielle Thromboplastinzeiten in Sekunden bei den Portexplantationen	60
Abb. 28: Präoperative und postoperative Quick-Werte in Prozent bei den Portimplantationen und Portwechselln.....	61
Abb. 29: Präoperative und postoperative Quick-Werte in Prozent bei den Portexplantationen	62

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie (Rosendaal, 2001)	16
Tab. 2: Klassifikation chirurgischer Komplikationen nach Clavien-Dindo (Dindo et al., 2004).....	23

8. Literaturverzeichnis

Alsfasser G, Neumann A, Klar E, Eisold S. Portimplantation als idealer Ausbildungseingriff – eine Analyse von 1423 Eingriffen. *Zentralbl Chir* 2016; 141: 183-189

Ares G, Hunter CJ. Central venous access in children: indications, devices, and risks. *Curr Opin Pediatr* 2017; 29: 340-346

Baghaipour MR, Steen Carlsson K. Strategies for inhibitor treatment and costs in the short and long term: a critical evaluation of recent clinical studies. *European journal of haematology* 2015; 94: 30-37

Barthels M. Konzepte für die Hämophilie-Behandlung. Gerinnungsfaktoren in der Therapie. *Pharmazie in unserer Zeit* 2006; 35: 48-56

Barthels M, Oldenburg J. Gerinnungsfaktorenkonzentrate. *Hamostaseologie* 2008; 28: 387-399

Becker J, Schwaab R, Möller-Taube A, Schwaab U, Schmidt W, Brackmann H, Grimm T, Olek K, Oldenburg J. Characterization of the factor VIII defect in 147 patients with sporadic hemophilia A: family studies indicate a mutation type-dependent sex ratio of mutation frequencies. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 657

Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009; 29: 155-157

Brackmann HH. Die Hemmkörper-Hämophilien. Risikofaktoren und Therapieoptionen. *Pharmazie in unserer Zeit* 2006; 35: 58-64

Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. *Lancet* 1977; 2: 933

Brackmann HH, Lenk H, Scharrer I, Auerswald G, Kreuz W. German recommendations for immune tolerance therapy in type A haemophiliacs with antibodies. *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia 1999; 5: 203-206

Brackmann HH, Oldenburg J, Schwaab R. Immune Tolerance for the Treatment of Factor VIII Inhibitors - Twenty Years' 'Bonn Protocol'. *Vox Sanguinis* 1996; 70: 30-35

Brackmann HH, White GC, 2nd, Berntorp E, Andersen T, Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia* 2018; 24 Suppl 3: 3-14

Bundesärztekammer, 2020: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/QuerschnittsLeitlinien__BAEK__zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf (20.01.2021)

Castaman G. The role of recombinant activated factor VII in the haematological management of elective orthopaedic surgery in haemophilia A patients with inhibitors. *Blood Transfus* 2017; 15: 478-486

Chandrasekaran A, Somasundaram J. Surgical placement of totally implantable venous access device-an institutional experience. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 866-870

Chapin J, Bamme J, Hsu F, Christos P, Desancho M. Outcomes in Patients With Hemophilia and von Willebrand Disease Undergoing Invasive or Surgical Procedures. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017; 23: 148-154

Clavien PA, Barkun J, De Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, De Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-196

Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310-1312

Deutsche Hämophiliegesellschaft, 2020: Hämophiliezentren.
<https://www.dhg.de/haemophiliezentren> (28.01.2020)

Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of surgery* 2004; 240: 205-213

Domm JA, Hudson MG, Janco RL. Complications of central venous access devices in paediatric haemophilia patients. *Haemophilia* 2003; 9: 50-56

Duesing LA, Fawley JA, Wagner AJ. Central Venous Access in the Pediatric Population With Emphasis on Complications and Prevention Strategies. *Nutrition in Clinical Practice* 2016; 31: 490-501
Ehrenforth S, Kreuz W, Linde R, Funk M, Güngör T, Krackhardt B, Kornhuber B, Scharrer I. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *The Lancet* 1992; 339: 594-598

Escobar M, Maahs J, Hellman E, Donkin J, Forsyth A, Hroma N, Young G, Valentino LA, Tachdjian R, Cooper DL, Shapiro AD. Multidisciplinary management of patients with haemophilia with inhibitors undergoing surgery in the United States: perspectives and best practices derived from experienced treatment centres. *Haemophilia* 2012; 18: 971-981

Ewenstein BM, Valentino LA, Journeycake JM, Tarantino MD, Shapiro AD, Blanchette VS, Hoots WK, Buchanan GR, Manco-Johnson MJ, Rivard G-E, Miller KL, Geraghty S, Maahs JA, Stuart R, Dunham T, Navickis RJ. Consensus recommendations for use of central venous access devices in haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 629-648

Fahlke J, Schmidt C, Wex C, Arend J, Stübs P, Pech M, Lippert H. Venöse Zugänge und Portsysteme. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2008; 2: 21-39

Fischer R. Hämophilie. In: Lehnert H, Hrsg. SpringerReference Innere Medizin. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg 2014: 1-6

Freiburghaus, Berntorp, Ekman, Gunnarsson, Kjellberg, Nilsson. Tolerance induction using the Malmö treatment model 1982–1995. *Haemophilia* 1999; 5: 32-39

Giangrande PL, Wilde JT, Madan B, Ludlam CA, Tuddenham EG, Goddard NJ, Dolan G, Ingerslev J. Consensus protocol for the use of recombinant activated factor VII [eptacog alfa (activated); NovoSeven] in elective orthopaedic surgery in haemophilic patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 501-508

Gitschier J, Wood WI, Goralka TM, Wion KL, Chen EY, Eaton DH, Vehar GA, Capon DJ, Lawn RM. Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 1984; 312: 326

Goldmann G, Holoborodska Y, Oldenburg J, Schaefer N, Hoeller T, Standop J, Kalff JC, Hirner A, Overhaus M. Perioperative management and outcome of general and abdominal surgery in hemophiliacs. *Am J Surg* 2010; 199: 702-707

Gyves J, Ensminger W, Niederhuber J, Liepman M, Cozzi E, Doan K, Dakhil S, Wheeler R. Totally implanted system for intravenous chemotherapy in patients with cancer. *The American journal of medicine* 1982; 73: 841-845

Haeder L. Portkatheteranlage, -pflege und -komplikationen. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2018; 12: 395-407

Haeder L, Jähne J. Indikation, Technik und Komplikationen der Portimplantation. *Der Chirurg* 2013; 84: 572-579

Harroche A, Merckx J, Salvi N, Faivre J, Jacqmarcq O, Dazet D, Makhoulfi M, Clairicia M, Torchet MF, Aouba A, Rothschild C. Long-term follow-up of children with haemophilia - low incidence of infections with central venous access devices. *Haemophilia* 2015; 21: 465-468

Hennes R, Felcht H, Teichgräber U, Hoffmann Hofmann HAF. Reeingriffe, Mehrfachimplantationen und Portexplantationen in der Portchirurgie. in: Hennes R, Hoffmann HAF, Hrsg. Ports. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016: 89-95

Hoffman M, Monroe DM, 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 958-965

Hofmann H. Spezialisierung in der ambulanten Chirurgie: Die Portimplantation. *Dtsch Ges Chirurgie, Mitteilungen* 2007; 4: 324-328

Holstein K, Schneppenheim R, Schrum J, Bokemeyer C, Langer F. Successful second ITI with factor IX and combined immunosuppressive therapy. *Hamostaseologie* 2014; 34: 5-8

Jelkmann W. Blut. in: Schmidt RF, Lang F, Heckmann M, Hrsg. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2011: 477-502

Jenkins PV, Collins PW, Goldman E, Mccraw A, Riddell A, Lee CA, Pasi KJ. Analysis of intron 22 inversions of the factor VIII gene in severe hemophilia A: implications for genetic counseling. *Blood* 1994; 84: 2197-2201

Kasper CK, Aledort LM, Counts RB, Edson JR, Fratantoni J, Green D, Hampton JW, Hilgartner MW, Lazerson J, Levine PH. A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Haemost* 1975; 34: 869-872

Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. *Blood*. 2014;124(23):3365-3372

Khair K, Ranta S, Thomas A, Lindvall K. The impact of clinical practice on the outcome of central venous access devices in children with haemophilia. *Haemophilia* 2017; 23: 276-281

Kumar P, Husain N, Soni P, Faridi NJ, Goel SK. New protocol for detection of intron 22 inversion mutation from cases with hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost* 2015; 21: 255-259

Kurczynski EM, Penner JA. Activated prothrombin concentrate for patients with factor VIII inhibitors. *N Engl J Med* 1974; 291: 164-167

Langley AR, Stain AM, Chan A, Mclimont M, Chait S, Wu J, Poon MC, Card R, Israels SJ, Laferriere N, Klaassen RJ, Rivard GE, Cloutier S, Hawes S, Feldman B, Blanchette V. Experience with central venous access devices (CVADs) in the Canadian hemophilia primary prophylaxis study (CHPS). *Haemophilia* 2015; 21: 469-476

Lee CA, Kessler CM, Varon D, Martinowitz U, Heim M, Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?— The German experience. *Haemophilia* 1998; 4: 413-417

Lingohr P, Bensoukehal S, Matthaei H, Dohmen J, Nadal J, Vilz TO, Koscielny A, Oldenburg J, Kalff JC, Goldmann G. Value and risk of laparoscopic surgery in hemophiliacs-experiences from a tertiary referral center for hemorrhagic diatheses. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399: 609-618

Lingohr P, Goldmann G, Horneff S, Oldenburg J, Kalff JC. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie A und B sowie Von-Willebrand-Syndrom. *Allgemein- und Viszeralchirurgie up2date* 2013; 7: 391-407

Lison S, Spannagl M. Perioperatives Management bei Patienten mit Hämophilie. *Der Anaesthesist* 2014; 63: 6-15

Ljung R. The risk associated with indwelling catheters in children with haemophilia. *Br J Haematol* 2007; 138: 580-586

Ljung R, Chambost H, Stain A-M, Dimichele D. Haemophilia in the first years of life. *Haemophilia* 2008; 14: 188-195

Macfarlane RG. An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and its Function as a Biochemical Amplifier. *Nature* 1964; 202: 498

Mackman N. Role of tissue factor in hemostasis, thrombosis, and vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1015-1022

Mackman N, Tilley RE, Key NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1687-1693

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, Dimichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, Mcredmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-544

Mannucci PM, Tuddenham EGD. The Hemophilias — From Royal Genes to Gene Therapy. *New England Journal of Medicine* 2001; 344: 1773-1779

Mantilla-Capacho JM, Beltran-Miranda CP, Luna-Zaizar H, Aguilar-Lopez L, Esparza-Flores MA, Lopez-Guido B, Troyo-Sanroman R, Jaloma-Cruz AR. Frequency of intron 1 and 22 inversions of Factor VIII gene in Mexican patients with severe hemophilia A. *Am J Hematol* 2007; 82: 283-287

Mauser-Bunschoten EP, Nieuwenhuis HK, Roosendaal G, Van Den Berg HM. Low-dose immune tolerance induction in hemophilia A patients with inhibitors. *Blood* 1995; 86: 983-988

McCarthy CE, O'brien M, Andrews J, Zoland JM, Macasiray E, Wong W, Lo C, Glader B, Tamaresis J, Jeng M. Updated analysis: central venous access device infection rates in an expanded cohort of paediatric patients with severe haemophilia receiving prophylactic recombinant tissue plasminogen activator. *Haemophilia* 2016; 22: 81-86

McMahon C, Smith J, Khair K, Liesner R, Hann IM, Smith OP. Central venous access devices in children with congenital coagulation disorders: complications and long-term outcome. *Br J Haematol* 2000; 110: 461-468

Meili EO. Ausgeprägte Blutungsneigungen. *Hamostaseologie* 2004; 24: 221-233

Muntau AC, *Intensivkurs Pädiatrie* 6. Auflage. München. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, 2011: 225-227

National hemophilia foundation, 2001: MASAC Recommendations Regarding Central Venous Access Devices Including Ports and Passports. <https://www.hemophilia.org/Researchers-Healthcare-Providers/Medical-and-Scientific-Advisory-Council-MASAC/MASAC-Recommendations/MASAC-Recommendations-Regarding-Central-Venous-Access-Devices-Including-Ports-and-Passports> (28.01.2020)

O'Connell N, Mc Mahon C, Smith J, Khair K, Hann I, Liesner R, Smith OP. Recombinant factor VIIa in the management of surgery and acute bleeding episodes in children with haemophilia and high responding inhibitors. *Br J Haematol* 2002; 116: 632-635

Oldenburg J. Immuntoleranztherapie bei Hemmkörper-Hämophilie A. *Hamostaseologie* 2008; 28: 23-25

Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2015; 125: 2038-2044

Oldenburg J, Hertfelder H-J. Blutgerinnung und hämorrhagische Diathesen. *Physiologie und Pathophysiologie. Pharmazie in unserer Zeit* 2006; 35: 20-28

Oldenburg J, Madlener K, Pötzsch. Angeborener Faktorenmangel. in: Pötzsch B, Madlener K, Hrsg. *Hämostaseologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Berlin Heidelberg New York, 2010: 335-345

Oldenburg J, Schroder J, Brackmann HH, Muller-Reible C, Schwaab R, Tuddenham E. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol* 2004; 41: 82-88

Oldenburg J, Schwaab R. Molecular biology of blood coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 313-324

Oldenburg J, Schwaab R, Grimm T, Zerres K, Hakenberg P, Brackmann HH, et al. Direct and indirect estimation of the sex ratio of mutation frequencies in hemophilia A. *Am J Hum Genet.* 1993;53(6):1229-38

Pabinger I, Heistingner M, Muntean W, Reitter-Pfoertner S-E, Rosenlechner S, Schindl T, Schuster G, Streif W, Thom K, Male C. Hämophiliebehandlung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 2015; 127: 115-130

Pagana KD, Pagana TJ. *Mosby's Manual of Diagnostic and Laboratory Tests Fifth Edition.* St. Louis, Missouri: Elsevier Mosby, 2013: 281-386

Rodriguez V, Mancuso ME, Warad D, Hay CR, Dimichele DM, Valentino L, Kenet G, Kulkarni R. Central venous access device (CVAD) complications in Haemophilia with inhibitors undergoing immune tolerance induction: Lessons from the international immune tolerance study. *Haemophilia* 2015; 21: 369-374

Rogenhofer S, Hauser S, Breuer A, Fechner G, Mueller SC, Oldenburg J, Goldmann G. Urological surgery in patients with hemorrhagic bleeding disorders Hemophilia A, Hemophilia B, von Willebrand disease: a retrospective study with matched pairs analysis. *World J Urol* 2013; 31: 703-707

Rosendaal F. 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 Factor VII and Factor IX Subcommittee. 2001: 560

Saint-Remy J-MR, Lacroix-Desmazes S, Oldenburg J. Inhibitors in haemophilia: pathophysiology. *Haemophilia* 2004; 10: 146-151

Santagostino E, Escobar M, Ozelo M, Solimeno L, Arkhammar P, Lee HY, Rosu G, Giangrande P. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. *Blood Rev* 2015; 29: 9-18

Seebauer C, Lucas C, Kindler S, Metelmann H-R. Wundmanagement–Biologie und Störung der Wundheilung. *Der Diabetologe* 2019; 15: 479-491

Siegert G. Bedeutung von Quick, partieller Thromboplastinzeit und Co. *Internist (Berl)* 2014; 55: 506-513

Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19: 1-47

Taylor RW, Palagiri AV. Central venous catheterization. *Crit Care Med* 2007; 35: 1390-1396

Teitel JM, Carcao M, Lillicrap D, Mulder K, Rivard GE, St-Louis J, Smith F, Walker I, Zourikian N. Orthopaedic surgery in haemophilia patients with inhibitors: a practical guide to haemostatic, surgical and rehabilitative care. *Haemophilia* 2009; 15: 227-239

Tuddenham EGD, Schwaab R, Seehafer J, Millar DS, Gitschier J, Higuchi M, Bidichandani S, Connor JM, Hoyer LW, Yoshioka A, Peake IR, Olek K, Kazazian HH, Lavergne JM, Giannelli F, Antonarakis SE, Cooper DN. *Haemophilia A: database of nucleotide substitutions, deletions, insertions and rearrangements of the factor VIII gene, second edition*. *Nucleic Acids Research* 1994; 22: 4851-4868

Valentino LA, Cooper DL, Goldstein B. Surgical experience with rFVIIa (NovoSeven) in congenital haemophilia A and B patients with inhibitors to factors VIII or IX. *Haemophilia* 2011; 17: 579-589

Valentino LA, Kapoor M. Central venous access devices in patients with hemophilia. *Expert Review of Medical Devices* 2005; 2: 699-711

Van Den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, Königs C, Male C, Santagostino E, Ljung R. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2019; 134: 317-320

Vepsäläinen K, Lassila R, Arola M, Lahteenmaki P, Mottonen M, Makiperna A, Riikonen P. Complications associated with central venous access device in children with haemophilia: a nationwide multicentre study in Finland. *Haemophilia* 2015; 21: 747-753

Witt H. Normwerte. In: Rodeck B, Zimmer K-P, Hrsg. *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2008: 641-661

World Federation of Hemophilia, 2015: World Federation of Hemophilia, Mark Brooker, WFH Senior Public Policy Office. https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-world-federation-hemophilia-mark-brooker_en.pdf (28.01.2020)

World Federation of Hemophilia, 2017: Annual Global Survey 2016. <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1690.pdf> (28.01.2020)

Zimmerman B, Valentino LA. Hemophilia: in review. *Pediatr Rev* 2013; 34: 289-295

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten für ihre große Unterstützung und motivierenden Ratschläge bedanken.

Vor allem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Johannes Oldenburg für die Möglichkeit der Doktorarbeit außerordentlich bedanken. Zudem möchte ich ihm für die sehr gute Betreuung, die konstruktive und anregende Kritik, sowie die Durchsicht der Arbeit herzlich danken.

Des Weiteren danke ich Frau Dr. Silvia Horneff, Herrn Dr. Georg Goldmann und dem sehr netten Hämophilie-Team für ihre vielen weiterbringenden Hilfestellungen und motivierenden unterstützenden Ratschläge, welche den Arbeitsfortschritt meiner Dissertation positiv beeinflussten.

Auch möchte ich mich bei Herrn Dr. Philipp Lingohr und Dr. Nils Sommer für ihre unterstützenden Anregungen, motivierenden Vorschläge und für ihren offenen Austausch mit mir ganz herzlich bedanken. Sie haben den Prozess meiner Dissertation durch ihr Engagement ebenfalls positiv beeinflusst.

Zudem möchte ich mich bei Frau Jennifer Nadal für die große Unterstützung bei der medizinischen Statistik sowie den Auswertungen sehr herzlich bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich noch ganz herzlich bei meiner Familie und bei meiner Freundin für ihre liebevolle Unterstützung während meiner Doktorarbeit bedanken.