

**MyPKFit: Eine Applikation für die Bestimmung der  
Populations-Pharmakokinetik von rekombinantem  
Faktor VIII**

**Prüfung an Bonner AHEAD-Patienten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Anja Karolin Kruff**

aus Bergisch Gladbach

2023

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
2. Gutachter: Prof. Dr. Ivar Constantin von Kügelgen

Tag der Mündlichen Prüfung: 14.09.2023

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

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	6
<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	8
1.1	Hämophilie	8
1.2	Behandlung der Hämophilie nach 1950	8
1.3	Gerinnung	9
1.4	Klinik, Diagnostik und Therapie	10
1.5	Advate®	14
1.6	Pharmakokinetik / Bayes'sche Statistik	15
1.7	Retrospektive Studie	18
1.8	Ziele der Arbeit	18
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden</b>	20
2.1	Patientenauswahl	20
2.2	MyPKFit	20
2.3	Berechnung der HWZ und Aufbau der Tabelle	21
2.4	Statistische Methoden	24
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	26
3.1	Deskriptive Ergebnisse	26
3.1.1	Demographische Statistik	26
3.1.2	Korrelation der Halbwertszeit mit Alter, Gewicht, Größe und BMI	31
3.1.3	Betrachtung der Clearance in Bezug auf Alter, Gewicht, Größe und BMI	37

3.1.4	Einzelosis (IE/kg) in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und Clearance	40
3.1.5	Blutgruppen in Bezug zur HWZ	42
3.1.6	Zieltalspiegel und Dosierungsintervalle für MyPKFit	44
3.1.7	Auswertung der tatsächlich gemessenen FVIII-Talspiegel	45
3.1.8	Korrelation der tatsächlichen und der berechneten Talspiegel von FVIII	51
3.1.9	Auswertung des VWF:Ag	54
3.1.10	Korrelation der HWZ mit Mutationen	59
3.1.11	Abhängigkeit der Dauer bis zum Erreichen des Zieltalspiegels von der HWZ, dem Spritzschema, der Clearance und dem BMI	61
3.1.12	Untersuchung der Anzahl an Eingaben	63
3.1.13	Betrachtung der Lagerausgänge der Jahre 2012, 2013 und 2014 und Korrelation mit der HWZ	63
3.1.14	Korrelation der Blutungsraten mit der FVIII-Aktivität, HWZ, Alter und VWF:Ag-Spiegel	69
3.2	Modellberechnung	79
3.3	Patientenbeispiele	81
3.3.1	Patient A	81
3.3.2	Patient B	85
3.3.3	Patient C	88
3.3.4	Patient D	91
3.3.5	Patient E	94

<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	99
4.1.1	Populations-Pharmakokinetik in der Hämophilie	99
4.1.2	Populations-Pharmakokinetik mittels MyPKFit-Anwendung	100
4.1.3	Aktuelle Behandlungsempfehlungen/Talspiegel für die Hämophilie A	101
4.2.1	Bezug von Clearance und Verteilungsvolumen mit dem Gewicht und Alter	102
4.2.2	Bezug von HWZ und vWF-Aktivität in Patienten mit Blutgruppe 0	106
4.2.3	Vergleich zur Gesamtpopulation, Dosierung und Spritzintervall	108
4.2.4	Blutungsraten	110
4.2.5	Diskussion der Lagerausgänge	113
4.2.6	Zieltalspiegel in Theorie und Praxis	114
4.3	Anwendungsbeispiele und Einsatz in der Prophylaxe	116
4.4	Fehleranalyse	119
4.5	Bewertung des Tools MyPKFit	121
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	125
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	127
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	132
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	134
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	143

## Abkürzungsverzeichnis

ABR	mittleren jährlichen Blutungsraten
ADP	Adenosindiphosphat
AG	Antigen
AHEAD	Advate® in HaEmophilia A outcome Database
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
AUC	Area under the curve
BMI	Body-Mass-Index
BÄK	Bundesärztekammer
BRisk	bleeding risk
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EHL	extended half-life
FVIII	Faktor VIII (Protein)
F8	Faktor 8 (Gen)
FFP	fresh frozen plasma
FMI	fat mass index
HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus

HWZ	Halbwertszeit
IHIS	Interaktives-Hämophilie-Informationssystem
IE	Internationale Einheit
IQR	Interquartile range
kb	Kilobasenpaaren
KG	Körpergewicht
NONMEM®	nonlinear mixed effects modelling program
OSG	Oberes Sprunggelenk
PA	physical activity
pd	plasma-derived
r	recombinant
SHL	Standardhalbwertszeit
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
TEP	Totalendoprothese
TF	Tissue Factor
vWF	von-Willebrand-Faktor
VWF:Ag	von-Willebrand-Faktor-Antigen
vWS	von-Willebrand-Syndrom
WAPPS-Hemo	Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia Project

# 1. Einleitung

## 1.1 Hämophilie

Die Hämophilie ist eine hereditäre plasmatische Gerinnungsstörung, die durch kongenitale Mutationen auf dem X-Chromosom hervorgerufen wird. Man unterscheidet sie in die Hämophilie A (HA) oder B (HB), je nachdem ob ein Mangel des Faktors VIII (FVIII) oder IX vorliegt. Da diese Arbeit Patienten mit einer HA behandelt, wird an dieser Stelle genauer auf deren Pathomechanismus eingegangen. Die HA wird gonosomal rezessiv vererbt, Töchter von Hämophilen sind daher immer Konduktorinnen, meist ohne dabei Symptome zu haben und werden mit einer Wahrscheinlichkeit von 50 % das defekte X-Chromosom an ihre Söhne weitergeben, welche auch phänotypisch krank sind. Töchter werden dementsprechend mit derselben Wahrscheinlichkeit ebenfalls Konduktorinnen sein. Der Schweregrad wird nach der Restaktivität der Faktoren bestimmt. So liegt eine leichte Form bei einer Aktivität von  $< 40\%$  vor, eine mittelschwere bei  $< 5\%$  und eine schwere HA bei  $\leq 1\%$  (Berntorp und Shapiro 2012). In direkter Korrelation zeigt sich dies am klinischen Blutungsrisiko, das mit sinkender Restaktivität zunimmt (Oldenburg und Barthels 2008). Von der schweren Form der Hämophilie betroffen ist etwa einer von 5.000 männlichen Neugeborenen (Stonebraker et al. 2010), weshalb die Hämophilien die häufigsten kongenitalen Blutungsleiden sind (Oldenburg und Barthels 2008).

## 1.2 Behandlung der Hämophilie nach 1950

Patek und Taylor, Harvard, zeigten 1937, dass die Gerinnung eines Hämophilen durch Zugabe einer Substanz, die aus gespendetem Blutplasma extrahiert worden war, wiederhergestellt werden konnte. Aus dieser Erkenntnis leitet sich ab, dass bis 1964 hämophile Patienten nur mit ganzen Bluttransfusionen oder frischem Plasma behandelt werden konnten. Aufgrund der geringen Faktoren-Menge war dies aber eine nur unzureichende Behandlung, insbesondere bei starken Blutungen nach Traumata oder Operationen, wodurch viele Patienten mit einer schweren HA früh verstarben (Mannucci 2008). Dann entdeckte Judith Pool, dass die Fraktion aus cryoprecipitiertem Plasma wesentlich mehr FVIII enthielt und somit effektiver war. Die moderne Form der Hämophilie-Behandlung begann in den 1970er Jahren, als gefriergetrocknete Plasmakonzentrate (FFP) immer verfügbarer wurden und in der Heimtherapie eingesetzt werden konnte, um Blutungen



früh zu kontrollieren (Mannucci 2008). Es war ein großer Rückschlag in der Therapie als in den 1980er die Verbreitung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) unter den Patienten dramatisch zunahm. Es wurden etwa 60-70 % der HA-Patienten durch kontaminierte Faktor-Konzentrate infiziert. Außerdem waren fast alle von einer zusätzlichen Infektion mit dem Hepatitis C Virus (HCV) betroffen (Mannucci 2003). 1977 wurde Desmopressin entdeckt, welches die Körper-eigenen FVIII- und von-Willebrand-Faktor (vWF)-Spiegel um das 2- bis 6-fache erhöhte (Berntorp und Shapiro 2012). Damit konnte die milde Form der HA und der Typ 1 des von-Willebrand-Syndrom (vWS) behandelt werden. Da es synthetisch hergestellt wird, reduzierte sich das Risiko der Übertragung von infektiösen Erkrankungen und die Kosten in der Herstellung wurden gesenkt (Mannucci 2000). Durch die Entwicklung von Methoden zur Inaktivierung und dem Nachweis von Viren (PCR auf HAV, HBV, HCV, HIV 1+2, Parvovirus B19) wurde die Sicherheit immer größer, weshalb erreicht werden konnte, dass Mitte der 80iger Jahren bis auf wenige Unfallereignisse keine HIV- und Hepatitis-Neuinfektionen mehr auftraten (Mannucci 2008). Außerdem wurde durch molekulargenetische Fortschritte die Herstellung von rekombinantem FVIII möglich, welches gegenüber plasma-derived (aus Spenderplasma hergestellte) Konzentraten eine absolute Sicherheit bezüglich der Übertragung von Viren aufwies.

### 1.3 Gerinnung

Die Gerinnung im (menschlichen) Körper wird in zwei zusammenwirkende Prozesse unterteilt: der zellulären und der plasmatischen Gerinnung. Den zellulären Part machen die Thrombozyten aus, die von Megakaryozyten im Knochenmark gebildet werden. Sie können an frei liegendes Kollagen I und III, Fibrinogen oder den vWF an der verletzten Gefäßintima binden. Dort aggregieren sie unter dem Einfluss von Fibrinogen zu größeren Komplexen, die den Defekt überbrücken. Außerdem führt die Anwesenheit von Adenosindiphosphat (ADP) oder Thrombin dazu, dass die Thrombozyten aktiviert werden und den sogenannten ‚weißen Thrombus‘ bilden (Chapin und Hajjar 2015). In diesem Netz sammeln sich Erythrozyten, die dann zu der Entstehung des ‚roten Thrombus‘ führen.

Die plasmatische Gerinnung wird von den inaktivierten Faktor-Vorstufen im Blut übernommen. Es gibt den intrinsischen und den extrinsischen Weg über den Tissue Factor (TF), welcher überwiegend extravasal und nur zu einem sehr geringen Teil intravasal vorkommt. Die Faktoren sind chronologisch nach ihrer Entdeckung durchnummeriert.

Das Gen für den Faktor 8 (F8) befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Region Xq28) und besteht aus 26 Exons mit 186 Kilobasenpaaren (kb) (Mannhalter 2008). FVIII hat in der plasmatischen Gerinnungskaskade eine verstärkende Funktion der Thrombinbildung durch einen positiven Feedback-Mechanismus. Er liegt im Blutplasma inaktiviert als Komplex mit dem vWF vor, von dem er durch das bereits aktivierte Thrombin abgespalten und so aktiviert wird. Als Katalysator sorgt FVIII dafür, dass der Faktor IXa und der Faktor X zusammenfinden. Diese bilden dann den Tenase-Komplex, der sehr effizient größere Mengen des Faktors Xa erzeugt, welches Prothrombin proteolytisch zu Thrombin spaltet, wodurch die [sekundäre] Blutgerinnung initiiert wird (Heinrich et al. 2014).

#### 1.4 Klinik, Diagnostik und Therapie

Klinisch manifestiert sich die Hämophilie mit Blutungen, die spontan oder traumatisch bedingt sein können (Oldenburg und Barthels 2008). Bei den schweren Verlaufsformen kommt es häufig zu Gelenkblutungen, wovon insbesondere Sprunggelenke, Knie und Ellenbogen betroffen sind und die im weiteren Verlauf zu Arthropathien führen, welche die langfristige Komplikation der Hämophilie darstellen (Berntorp und Shapiro 2012, Oldenburg 2015). Aber auch andere Blutungen wie z.B. Nierenblutungen, Epistaxis, intrakranielle Blutungen, Kompartmentsyndrome, Ileopsoasblutung, gastrointestinale Blutungen, im Mundraum u.v.m. können Symptome der Erkrankung sein (Oldenburg und Barthels 2008). Aufgrund der prophylaktischen Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten sind die Folgeschäden deutlich rückläufig und man beobachtet nur ca. 2 - 4 Blutungen pro Jahr. Im Gegensatz dazu betrug die Zahl der Blutungen bei vor 1974 geborenen Patienten noch 5 - 15 pro Jahr. Inzwischen entspricht die Lebenserwartung von Patienten mit einer Hämophilie annähernd der Lebenserwartung der Normalbevölkerung (Oldenburg und Barthels 2008).

Bei der Diagnostik wegweisend ist die verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), wohingegen der Quick-Wert normal ist. Entscheidend ist der Aktivitätsspiegel der Gerinnungsfaktoren, der die Einteilung in die Schweregrade festlegt. Bei den leichteren Verlaufsformen kann der Aktivitätsspiegel hormonell beeinflusst werden, aber auch Lebensalter, Blutgruppe und aktuelle Lebensumstände (Stress, Schwangerschaft, Krankheit etc.) spielen eine Rolle (Oldenburg und Barthels 2008).

Aufgrund von Störfaktoren bei den oben genannten, funktionellen Tests ist die Gendiagnostik ein weiterer, wichtiger Teil der Diagnostik geworden, die u. a. auch zur Identifikation von Konduktorinnen dient. Am häufigsten liegt eine Inversion im Intron 22 oder Intron 1 des F8-Gens vor (Mannhalter 2008). Inversion ist eine Form der Mutation, bei welcher ein Abschnitt auf der Desoxyribonukleinsäure (DNS) durch zweifachen Doppelstrangbruch umgekehrt wird. Das transkribierte Gen ist dementsprechend unterbrochen, wodurch es zu einem vollständigen Fehlen des Faktor VIII kommt.

Es gibt sehr viele unterschiedliche FVIII-Konzentrate für die Prophylaxe, aber man kann sie in zwei Arten unterteilen: auf der einen Seite die aus menschlichem Plasma hergestellten, ‚plasma-derived‘ (pd) Konzentrate und auf der anderen Seite die ‚rekombinanten‘ (r), also synthetisch hergestellten Konzentrate. Aus Plasma gewonnene Faktor-VIII-Konzentrate werden aus Kryopräzipitaten hergestellt, die außer angereichertem Faktor VIII noch von-Willebrand-Faktor enthalten. Durch weitere Isolierungsschritte wie Immunaffinitäts-Chromatografie, Ionenaustausch-Chromatografie oder durch Fällungsverfahren wird eine Anreicherung an funktionsfähigem Faktor VIII erreicht (BÄK 2014, Zakas et al. 2012). Die rekombinanten Gerinnungsfaktoren werden aus tierischen Zellkulturen in biotechnologischen Prozessen hergestellt. Aus den Zellen wird dann der produzierte Faktor isoliert. Es stehen verschiedene Präparate zur Verfügung, die sich in ihrer Herstellung unterscheiden. Die Herstellungs- sowie Reinigungsschritte machen je nach Herstellungsverfahren die Verwendung von Plasmaproteinen (z.B. Albumin als Stabilisator) erforderlich. Bei Präparaten der 3. Generation wird im gesamten Herstellungsprozess auf den Zusatz von Plasmaproteinen verzichtet. Die bis 2015 zur Verfügung stehenden Faktor-VIII-Präparate enthalten das natürliche Faktor-VIII-Molekül in voller Länge, ein Präparat besteht aus einem verkleinerten Faktor-VIII-Molekül ohne die B-Domäne. Weiterhin steht ein rekombinantes Faktor-IX-Präparat zur Verfügung. Inzwischen gibt es zahlreiche weitere rekombinante Faktorkonzentrate zur Behandlung der Hämophilie A und Hämophilie B.

Dazu gehören auch die EHL(extended-half-life, HWZ)-Faktorenkonzentrate wie zum Beispiel das Damoctocog alfa pegol (Jivi®) der Firma Bayer Vital GmbH oder das Turoctocog alfa pegol (Esperoct®) der Novo Nordisk Pharma GmbH. Es gibt insgesamt 5 zugelassene EHL-Produkte auf dem Markt. Die HWZ wird bei EHL-Produkte durch die PEGylierung

von rFVIII um das 1,2-1,9-fache verlängert, da die Produkte durch die Molekülvergrößerung (40 – 60 kDa) im Körper nicht abgebaut werden können und unverändert renal und hepatisch eliminiert werden (EHC 2022). Dadurch können Spritzintervalle länger gewählt und höhere FVIII-Talspiegel erzielt werden.

Eine Sonderstellung dazu nimmt Emicizumab (Hemlibra®) ein, dies ist ein bispezifischer, den FVIII-imitierender Antikörper, der laut dem Hersteller (Roche Pharma AG), sowohl in der Standard-Prophylaxe der HA, als auch zur Therapie beim Vorliegen von HA-Hemmkörper, der „erworbenen HA“ eingesetzt werden kann. Es konnte eine sichere Anwendung und Überlegenheit des Antikörpers zu den Alternativen wie Feiba® und NovoSeven® gezeigt werden (Knoebl 2021). Er wird als einziges Präparat subcutan appliziert.

Der Algorithmus von MyPKFit ist laut dem Hersteller Takeda explizit weder für Patienten zugelassen, die Hemmkörper in der Anamnese haben oder mit einem anderen FVIII-Präparat als Advate® substituiert werden.

Von der Bundesärztekammer (BÄK) wurden 2020 eine überarbeitete „Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ herausgegeben. Darin werden folgende Ziele der Hämophilie-Therapie benannt: die Verhütung von Blutungen, die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden, die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen und die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Darüber hinaus seien weitere Kriterien bekannt, welche die Hämophilie-Therapie beeinflussen:

1. das Patientenkollektiv: dabei entscheidend sei sowohl das Lebensalter (z.B. Kleinkinder und Säuglinge benötigen wegen des höheren Plasmavolumens eine höhere Dosis/kg KG), als auch die Vorgeschichte, der Schweregrad der HA, ob in der Anamnese eine Hemmkörperbildung vorhanden ist, die individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit, Nebenwirkungen der Therapie
2. die klinische Situation: die individuelle Häufigkeit und Lokalisation von Blutungen, der jeweilige Zustand der Gelenke, eventuelle Begleiterkrankungen (Leberleiden, insbesondere HCV und HBV; HIV), und weitere Behandlungsanlässe

3. soziale Situation: dabei entscheidend ist der Patientenwille und die ärztliche Erfahrung (Soucie et al. 2004). Insgesamt wird daher die ambulante Behandlung der Patienten mittels selbstständiger Substitution und Anbindung in einem Hämophilie-Zentrum empfohlen.

Eine Prophylaxe sollte laut der Leitlinie der BÄK bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie selbstständig, jedoch unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden. Diese Empfehlung hat den Evidenzgrad 1 A. Bei Patienten im Erwachsenenalter sollte dies individuell durch eine sogenannte Heimselbsttherapie fortgeführt werden, um sekundäre Arthropathien zu vermeiden (Fischer et al. (2002). Diese hat den Evidenzgrad 2 C+.

Ziel der Substitutionstherapie bis dato war es, dass ein Talspiegel von  $> 1\%$  Faktoraktivität erreicht wird (Barthels und Oldenburg 2008). Die aktuelle Leitlinie (BÄK) empfiehlt seit 2020 für die Dauertherapie einen Talspiegel von minimal 3 bis 5 % anzustreben.

Auch bei Kindern mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung empfohlen. Der Beginn der Behandlung sollte nach den ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen begonnen werden. Auch dabei ist auf eine individuelle Anpassung je nach klinischer Situation und Alter erforderlich. Es gilt die Dosierung mit 20 – 30 IE/kg Körpergewicht (KG) mindestens dreimal pro Woche.

Für die Prophylaxe bei Erwachsenen mit schwerer HA werden ebenfalls 20 – 30 IE/kg Körpergewicht zwei- bis dreimal pro Woche intravenös als Bolus verabreicht, abgestimmt auf eine Halbwertszeit (HWZ) von ca. 8 - 12 Stunden. Dies sollte nach individueller Blutungsanamnese, Lebensumständen und besonderer körperlicher oder psychischer Belastung abgestimmt werden. Dazu gehören ebenfalls elektive oder notfallmäßige Operationen, die durchgeführt werden müssen und den Verbrauch vor und nach dem Operationstermin deutlich erhöhen.

Anhand der AHEAD-Studie wurde gezeigt, dass bei 42 % der Prophylaxe-Patienten gegenüber 12 % der On-demand Patienten keine Blutungen auftraten. Damit wurde die Überlegenheit der Prophylaxe bestätigt. Die mittleren jährlichen Blutungsraten (ABR) in der Prophylaxe-Gruppe lagen bei 1,7 im 1. Jahr, 1,6 im 2. Jahr und 2,2 im dritten Jahr. Dies zeigt, dass es möglich ist, die Blutungen auf null zu reduzieren, dies jedoch in einigen Fällen noch nicht geschafft wird. Eine ausreichende Prophylaxe mit idealerweise vollständiger Blutungsvermeidung sollte v.a. im Kindesalter praktiziert werden, da dort ansonsten

Gelenkschäden im Verlauf des Lebens linear ansteigen und spätestens im Erwachsenenalter zu signifikanten Beschwerden führen (Oldenburg 2015). Ein einmal eingetretener Gelenkschaden verschlechtert sich auch in Abwesenheit von Blutungen im Laufe des Lebens. Mit unlimitierten Ressourcen könnte ein Talspiegel von 15 - 20 % möglicherweise jegliche Gelenkblutungen verhindern. Mit limitierten Ressourcen ist das jedoch nicht erreichbar, nicht für jeden Patienten erforderlich und mit hohen Kosten verbunden. Um daher eine individuelle Therapieempfehlung abzugeben, muss das Verständnis der Gründe für die geringere Reaktion auf die Standardprophylaxe bei manchen Patienten und die personalisierte prophylaktische Behandlung weiter verbessert werden (Khair 2017a).

### 1.5 Advate®

Advate® (Octocog alfa) ist laut dem Hersteller Shire Plc. (seit 2019 zu Takeda gehörend) ein rekombinanter Antihämophilie-Faktor, der nach Herstellerangaben für die Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit HA indiziert ist. Das empfohlene Standard-Schema liegt bei 20 - 40 IE/kg alle 48 Stunden, eine pharmakokinetisch gesteuerte Therapie sollte mit bis zu 20 - 80 IE/kg alle 72 Stunden durchgeführt werden, um einen FVIII-Talspiegel von  $\geq 1$  % aufrecht zu erhalten. Das Produkt ist in der 2 ml Injektionsflasche mit jeweils 250 IE, 375 IE, 500 IE, 750 IE, 1000 IE, 1500 IE und 1700 IE erhältlich, die 5 ml Injektion mit 2000 IE, 2500 IE, 3000 IE und 4000 IE. Nur Advate® verfüge über mehr als 15 Jahre Praxis-Erfahrung, welches umfassend von 15 prospektiven Studien untersucht worden sei. Zudem sei es das am weitesten verbreitete FVIII-Produkt mit über 33 Milliarden weltweit verkauften Einheiten (Stand Februar 2019). Es handelt sich um ein Vollängenmolekül der dritten Generation, ähnlich dem körpereigenen Faktor VIII mit kompletter B-Domäne. Er kann zur Kontrolle von Blutungen eingesetzt werden, aber auch zum perioperativen Management und zur Prophylaxe, um die Häufigkeit von Blutungen zu reduzieren. Kontraindiziert ist das Produkt bei einer Überempfindlichkeit auf Maus- oder Hamsterproteine, da sie aus Babyhamster-Ovar- oder -Nierenzellen gewonnen werden (Barthels und Oldenburg 2008) und zu einer anaphylaktischen Reaktion führen kann. Diese kann sich durch Bewusstseinsminderung, Parästhesie, Hautausschlägen, Hitzewallungen, Gesichtsschwellung, Urtikaria, Dyspnoe oder Juckreiz äußern (Shire 2018b).

## 1.6 Pharmakokinetik / Bayes'sche Statistik

Die Pharmakokinetik beschreibt den zeitlichen Verlauf einer Arzneimittelkonzentration im Organismus, der von der Dosis, der Resorption, der Verteilung, der Metabolisierung und der Elimination abhängt. Sie kann zum einen die Arzneimittelsicherheit herstellen, um eine bestimmte Konzentration eines Arzneimittels zu erreichen und zum anderen benutzt werden, um einen pharmakodynamischen Effekt zu optimieren (Rietbrock und Weiss 1996). Dabei ist es wichtig zu wissen, wie sich das Medikament verhält, in welchen Kompartimenten, also z.B. Gewebearten, Körperflüssigkeiten oder Gefäßsystem im Körper es vorkommt und sich verteilt. Da sich jeder Stoff anders verhält, gibt es verschiedene pharmakokinetische Modelle, die mit einem oder mehreren Kompartimenten arbeiten. Dargaud et al. (2018) beschrieben für den Fall von FVIII eine Absorption von 100 %, da es intravenös appliziert wird und zu Beginn in vollständiger Konzentration verfügbar ist (Bioverfügbarkeit), dann jedoch dem exponentiellem Abfall

im weiteren Zeitverlauf unterliegt. Die Absorption bestimmt die Area under the curve (AUC), die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, welche die Bioverfügbarkeit darstellt.

Die Halbwertszeit (HWZ) ist die Zeitspanne, die ein Element, welches dem Zerfall unterliegt (zum Beispiel radioaktives Material, Pharmazeutika, etc.) benötigt, um die Hälfte des anfänglichen Wertes zu erreichen. Die Kurve entspricht daher einer umgekehrt exponentiellen Kurve, die sich mit der Zeit der Null immer weiter annähert, jedoch nie Null wird. Die HWZ des natürlichen Faktor VIII beträgt normalerweise 12h (Mazurkiewicz-Pisarek et al. 2016). Aufgrund des Zwei-Kompartiment Modells handelt es sich um einen bi-exponentiellen Abfall der FVIII-Aktivität (vgl. Dargaud et al. 2018).

Die Clearance ist die Zeit, welche der Körper dafür benötigt, um eine bestimmte Substanz aus dem Plasmavolumen zu entfernen. Die Clearance wird in ml/min angegeben. Die Clearance des FVIII ist entscheidend von der Menge an vorhandenem vWF im Plasma abhängig, da die beiden Faktoren einen gemeinsamen Komplex bilden, der langsamer durch einen proteolytischen Abbau aus dem System eliminiert wird (Björkman und Berntorp 2001).

Die Distribution wird durch das Volumen im Steady State bestimmt, dem rechnerischen Verteilungsvolumen im menschlichen Körper, in dem sich z.B. Pharmaka verteilen, um eine gewisse Konzentration im Blutplasma zu erreichen. Sie wird aus dem Quotienten aus der Dosis eines verabreichten Wirkstoffes mit der Blutplasma-Konzentration berechnet. In dem Fall von FVIII findet sich der Großteil des Proteins intravaskulär und nur 14 % außerhalb des Gefäßsystems (Björkman und Berntorp 2001).

Die Vorhersage des individuellen Zerfalls des FVIII, die HWZ, kann anhand populationsbasierter Pharmakokinetik annäherungsweise berechnet werden. Populations-basierte PK Modelle wurden bereits 1970 entwickelt, jedoch erst später auf den FVIII angewendet. Die grundsätzliche Durchführung pharmakokinetischer Studien an Patienten mit HA erfordert zunächst eine Auswaschphase, um den allgemein anerkannten Richtlinien zu entsprechen. Dies bedeutet, dass die intravenöse Prophylaxe für 72 Stunden nicht erlaubt ist, um den Einfluss der Substrate auf den FVIII Talspiegel zu verhindern. Dann sollte die Entnahme von 9 - 10 Blutproben für die Bestimmung der FVIII-Aktivität während der nächsten 48 Stunden erfolgen. Um die Pharmakokinetik in der täglichen Hämophiliebehandlung zu verwenden, ist es nötig, die Anzahl an Messungen zu verringern und erfordert eine vereinfachte Methode der HWZ-Berechnung. Es konnte gezeigt werden, dass die Bayes'sche Analyse dazu von Nutzen ist, da man lediglich 2 - 3 Plasmaproben zur Bestimmung der FVIII-Aktivität eines Patienten benötigt, ohne die zuvor genannte Auswaschung (Álvarez-Román et al. 2017b). Außerdem wird damit eine Vielzahl weiterer Variablen kalkuliert. Es können Co-Variablen wie Gewicht etc. einbezogen werden, verschiedene Dosierungsmöglichkeiten generiert und der Talspiegel vordefiniert werden (Dargaud et al. 2018). Diese Bayes'sche Analyse wurde mittels eines nonlinear mixed effects modelling Programms (NONMEM®) erstellt, einem generellen, nicht interaktiven Modellanalyseprogramm, welches anhand vieler verschiedener Arten von Daten populationsbasierte pharmakokinetische und pharmakodynamische Modellierungen durchführen kann (ICON 2020). Es zeigte sich, dass aufgrund der charakteristischen Pharmakokinetik von rFVIII ein Zwei-Kompartiment Modell (Plasma-Volumen und übriges Verteilungsvolumen im menschlichen Körper) mit linearer Eliminierung erster Ordnung den Abbau am besten beschreibt (Björkman 2009, Zhang et al. 2017), da der körpereigene FVIII zu 86 % intravasal vorkommt (Henrard und Hermans 2016).



Für die Pharmakokinetik von Advate® wurde daher ein zwei-Kompartiment Modell benutzt. Auch ein Ein-Kompartiment Model wurde überprüft, zeigte jedoch in mehreren Studien eine schlechtere Vorhersagekraft (Björkman et al. 2012). Das eine Kompartiment beinhaltet die Clearance, Verteilungsvolumen des ersten und zweiten Kompartiments ( $V_1$  und  $V_2$ ), und das zweite die kompartimentübergreifende Clearance ( $Q$ ) (Preijers et al. 2018). Dazu wurden die großen Datenmengen von insgesamt drei klinischen Studien über die Substitution von Advate® bei HA Patienten verwendet: 184 vollständige Datensätze mit jeweils einer Blutentnahme vor der FVIII-Substitution und jeweils 10 Blutentnahmen nach erfolgter Infusion von 100 Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 10 bis 65 Jahren, sowie reduzierte Datensätze mit 4 Blutentnahmen nach der Injektion für 52 Kinder im Alter von ein bis 6 Jahren ohne Hemmkörper in der Anamnese. Dazu wurden populationstypische Clearance-Werte und HWZ für eine Person mit durchschnittlichem Gewicht in jedem Alter in Abhängigkeit von diesem berechnet, (Björkman et al. 2012). Mit der Bayes´schen Analyse kann nun eine PK-Schätzungen durch die Kombination von individuellen Patientendaten (verabreichte Dosis, beobachtete Konzentrationen, spezifische Merkmale wie Alter und Körpergewicht) mit Informationen in dem Wissen um das Verhalten der HWZ aus einer bestimmten Patientenkohorte (Preijers et al. 2018) erfolgen. Dies wurde auch in der Arbeit von Prof. Björkman, Universität Uppsala Schweden von 2011 untersucht. Es findet ein individueller Abbau des Faktors statt, der aber anhand der Daten aus einer großen Patientenpopulation definiert wird und dadurch kann anhand weniger Messungen des FVIII-Spiegels nach einer erfolgten Substitution die persönliche HWZ berechnet werden. Der individuelle Abbau war nicht nur vom Gewicht und dem Alter, sondern auch von der Art des Substrats (plasma-derived oder recombinant) abhängig. Dieses Modell wurde zunächst an einer kleinen Patientenkohorte überprüft und dann auf große Datenmengen aus vier klinischen Studien angewandt (Björkman et al. 2009). Prof. Björkman empfahl, aufgrund der hohen Standardabweichung in den ersten 4 Stunden nach der Infusion, Messungen der Aktivität zwischen 4 und 48 Stunden nach der Infusion durchzuführen. Diese Messungen können während der regulären Prophylaxe-Therapie durchgeführt werden, eine Auswaschung (natürlicher Faktor FVIII-Spiegel ohne Substitution) ist nicht erforderlich. Es wurde die Überprüfung der Zulässigkeit der Methode für Patienten mit Hemmkörpern während einer Blutung oder Operation gefordert (Björkman 2011).

Anhand dieser exponentiell verlaufenden Kurve für die HWZ wurden die Berechnungen verschiedener Modelle überprüft unter Zuhilfenahme großer Datenmengen. So umfasst zum Beispiel die AHEAD-Studie insgesamt 522 Patienten aus 21 Ländern. Davon haben 334 Patienten das erste Jahr abgeschlossen, 238 das zweite Jahr und 136 das dritte Jahr. Daraus ergibt sich für die Gesamtnachbeobachtung eine sehr große Datenmenge von 811 Patientenjahren. Diese Modelle wurden dann den Daten der Gesamtpopulation so weit angeglichen, dass eine exakte Berechnung anhand individueller Faktoren wie Gewicht und Clearance möglich wurde. Dazu wurde der pharmakokinetische Abbau des FVIII am besten von einem Zwei-Kompartiment-Modell (Plasma-Volumen und übriges Verteilungsvolumen im menschlichen Körper) beschrieben (Björkman 2009).

Dadurch sollte auch die Anzahl der nötigen Messungen zur Bestimmung der individuellen HWZ verringert werden. Durch die Kombination der großen Datenmengen und der unterschiedlichen Studiendesigns konnten auch die Unterschiede durch diverse Substitutions-Regime in der Berechnung verringert werden. Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen Alter und Gewicht, deren jeweilige Rollen insbesondere bei Kindern noch nicht exakt bestimmt werden kann. Es wurde mit dem Modell zudem gezeigt, dass die Clearance mit dem Alter abnimmt, sowie die Kurve der Halbwertszeit während der Adoleszenz verstärkt ansteigt, sich dann etwas stabilisiert, sich aber auch ab 20 Jahren mit dem Alter weiterhin leicht verlängert.

### 1.7 Retrospektive Studie

Diese Arbeit ist eine retrospektive Studie, da die bereits vorhandenen Daten aus einer speziellen EDV-Datenbank des Instituts, dem sogenannten Interaktiven-Hämophilie-Informationssystem (IHIS) des Hämophilie Zentrums der Universität Bonn, betrachtet wurden. Auf diese wurden das pharmakokinetische Modell des MyPKFit Programms angewandt und auf ihre Übereinstimmung mit der tatsächlichen Substitutionstherapie hin überprüft.

### 1.8 Ziele der Arbeit

Bisher kann die Dosierung der FVIII-Konzentrate für Hämophile nur näherungsweise durch individuelle Anpassung festgelegt werden. Grundlage ist dabei die gewichtsadaptierte Substitution mit Mengenanpassung im Verlauf bei gehäufterem Auftreten von Blutun-

gen im Behandlungsverlauf. Eine exakte Bestimmung der Dosierung aufgrund der individuellen HWZ war bisher nicht möglich. Aufgrund der aufwändigen Herstellung der Konzentrate gehört die Hämophilie zu einer der teuersten Krankheiten in unserem Gesundheitssystem. Eine I.E. eines rekombinanten FVIII-Konzentrates kostet ca. 0,8 €. Bei einem Verbrauch von im Schnitt 2.000 I.E. pro Substitution und dreimal wöchentlicher Einnahme ist daher ein Jahresverbrauch von 312.000 I.E./Jahr/Patient erforderlich. Die meisten Patienten beginnen schon im frühen Kindesalter mit der Prophylaxe und müssen diese ein Leben lang durchführen. Eine suffiziente Prophylaxe ist auch aus Kostengründen relevant (Aldedort 1999), da während einer Blutung deutlich höhere Mengen an FVIII substituiert werden müssen (Khair 2017a). Deswegen würden auch schon kleine Einsparungen bei jeder Verabreichung durch individuell zugeschnittene (tailor approached) Therapiepläne auf lange Sicht erhebliche Kosten einsparen, ohne dabei die Qualität der Behandlung zu senken. Dafür entscheidend ist die Berechnung der persönlichen Halbwertszeit der FVIII-Aktivität für jeden Patienten. Die persönliche Halbwertszeit wird in dieser Arbeit anhand des MyPKFit Programms der Firma Shire Plc., die im Januar 2019 von der japanischen Firma Takeda übernommen wurde (Takeda 2020) auf der Grundlage des bayes'schen Populationsmodells berechnet. Das Programm beruht auf dem Prinzip der populationsbasierten Pharmakokinetik, was bedeutet, dass ein Modell zur Berechnung der HWZ aufgestellt wurde, welches dann anhand von tausenden Patientendaten immer weiter verfeinert wurde, sodass man nun anhand von nur zwei Messungen und ohne Auswaschung eine akkurate Berechnung für jeden Patienten durchführen kann (siehe Methodenteil 2.2 Pharmakokinetik/Bayes'sche Statistik). Diese Berechnungen wurden mit der tatsächlich durchgeführten Substitution, den Arthropathien, den Blutungsereignissen und dem Jahresverbrauch an substituiertem Faktor VIII verglichen. Für fast alle Patienten waren deutlich mehr als die zwei geforderten FVIII-Messungen pro Alterskategorie vorhanden, der Effekt in Hinblick auf eine bessere Vorhersagekraft soll hier ebenfalls untersucht werden.

In dieser Arbeit soll geprüft werden, inwieweit das Programm MyPKFit im klinischen Alltag einsetzbar ist und wieviel Unterschied zu der herkömmlichen Berechnung der Dosis in Bezug auf Verbrauch, Talspiegel und Häufigkeit der Substitution besteht. Es soll zudem die klinische Überprüfung gängiger Therapieregimes anhand der individuellen PK erfolgen und mögliche Verbesserungsmöglichkeiten aufgedeckt werden.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Diese Arbeit untersucht die HWZ-Zeit von 77 Bonner HA-Patienten aus der AHEAD-Studie (Advate® in HaEmophilia A outcome Database). Diese prospektive, nicht-interventionelle, Langzeit-, multizentrische Kohortenstudie wurde von Baxter (jetzt Takeda) ins Leben gerufen und umfasst einen Zeitraum von vier Jahren (2010 - 2014). Sie schließt insgesamt ca. 500 Patienten aus 35 Hämophiliezentren in Deutschland (Oldenburg et al. 2013) mit HA und einem natürlichen Faktor VIII Aktivitäts-Level von  $< 5\%$  ein, die mit Advate® und/oder HYLEA® behandelt werden (Khair et al. 2018b). Dosierintervalle oder Alter spielen dabei keine Rolle. Ziel der Studie ist es, umfangreiche Daten zu erfassen, die eine Aussage über Gelenkersatz-Operationen, Pseudotumor-Entwicklungen, Schmerzmanagement, Lebensqualität, Risikofaktoren, Blutgruppe, genetische Relevanz, Bewegungsausmaß, Effizienz und Sicherheit unter Advate®-Substitution ermöglichen (Oldenburg et al. 2010). Außerdem wurde eine zweite, europaweite Studie 2011 begonnen, die weitere 350 Patienten aus 50 Hämophiliezentren beobachtet hat (Oldenburg et al. 2013).

Für eine bessere Vergleichbarkeit wurde für diese Arbeit noch einmal zwischen den Patienten unterschieden. Sie behandelt nur die Patienten aus dem Bonner Kollektiv und auch nur solche mit einer schweren HA. Außerdem wurden Patienten mit Hemmkörper-Entwicklung in der Vorgeschichte ausgeschlossen. Die erhobenen Daten stammen alle aus dem Zeitraum der Advate®-Einnahme und wurden nachträglich manuell auf ihre Plausibilität hin überprüft. Daten, die während einer Blutungsepisode erhoben wurden, wurden retrospektiv ebenfalls ausgeschlossen.

### 2.2 MyPKFit

Nach der bayes'schen Berechnung wurde von Takeda (ehem. Shire Plc.) das CE-zertifizierte Online Tool „MyPKFit“ erstellt. Shire Plc. ist ein internationales Pharmaunternehmen, welches 1986 gegründet wurde und sich auf die Behandlung und Erforschung seltener Erkrankungen spezialisiert hat (Shire 2018a). Es ist in Nord- und Südamerika, Europa und Asien angesiedelt und die Produkte sind in über 100 Ländern der Welt verfügbar. Mit der Übernahme von Baxalta im Jahr 2016 wurde Shire Plc. nach eigenen Angaben zu

einem weltweit führenden globalen Biotechnologieunternehmen. Dadurch wurden insgesamt drei neue Therapiegebiete (Hämatologie, Immunologie und Onkologie) erschlossen und damit auch die Behandlung der schweren Hämophilie A. Das Programm wurde am 05. März 2018 offiziell für die online Nutzung eingeführt und soll ermöglichen, anhand von nur zwei Infusionen und den zugehörigen Faktor VIII-Werten die individuelle HWZ jedes Patienten zu berechnen. Dies geschieht auf der Grundlage von mehreren tausend Datensätzen, die aus Zulassungsstudien und weiteren Studien zu Advate® erhoben wurden. Damit kann das Programm aus wenigen Messwerten (1 - 2) ein pharmakokinetisches Profil für den einzelnen Patienten ermitteln. Die offizielle Empfehlung des Herstellers ist die Verwendung zweier Proben eines Patienten, davon sollte eine Messung 3 - 4 Stunden nach erfolgter Infusion und eine weitere Messung 24 - 36 Stunden nach derselben Infusion durchgeführt werden. Die Werte sollten erwartungsgemäß im Rahmen der individuellen Halbwertszeit im Verlauf sinken. (<https://www.mypkfit.com/pkc/#/help-faqs#main>) Zudem ist eine Gewichtsspanne von 5 - 120 kg vorgegeben, da das Programm bisher nur für Patientengewichte zwischen 11 bis 108 kg getestet wurde. Es wird von einer gewichtsabhängigen Dosisberechnung ausgegangen, wie es in der klinischen Praxis üblich ist. Dazu wird eine Dosis zwischen 20 - 80 I.E./kg empfohlen. Eine Dosierung zwischen 10 - 100 I.E./kg wird ebenfalls akzeptiert, jedoch keine korrekte Berechnung versprochen (<https://www1.mypkfit.com/uaa/login>).

### 2.3 Berechnung der HWZ und Aufbau der Tabelle

Das o.g. Patientenkollektiv umfasst insgesamt 77 Patienten der AHEAD-Studie mit einem natürlichen FVIII-Aktivitäts-Level von < 1 %. Es wurden die vorhandenen Daten aus dem IHIS verwendet, die von den Patienten angegeben und archiviert waren. Dazu gehören Größe, Gewicht, die letzte Substitutionsmenge und Zeitpunkt der Substitution. Des Weiteren wurden bei einigen Untersuchungen die FVIII Aktivität zu einem dokumentierten Zeitpunkt bestimmt. Bei Erstvorstellung wird ebenfalls die Blutgruppe bestimmt und die individuelle Mutation detektiert. In dem AHEAD Adhoc Bleeding Center wurden zudem Schwere und Form, sowie Datum von Blutungen und der Gelenkstatus erhoben.

Das Gewicht der Patienten wird nicht bei jeder Untersuchung erhoben. Daraus erfolgte für das Auslesen der Daten aus dem IHIS, dass das Alter durch automatische Mittelwert-

Berechnung bei fehlenden Daten aus den vorhandenen Gewichtsangaben ermittelt werden musste. Die Werte sind daher nur als näherungsweise anzusehen.

Die Zeiträume der Substitutionen wurden in Altersintervalle von 0 - 1; 2 - 3; 4 - 5; 6 - 7; 8 - 9; 10 - 11; 12 - 13; 14 - 15 und 16 - 19 Jahren unterteilt. Ab dem 20. Lebensjahr wurden die Schritte in Dekaden fortgesetzt. Damit sollte die mögliche, stärkere Schwankung der HWZ im Kindesalter sowie der konstante Anstieg des Körpergewichtes berücksichtigt werden.

Die FVIII-Messungen und Angaben der Patienten wurden zuvor von mir per Hand auf Plausibilität überprüft und sodann in das MyPKFit Tool übertragen. Es wurden dabei Daten mit einem Intervall zwischen der Faktor-Messung und der letzten Injektion von mehr als 75 Stunden und Intervalle zur vorletzten Injektion von mehr als 150 Stunden als nicht-plausibel gewertet, da bei der Prophylaxe-Therapie selten ein Intervall von mehr als 3 Tagen angewendet wird. Blutungsintervalle wurden dabei ebenfalls ausgeschlossen. Sie waren an einer deutlich gesteigerten Injektionsfrequenz erkennbar mit einem Spritzintervall von 12 Stunden. Aufgrund dessen wurden die Werte von dem Programm nicht angenommen. Prophylaktische Substitutionen mit Advate<sup>®</sup> als auch HYLEA<sup>®</sup> wurden eingeschlossen. Welches Präparat vor dem Umstieg auf Advate<sup>®</sup> verwendet worden war, wurde nicht berücksichtigt. Es wurden Daten aus unserem Institut von 2004 bis 2014 verwendet, da das Programm Werte, die länger als 10 Jahre zu dem Zeitpunkt der Dateneingabe zurückliegen, nicht akzeptierte. Während der Eingabe passten sich die berechneten Werte (HWZ, Clearance, Volumen, Dauer bis Erreichen des Talspiegels) automatisch nach jeder Eingabe an. Ob das Programm dabei den Mittelwert oder den Median berechnet, ist nicht bekannt.

Die Daten wurden tabellarisch aufgeführt als Grundlage für die statistische Auswertung. Diese setzt sich zunächst aus den unterschiedlichen Identifikationsnummern der Patienten zusammen. Die Spalten A und B führen die fortlaufenden Nummern auf, die für die AHEAD-Studie vergeben wurde. Spalte C und D sind die verblindeten Nummern für das MyPKFit Programm, um dem Datenschutz nachzukommen. Spalte E gibt die IHIS-Nummer wieder. In den Spalten F und G folgen dann der Nach- und Vorname des Patienten, sowie das Geburtsdatum in Spalte H. Daraus wird in den Spalten I und J das Alter am

31.12.2014 in Tagen und Jahren berechnet. Die Spalte K führt die oben genannte Unterteilung der Alterskategorien auf, die von dem Alter des Patienten während 2004 und 2014 abhängt. Daraus resultieren bei manchen, vor allem den jüngeren Patienten, mehrere Kategorien aufgrund der kürzeren Zeitintervalle; bei anderen ist jedoch nur eine Lebensdekade betroffen. In Spalte L wurden die Menge der verwendeten Messungen für MyPKFit dokumentiert. Es folgt in Spalte M die vom MyPKFit Programm errechnete Halbwertszeit in Abhängigkeit von den vorhandenen Daten. In den beiden Spalten N und O werden zum einen die FVIII-Aktivität, die bei der Prophylaxe im Institut der Universität Bonn gemessen wurde (unterteilt nach den Spritzintervallen 12, 24, 48 und 72 h) und das von-Willebrandt-Faktor-Antigen (VWF:Ag) aufgeführt, wenn es zeitgleich bestimmt wurde. Wenn dieser nicht vorlag, wurde der Median der vWF-Werte in der zugehörigen Alterskategorie ermittelt. Das zu dem Zeitpunkt ermittelte Gewicht dazu wird in Spalte P aufgeführt. Dabei wurden die Gewichtsangaben der durchgeführten Messungen verwendet und daraus der Mittelwert während der vorgegebenen Jahresintervalle berechnet. In derselben Weise wurde verfahren, um die Größe zu ermitteln (Spalte Q). Daraus wurde in Spalte R der Body-Mass-Index (BMI) nach der Formel  $\text{Gewicht}/(\text{Größe})^2$  berechnet. In Spalte S wird die Blutgruppe der Patienten aufgeführt. Spalte T gibt die jeweiligen Spritzintervalle der Patienten wieder, die während des Adhoc-Bleeding-Centers der AHEAD Studie erfragt wurden. Es wurde das aktuelle Intervall vom 15.07.2014 erfasst. Die Spalten U bis W geben wieder, seit welchem Datum spätestens Advate<sup>®</sup> oder HYLEA<sup>®</sup> substituiert wurde (erste dokumentierte Gabe des Präparates in der IHIS-Datenbank), sowie die zuvor applizierten Präparate vor dem Umstieg auf Advate<sup>®</sup> oder HYLEA<sup>®</sup>. Es folgen in den Spalten X - AD weitere, vom Programm generiert Daten. So wurde zu jeder Messung das Volumen im Steady State in dl/kg und die Dauer in Stunden, bis der Talspiegel des FVIII von 1 % erreicht wird, sowie die Clearance (dl/kg) nach einem unbekanntem Algorithmus berechnet. Der Zieltalspiegel (%) musste selbstständig in dem Programm zur Berechnung vorgegeben werden. Dabei wurde jeweils der tiefst mögliche Wert ausgewählt. Bei längeren HWZ musste ein entsprechend höherer Wert gewählt werden, um eine Dosisberechnung zu ermöglichen. Ebenfalls selbst ausgewählt wurde das Dosierungsintervall. Es wurde dabei meist von einem 48-stündigen Intervall ausgegangen. Dieses musste ebenfalls in Abhängigkeit von der HWZ angepasst werden. Bei sehr kurzen HWZ war ein kürzeres Intervall zu wählen, um das Absinken auf < 1 % Aktivität zu vermeiden. In den beiden

Spalten AC und AD wird dann die empfohlene Dosis in I.E. und die Dosis pro kg Körpergewicht angegeben, die bei entsprechend vorgegebenem FVIII-Aktivitätslevel und individueller HWZ für den Patienten von MyPKFit berechnet und empfohlen wird. Die jährlich berechneten Blutungsraten für die entsprechenden Alterskategorien werden zuletzt in den Spalten AE – AI erfasst, angeführt durch die Gesamt-Blutungsrate, die alle erfassten Blutungen einschließt. Darauf folgen die spezifischeren Blutungsraten wie die spontanen, traumatischen und Gelenkblutungen, sowie Blutungen, die nicht die Gelenke betrafen.

In den letzten Spalten werden die Mutationen aufgeführt, die bei den Patienten detektiert wurden. Es handelt sich dabei um 8 verschiedene Mutationstypen.

#### 2.4 Statistische Methoden

Die untersuchten Patienten wurden zunächst mittels SPSS (IBM SPSSStatistics, Version 25.0 für Windows64) deskriptiv ausgewertet. Es wurden dazu alle Baseline-Daten herangezogen. Diese Selektion ist erforderlich, um den Unterschied zwischen den Patienten bei mehreren Messungen aufzuheben. Dies ergab eine Messung für jeden Patienten, insgesamt also 77 Messungen.

In den von uns erhobenen Daten gibt es sowohl stetige als auch kategoriale Variablen. So wurden zuerst die stetigen Variablen wie Alter, Gewicht, Größe, Clearance, Dauer bis Erreichen des Talspiegels, Volumen im Steady State und Dosierung untersucht. Diese Variablen wurden anhand der Mittelwerte, Mediane, Standardabweichungen und IQR (Interquartile range) untersucht und aufgeführt. Als kategoriale Variablen gelten die Altersklassen, die Blutgruppen, die Mutationen, der vorgegebene Zieltalspiegel und das Dosierintervall. Diese wurden auf ihre Häufigkeit im Patientenkollektiv hin betrachtet.

Grafisch veranschaulicht wurden die Untersuchungsergebnisse mittels Scatter plot, um zwei stetige Variablen miteinander zu vergleichen, sowie mittels Boxplot, um stetige mit kategorialen Variablen zu vergleichen. Zur Betrachtung der kategorialen Variablen wurde das Balkendiagramm verwendet.



In dieser Studie wurden mehrere, einzelne Messungen für einen einzigen Patienten durchgeführt, die, abhängig von der individuellen HWZ des Patienten, miteinander korrelieren. Diese Messungen wurden in den Alterskategorien zusammengefasst und ergaben ein bis maximal 6 Werte für jeden Patienten.

Unter Berücksichtigung der spezifischen Datenstruktur (Mehrfachmessungen pro Patienten) wurde für alle 198 Messungen ein gemischt-lineares Modell gewählt, um den Unterschied auszugleichen, der durch Mehrfachmessungen oder Hierarchien in den Datensätzen entsteht. Als Outcome wurde die HWZ festgelegt. Es wurde für jede einzelne Variable mittels univariatem Modell eine Signifikanz für die Berechnung der HWZ bestimmt. Als Signifikanzniveau wurde  $p = 0,05$  festgelegt.

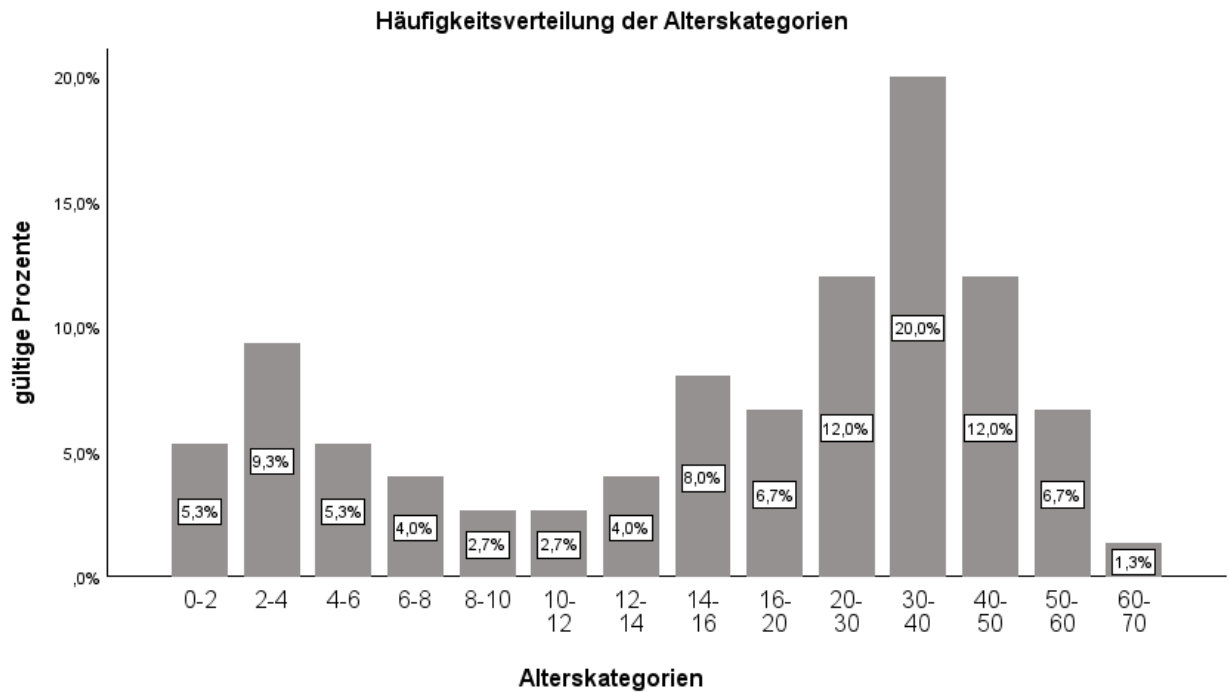
Die nicht signifikanten Variablen wurden daraufhin extrahiert und mit den signifikanten Variablen ein „Vollmodell“ aufgrund eines multivariaten Modells durchgeführt. Durch Rückwärtsselektion erhielt man somit ein „Endmodell“ mit allen Variablen, die für die Berechnung der HWZ signifikant sind. Diese sind also potenziell wichtige Vorhersagewerte für die abhängige Variable `HWZ`.

### 3. Ergebnisse

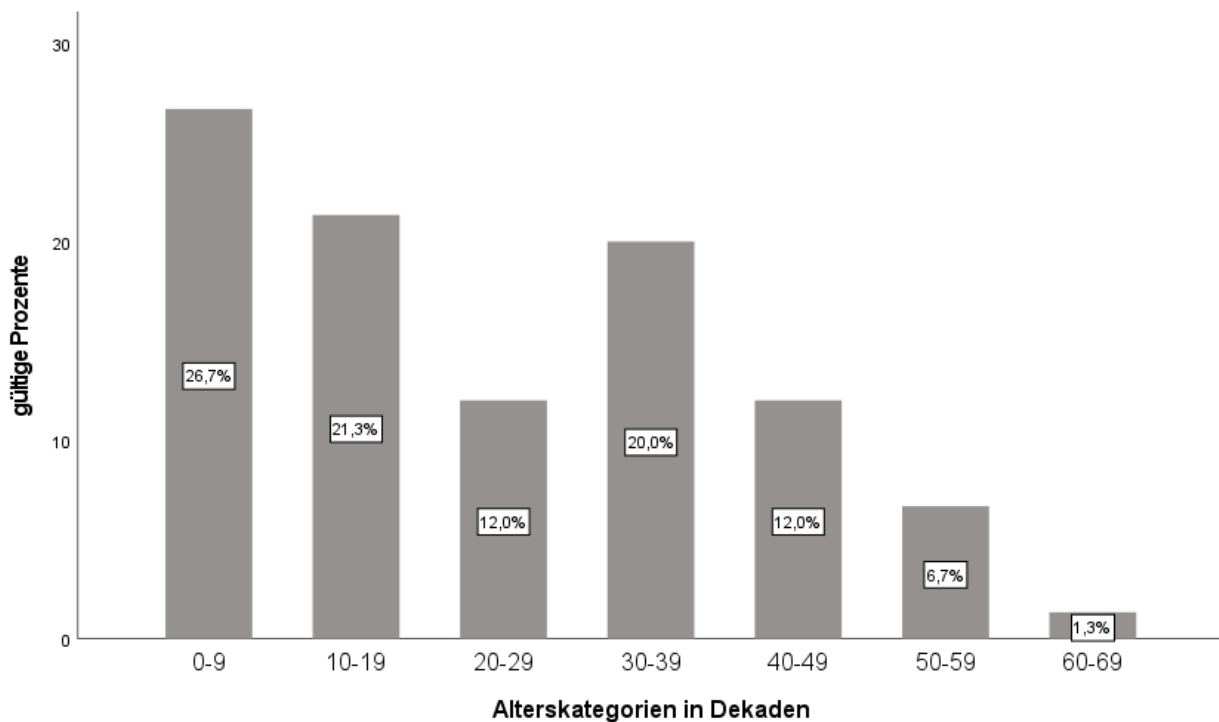
#### 3.1 Deskriptive Ergebnisse

##### 3.1.1 Demographische Statistik

Das Kollektiv umfasst insgesamt 77 Patienten der AHEAD-Studie jeden Alters, in unserem Fall jedoch von der Geburt bis maximal 70 Jahren. Das Durchschnittsalter liegt zum Zeitpunkt des 31.12.2014 bei 33,9 Lebensjahren. Es wurde von einer natürlichen FVIII-Aktivität von < 1 % ausgegangen. In 14,3 % der Fälle (insgesamt 11 Patienten) wurde nur eine Alterskategorie pro Patienten betrachtet und eine Berechnung durchgeführt, bei der Hälfte der Patienten (51,9 %; 40 Patienten) waren es zwei Alterskategorien. Ebenfalls 14,3 % des Kollektivs wurde in drei Kategorien untersucht und nur 5,2 % in vier Kategorien. Bei 8 Patienten (10,3 %) wurden fünf Berechnungen für die jeweiligen Alterskategorien betrachtet und für 3 Patienten (3,9 %) wurden immerhin 6 Alterskategorien untersucht. In dem folgenden Teil wurde jeweils die Baseline, also nur die erste Berechnung der verschiedenen Alterskategorien verwendet, um eine Verzerrung zu vermeiden. Als erstes wurde die Altersstruktur der Patienten untersucht. Diese ist grafisch in Abbildung 1 veranschaulicht. Es zeigte sich ein Häufigkeits-Peak in der Gruppe der 30 - 39-jährigen, sowie ein kleinerer Peak in der Gruppe der 2 - 3-jährigen. Fast die Hälfte der Teilnehmer mit insgesamt 44 % sind in den Alterskategorien 20 - 49 vertreten. Die 8 - 11-jährigen und die über 60-jährigen Patienten sind mit insgesamt 6,7 % vertreten. Abbildung 2 zeigt entsprechend die gültige Prozentverteilung bei der Erstuntersuchung nach den Altersdekaden unterteilt.

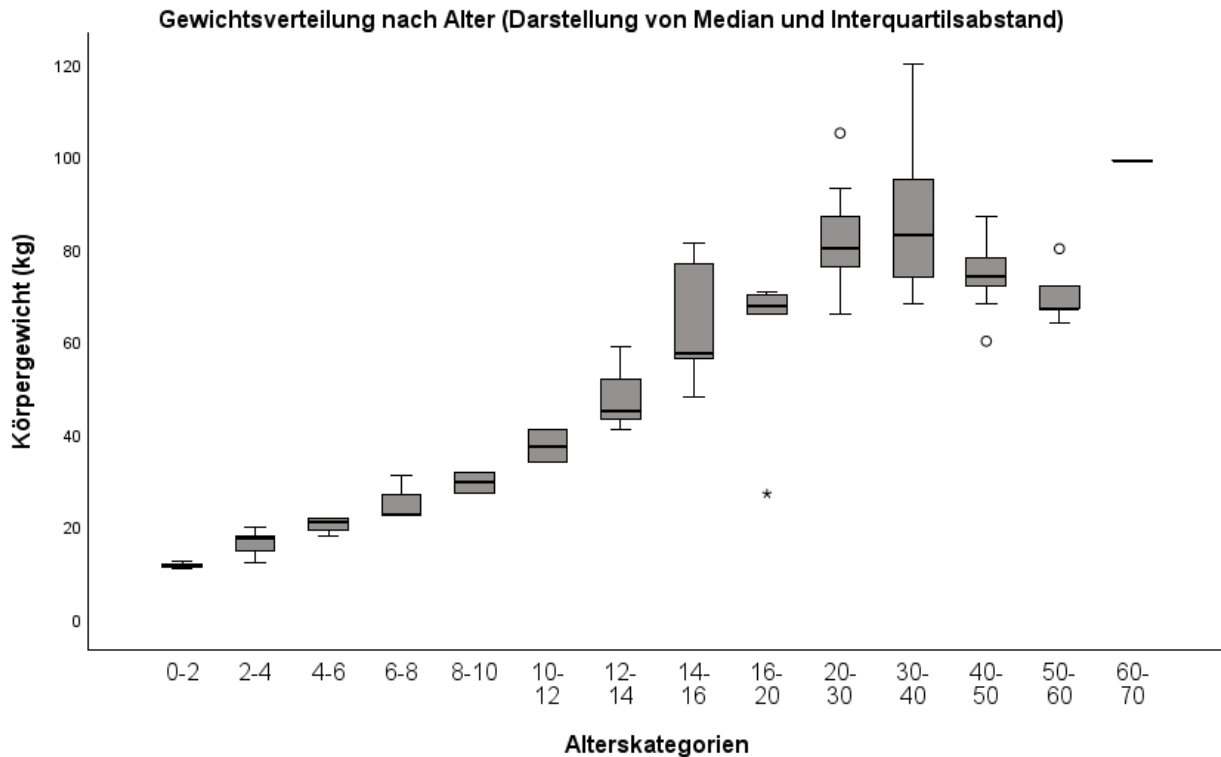


**Abb. 1:** Altersstruktur der 77 Bonner AHEAD-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nach Einschluss in die Studie. Bei zwei Patienten war eine HWZ-Berechnung nicht möglich. Diese wurden hier ausgeschlossen. Es handelt sich daher um die gültigen Prozente. Es zeigt sich eine besonders hohe Anzahl an Teilnehmern im Alter von 20 - 49 Jahren



**Abb. 2:** Verteilung der Altersstruktur der 77 Bonner AHEAD-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nach Einschluss in die Studie unterteilt in Lebensdekaden

Dann wurde die Gewichtsentwicklung betrachtet. Da diese stark mit dem Alter korreliert, wurde sie in Bezug zu den Alterskategorien gesetzt. Bei drei Patienten wurden keine Angaben zum Gewicht gemacht. Das Durchschnittsgewicht aller Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag bei 59,4 kg. Der Median wurde mit 68 kg bestimmt. Die Spannweite war sehr groß mit 109 kg bei einem Minimalgewicht von 11 kg und einem Maximum von 120 kg. Weitere Angaben zu Varianz und Standardabweichung der stetigen Variablen ist Tabelle 11 zu entnehmen. Das Gewicht steigt erwartungsgemäß während der Kindheit und Adoleszenz stark an und erreicht ab einem Alter von etwa 20 Jahren ein Plateau. Es war ein leichter Abwärtstrend mit dem höheren Alter zu beobachten. Ausreißer in beide Richtungen gab es insgesamt wenig, es wurden nur vier Eingaben als solche gewertet, wie in Abbildung 3 veranschaulicht wird. Im Alter von 14 - 15 und 30 - 39 war die Standardabweichung am höchsten. Dies entspricht einem mittleren Gewicht von 62,88 kg  $\pm$  13,12 kg und 85,07 kg  $\pm$  15,19 kg. Die Standardabweichung in der Alterskategorie der 4 - 5-jährigen lag z.B. bei einem Mittelwert von 20,43 kg  $\pm$  1,70 kg.

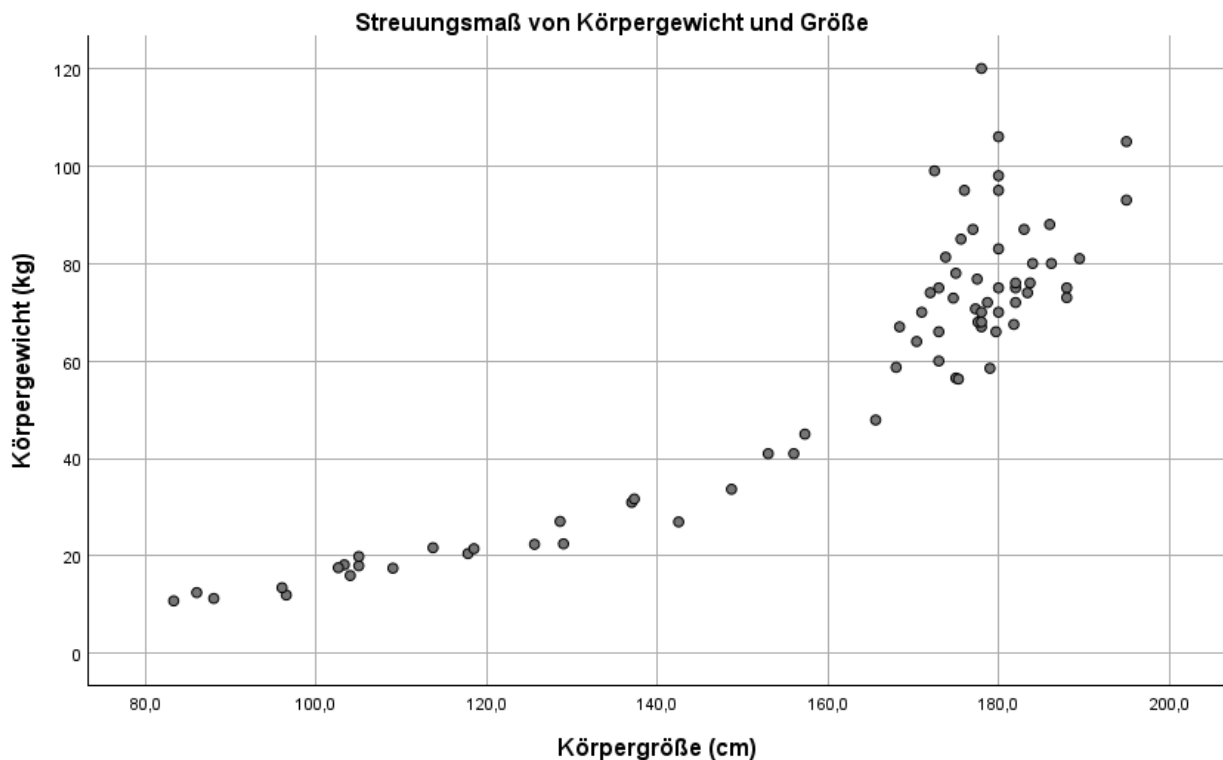


**Abb. 3:** Boxplot- Diagramm zur Entwicklung des Gewichtes in Abhängigkeit vom Alter

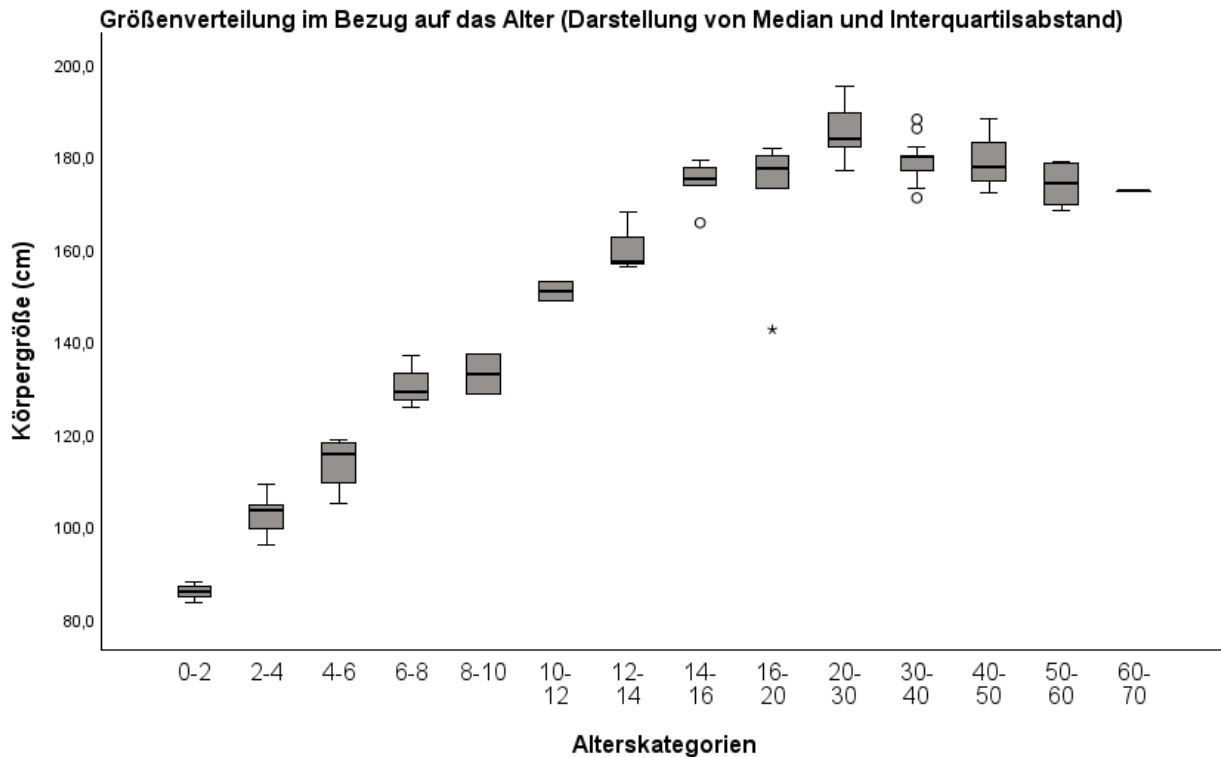
Eng mit dem Körpergewicht korreliert die Variable Körpergröße. Diese wurde als nächstes betrachtet. Die enge Beziehung zwischen den Größen zeigt das Streudiagramm aus Abbildung 4. Eine enge Abhängigkeit besteht vor allem im linken, unteren Quadranten: d.h. je größer (korreliert auch mit dem Alter) der Patient, desto größer ist die Gewichtsabweichung. Der Mittelwert der Körpergröße in der Gesamtpopulation liegt bei 158,96 cm; der Median bei 175 cm. Die Standardabweichung ist mit 31,71 cm und einer entsprechenden Varianz von 1005,57 hoch. Siehe dazu auch Tabelle 11. Die Spannweite ist mit 111,7 cm im Betrag fast exakt so hoch wie die des Körpergewichtes. Die minimale Größe liegt bei 83,3 cm, die maximale Größe bei 195 cm.

Schaut man sich die Entwicklung der Größe nun in Bezug auf das Alter der Patienten an, fällt – wie zu erwarten bei der engen Korrelation der beiden Variablen – ein ähnlicher Verlauf wie bei dem Gewicht auf (vgl. Abbildung 5). Der Anstieg der Körpergrößen während der Adoleszenz ist fast linear bis ab einem Alter von 14 - 15 ebenfalls ein Plateau erreicht wird. Da es sich um die Betrachtung aller Patienten handelt, ist kein Wachstum abgebildet, sondern jeweils die Verteilung der angegebenen Größen innerhalb einer Al-

terskategorie. Die Standardabweichung ist eher gering. Es wurden nur fünf Werte als Ausreißer gewertet. Einer der Ausreißer in die untere Größenkategorie findet sich in der Gruppe der 16 - 19-jährigen. Es handelt sich dabei um denselben Patienten, dessen Gewicht in der o.g. Alterskategorie stark nach unten abweicht, wie in Abbildung 4 zu sehen ist. Dieser Patient wurde in den Alterskategorien 16 - 19 und 20 - 29 beobachtet. Er ist zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 142,5 cm groß und 27 kg schwer. Auch im Verlauf steigt die Größe des Patienten nur wenig an, sodass er eine ausgewachsene Größe von 166,9 cm bei einem Gewicht von 55 kg erreicht. Mit einem BMI von  $19,7 \text{ kg/m}^2$  im Erwachsenenalter liegt er damit eher im unteren Bereich des Idealgewichtes ( $18 - 25 \text{ kg/m}^2$ ).



**Abb. 4:** Streudiagramm zur Korrelation der Variablen Größe und Gewicht. Diese korrelieren positiv miteinander. Ein niedrigeres Körpergewicht ist stärker mit der Größe korreliert als ein höheres Körpergewicht



**Abb. 5:** In dieser Abbildung wird die Entwicklung der Körpergröße in Bezug auf die Alterskategorien veranschaulicht. Es zeigt sich ein stetiger Anstieg in der Adoleszenz mit einem Plateau im Erwachsenenalter

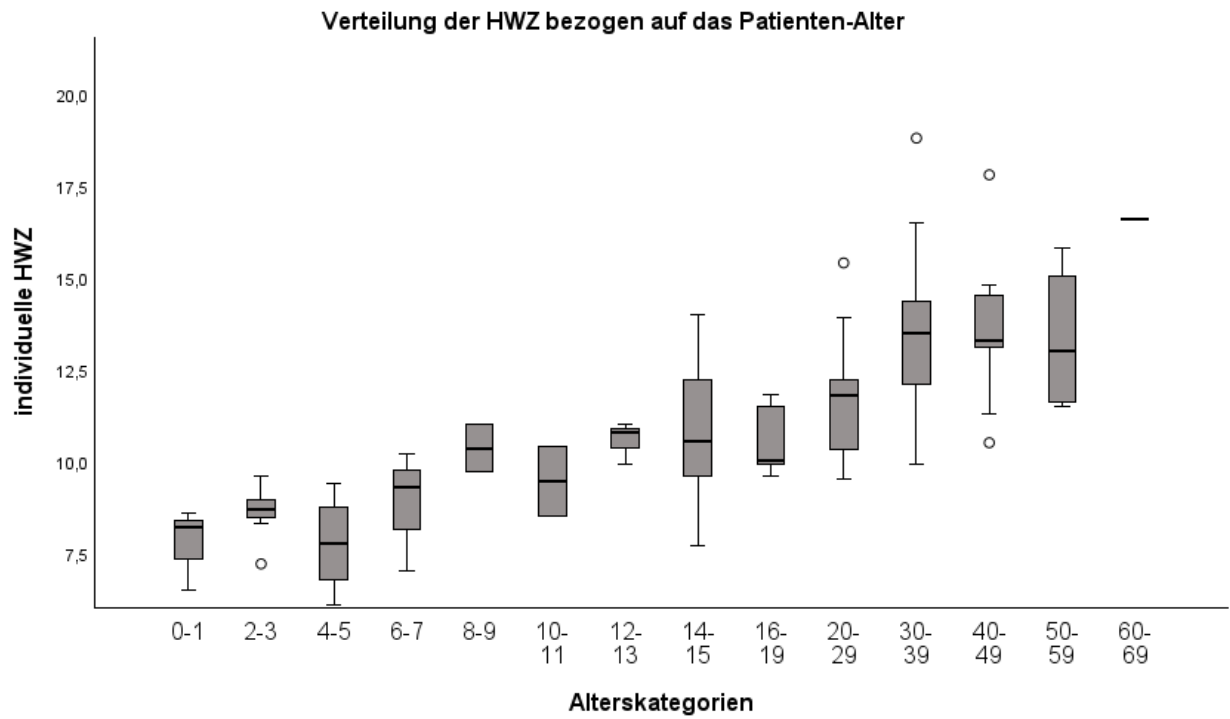
### 3.1.2 Korrelation der Halbwertszeit mit Alter, Gewicht, Größe und BMI

Als nächstes wurde die berechnete HWZ untersucht (siehe Abbildung 6). Diese zeigt in der Tendenz einen Anstieg mit dem Alter, jedoch ist dieser Verlauf nicht stetig. Es wurden für 75 Patienten Berechnungen durchgeführt. Die meisten Patienten gehörten der Altersgruppe der 30 - 39-jährigen an. Diese machen einen Anteil von 20 % bezogen auf die verwendeten Daten des Kollektivs aus. Nur ein Patient war in der Altersklasse von 60 - 69 Jahren vertreten. Median und Mittelwert der HWZ weichen kaum voneinander ab, schwanken aber in gleicher Weise über die Jahre und steigen sprunghaft von 11,8 (11,7) auf 13,5 (13,53) in der Alterskategorie 20 - 29 auf 30 - 39 an. Dies kann in der Tabelle 1 nachvollzogen werden. Der Mittelwert, bezogen auf alle Patienten lag bei  $11,38 \pm 2,73$ ; der Median dicht daneben mit  $11,0 \pm 3,8$ . Die größten Spannweiten waren in den Alterskategorien 14 - 15 mit 6,3, im Alter von 20 - 29 mit 8,9 und im Alter von 30 - 39 mit 7,3 zu beobachten. In den Alterskategorien 20 - 29, 30 - 39 und 40 - 49 kommt es zudem zu Extremwerten, die als Ausreißer ausgewiesen sind. Drei davon haben eine längere HWZ,

einer eine kürzere HWZ als das übrige Kollektiv. Auch im Alter zwischen zwei bis vier wurde ein Ausreißer ausgeschlossen, für den eine sehr kurze HWZ berechnet wurde. Der Patient in der Kategorie 60 - 69 Jahre hat eine HWZ von 16,6 und liegt damit über dem Mittelwert der Allgemeinheit. Es fällt bei dem Patienten eine besonders niedrige Clearance von 0,02 dl/Std/kg auf.

Da die Dosierung und damit auch die HWZ im klinischen Gebrauch von dem Körpergewicht des Patienten abhängig gemacht werden, wurde auch diese Korrelation untersucht. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen Gewicht und HWZ, die jedoch mit steigendem Alter einer hohen Spannweite unterlag (siehe Abbildung 7). Bei der separaten Betrachtung der Patienten nach dem Alter (< 20 zu > 20 Jahren) zeigt sich bei den < 20-jährigen Patienten ein fast linearer Anstieg der HWZ mit dem Gewicht. Bei den Erwachsenen zeigt die HWZ eine Punktwolke, ein direkter Bezug zwischen dem Gewicht und der HWZ lässt sich daher nicht bestätigen. Dies gilt in gleichem Maße für den Zusammenhang zwischen der Clearance und dem Gewicht, der insgesamt negativ korreliert ist. Bei den Kindern ist ein fallend exponentieller Verlauf angedeutet, bei den Erwachsenen ist die Clearance deutlich niedriger, jedoch auch mit einer großen Streuung verbunden (Abbildung 8). Um dies zu objektivieren, wurde die HWZ noch auf den BMI der Patienten bezogen. Da der BMI nach der Formel  $\text{Gewicht}/\text{Größe}^2$  nur für Erwachsene berechnet werden kann, wurden hier nur die > 20-jährigen Patienten eingeschlossen. Es zeigt sich ein ähnlich wolkiger Verlauf mit angedeutet positiver Korrelation der HWZ mit steigendem BMI (siehe Abbildung 9). Dabei scheint es sich jedoch um eine Verzerrung zu handeln, da die beiden Punkte, die zwischen einem BMI von 35 und 40 kg/m<sup>2</sup> von demselben Patienten stammen, der mit einem Körpergewicht von 120 kg deutlich hervorsticht. Und das in beiden untersuchten Alterskategorien. Für dieses Gewicht ist das Programm jedoch nicht ausreichend erprobt (siehe Empfehlungen zum Gewicht). Beide Abbildungen 7 und 8 zeigen, dass für diesen Patienten bei gleichem Gewicht aber anderen Alterskategorien andere Halbwertszeiten oder Clearance vorliegen.



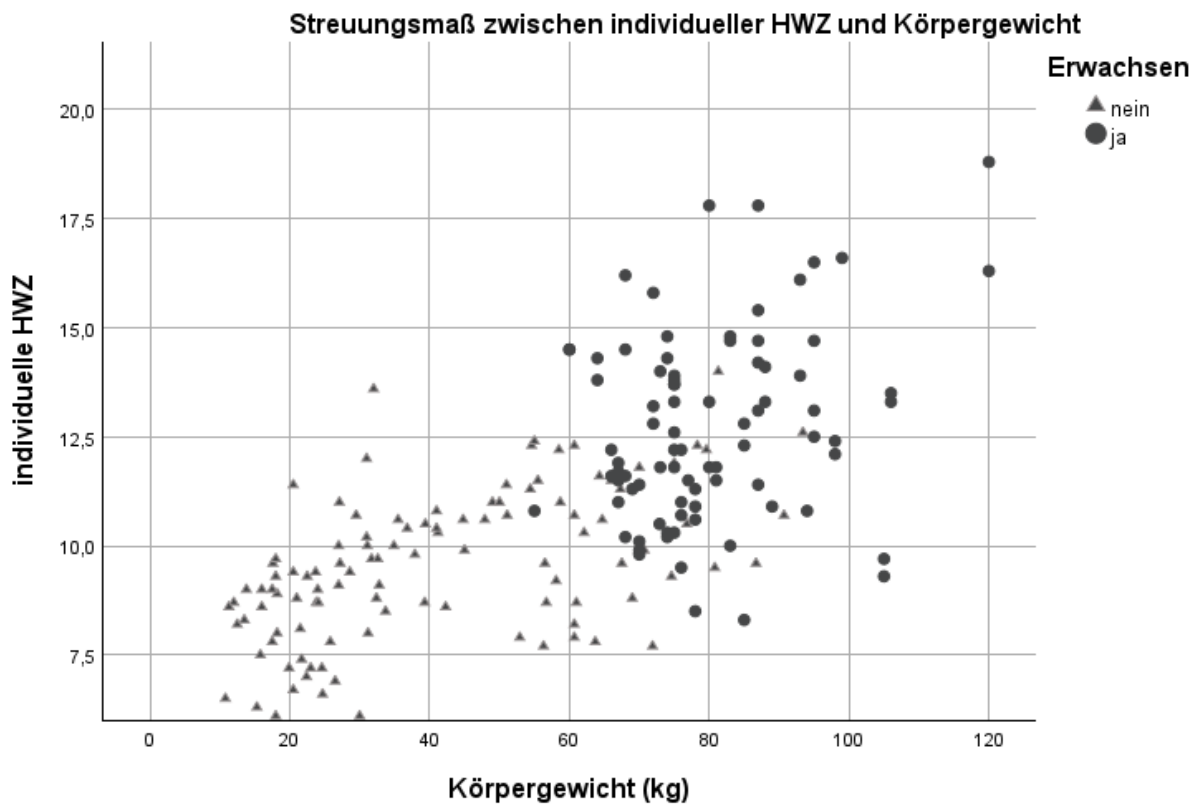


**Abb. 6:** Dieses Boxplot-Diagramm (mit Median und Interquartilsabstand der HWZ) zeigt die von dem MyPKFit Programm berechneten HWZ für alle Patienten in Abhängigkeit von der Alterskategorie während der Erstuntersuchung

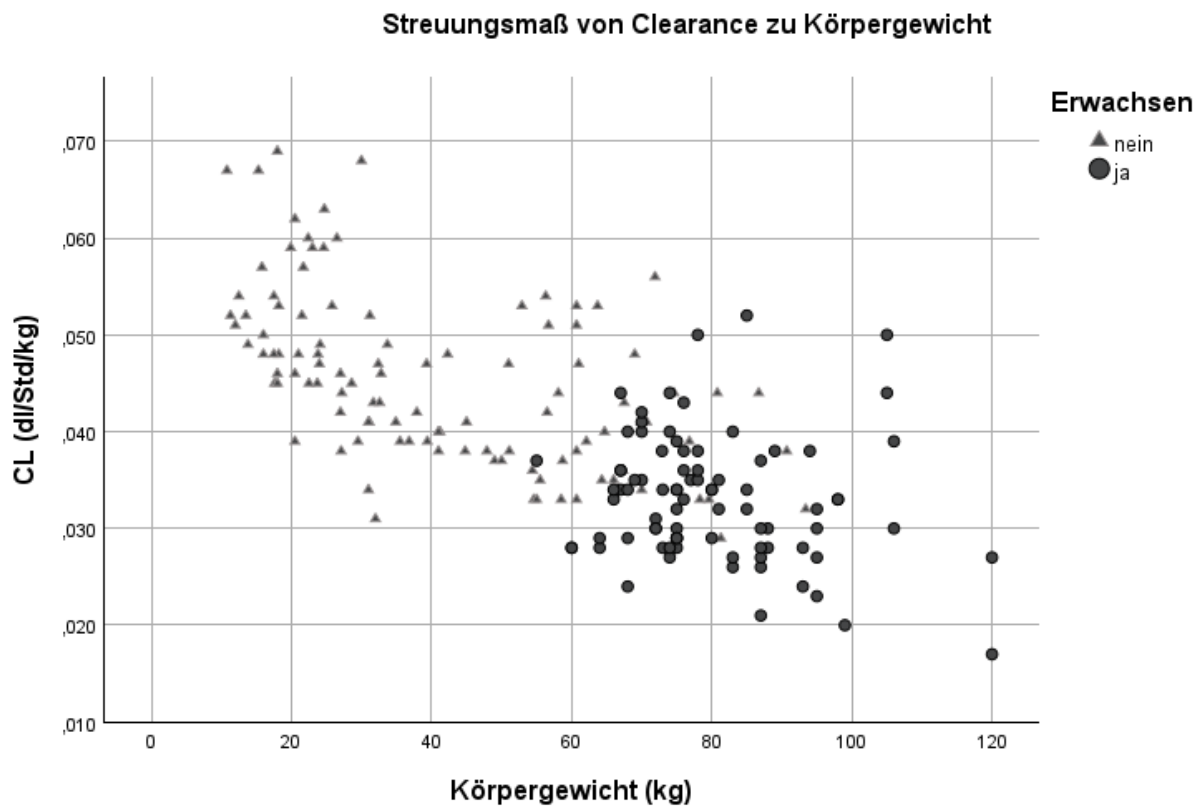
**Tab. 1:** Statistische Kenngrößen der HWZ in Abhängigkeit von der Alterskategorie. Die Berechnung ist für die Alterskategorie 60 - 69 nicht möglich, da nur ein Patient in diesem Alter untersucht wurde. Des Weiteren war bei 4 Patienten keine Errechnung der HWZ für die entsprechende Alterskategorie bei Erstvorstellung möglich.

<b>Alters-kategorien</b>	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Varianz</b>	<b>Standard-Abweichung</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Spannweite</b>
0 - 1	3	7,77	8,20	1,24	1,12	6,5	8,6	2,1
2 - 3	7	8,61	8,70	0,55	0,74	7,2	9,6	2,4
4 - 5	4	7,75	7,75	1,9	1,38	6,1	9,4	3,3
6 - 7	3	8,83	9,30	2,72	1,65	7,0	10,2	3,2
8 - 9	2	10,35	10,35	0,85	0,92	9,7	11,0	1,3
10 - 11	2	9,45	9,45	1,81	1,34	8,5	10,4	1,9
12 - 13	3	10,57	10,80	0,34	0,59	9,9	11,0	1,1
14 - 15	6	10,77	10,55	4,68	2,16	7,7	14,0	6,3
16 - 19	5	10,56	10,00	1,02	1,01	9,6	11,8	2,2
20 - 29	9	11,70	11,80	3,83	1,96	9,5	15,4	5,9
30 - 39	15	13,53	13,50	4,72	2,17	9,9	18,8	8,9
40 - 49	9	13,67	13,30	4,51	2,12	10,5	17,8	7,3
50 - 59	4	13,33	13,00	4,35	2,09	11,5	15,8	4,3
60 - 69	1	.	.	.	.	.	.	.

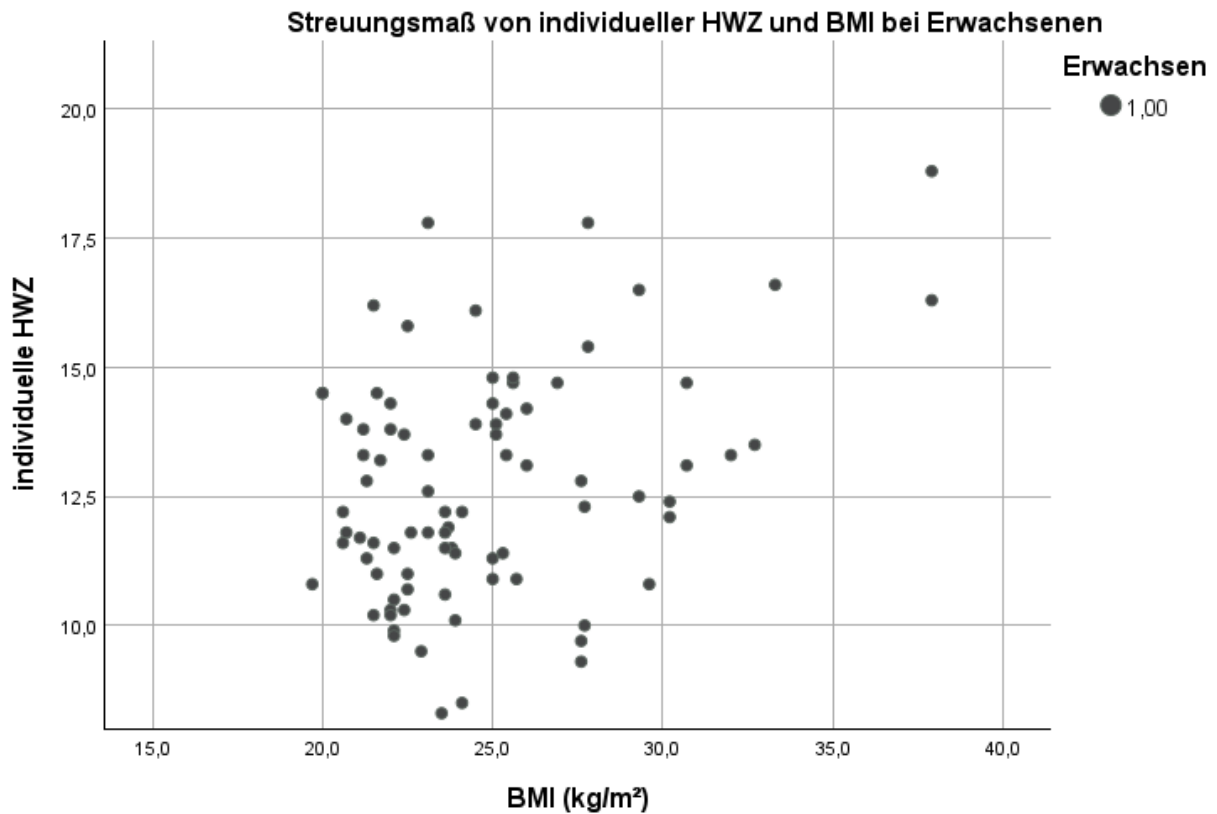
a. HWZ in (h)



**Abb. 7:** Es besteht eine positive Korrelation zwischen HWZ und Körpergewicht, wobei eine Abhängigkeit zum Alter zu bestehen scheint. Der HWZ-Anstieg bei den Kindern (< 20 Jahren) ist fast linear



**Abb. 8:** Gezeigt ist die Abhängigkeit der Clearance von dem Körpergewicht in Hinblick auf das Alter (> 20 und < 20 Jahren)

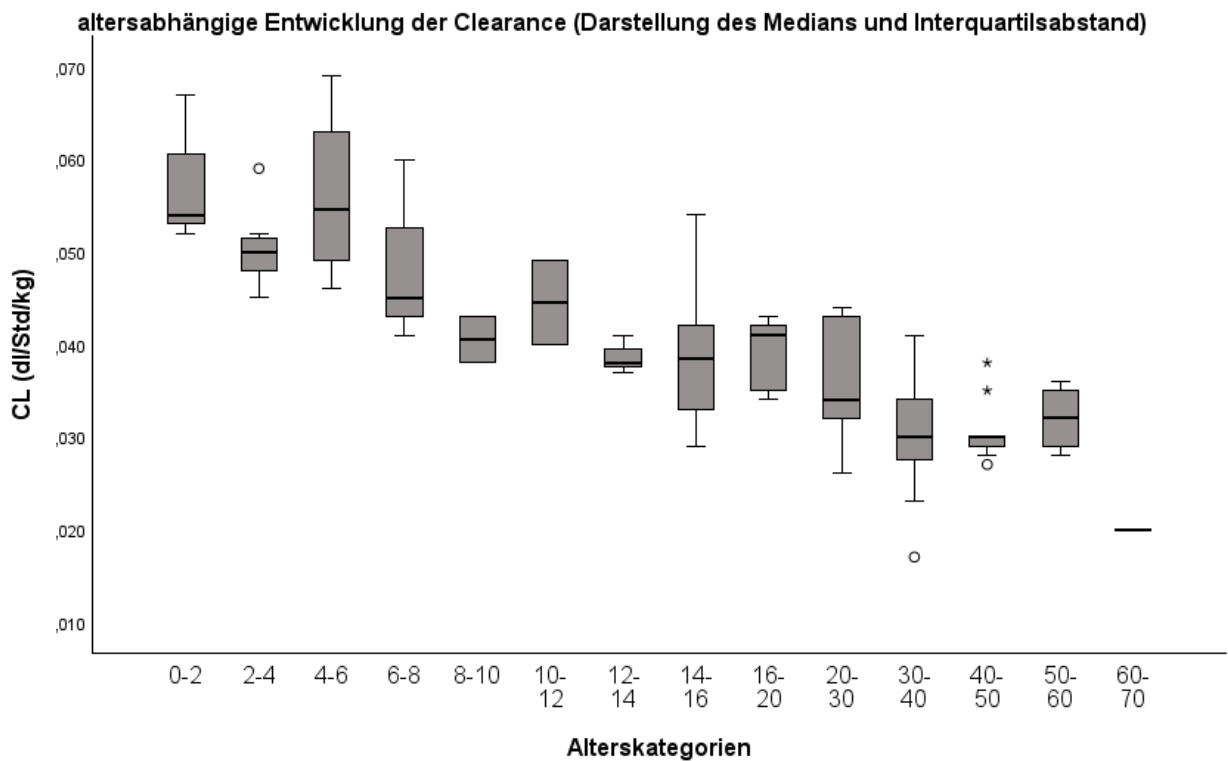


**Abb. 9:** Die Korrelation der HWZ mit dem BMI der > 20-jährigen zeigt ebenfalls eine positive Korrelation, jedoch mit einer sehr großen Streuung

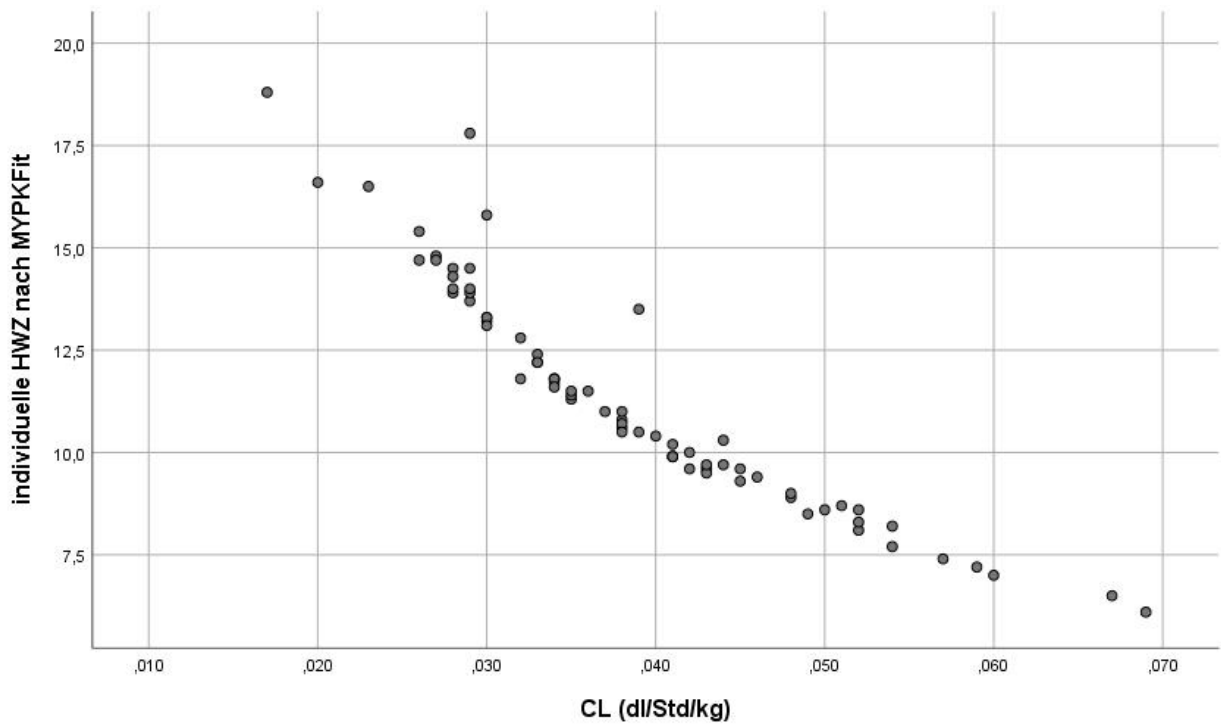
### 3.1.3 Betrachtung der Clearance in Bezug auf Alter, Gewicht, Größe und BMI

Im Folgenden wird die Clearance (siehe Abbildung 10) betrachtet. Diese zeigt in Bezug auf das Alter einen umgekehrten Trend verglichen mit der HWZ. Sie nimmt physiologisch mit dem Alter ab. Dieser gilt auch für die Patientengruppe aus unserer Studie. Der Patient mit der geringsten Clearance ist in der Gruppe der 30 - 39-jährigen vertreten mit einer Clearance von 0,017 dl/Std/kg. Dieser Patient ist auch ein Ausreißer in Bezug auf die HWZ (siehe Abbildung 6). Genau umgekehrt verhält es sich bei zwei der Ausreißer, die sich durch ihre höhere Clearance auszeichnen. Es handelt sich einmal um den Ausreißer in der Gruppe der 2 - 3-jährigen mit einer Clearance von 0,059 dl/Std/kg, der auch im Hinblick auf die HWZ hervorsteht. Diese liegt nämlich bei 7,2 und damit deutlich unter dem Durchschnitt, weshalb er ebenfalls in Abbildung 6 als Ausreißer identifiziert wurde. Genauso verhält es sich mit einem Patienten in der Altersgruppe der 40 - 49-jährigen. Er hat eine HWZ von 10,5 bei einer Clearance von 0,038 dl/Std/kg. Er stellt damit den höhe-

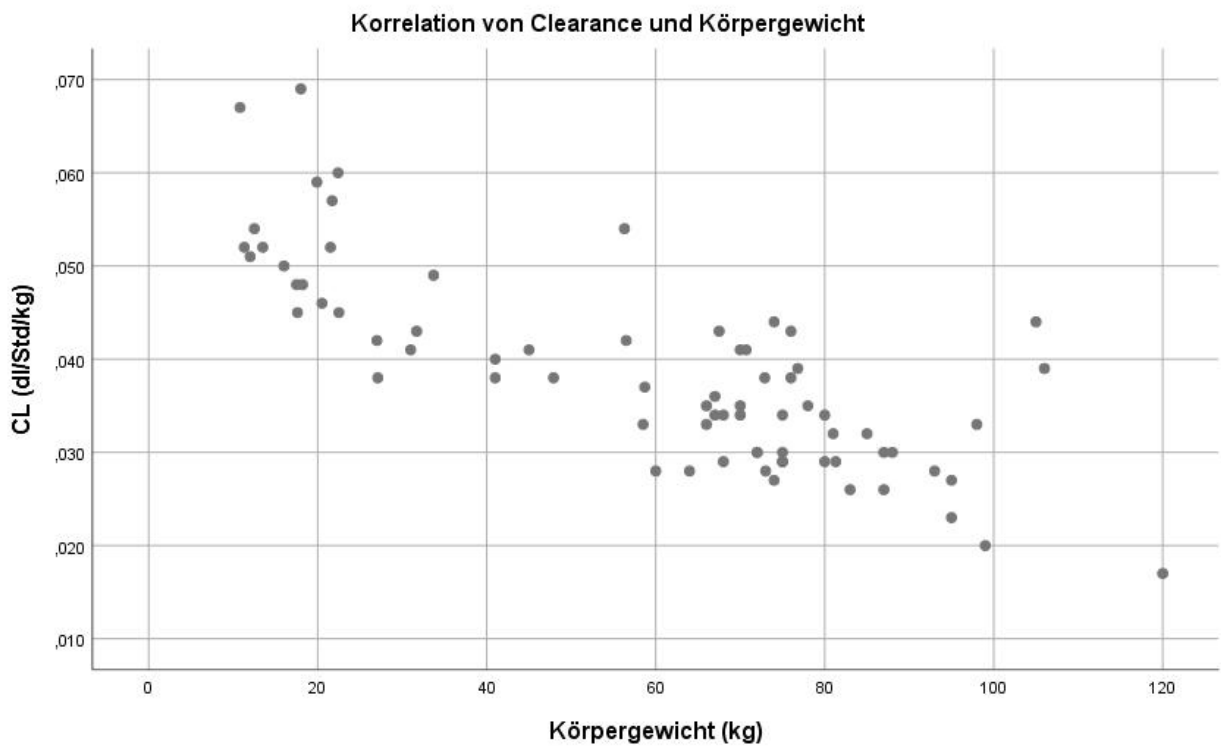
ren der beiden, nach oben abweichenden, Ausreißer der Alterskategorie 40 - 49 in Abbildung 10 dar. Die übrigen Patienten mit einer besonders langen HWZ aus Abbildung 7 liegen jedoch im Rahmen der altersüblichen Clearance. Die Clearance korreliert sehr stark negativ mit der HWZ, was in dem Streudiagramm aus Abbildung 11 deutlich erkennbar ist. Da es sich bei beiden Parametern jedoch um von MyPKFit berechnete Variablen handelt, für dessen Berechnung ein negativer Zusammenhang angenommen und in der Rechnung integriert wurde, ist diese enge Korrelation vorgegeben. Es liegt außerdem eine negative Korrelation zwischen der Clearance und dem Gewicht vor, was in Abbildung 12 gezeigt wird.



**Abb. 10:** Entwicklung der Clearance mit zunehmendem Alter. Diese nimmt stetig ab und halbiert sich von 0,05 - 0,06 dl/Std/kg auf 0,02 dl/Std/kg



**Abb. 11:** Das Streuungsmaß von HWZ und Clearance zeigt eine negative Korrelation. Mit zunehmender Clearance fällt die HWZ fast linear



**Abb. 12:** Es besteht eine negative Korrelation (Streuung) zwischen der Clearance und dem Körpergewicht der Patienten

### 3.1.4 Einzeldosis (IE/kg) in Abhängigkeit von Alter, Größe, Gewicht und Clearance

Als nächstes wurde die Dosisempfehlung des Advate® in Form von Einzeldosierungen auf das Alter bezogen betrachtet. Die Einzeldosis in Internationalen Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht wird von MyPKFit für jede Empfehlung zusammen mit der Substitutionsfrequenz und dem daraus resultierenden Talspiegel mitgeliefert und ist damit eine rein rechnerische Größe aus den vorab gemachten Eingaben und damit keine reelle Dosierung. Die allgemein empfohlene Dosis liegt bei 20 - 30 IE/kg, dies wurde auch hier in fast allen Alterskategorien angewandt. Mit zunehmendem Alter zeigt sich ein Trend zur niedrigeren Dosierung bezogen auf das Gewicht (siehe Tabelle 2). Die Substitutionsfrequenz wird in der reinen Betrachtung der Dosis allerdings nicht berücksichtigt, sodass nur bedingt eine Aussage über die wöchentliche Substitutionsmenge gemacht werden kann, die einen besseren Vergleich bietet. Es stechen die Alterskategorien 4 - 5 und 6 - 7 mit besonders hohen Dosierungen hervor. In der ersten Kategorie mit 4 - 5 Jahre sind nur vier Patienten eingeschlossen. Davon haben zwei Patienten eine durchschnittliche Dosierung von 30,6 I.E./kg KG und 23,0 I.E./kg KG. Der auffälligste Ausreißer dieser Gruppe ist Patient Nr. 3. Er benötigt eine Dosierung von 60,6 I.E./kg KG. Bei einer Größe von 113,7 cm wiegt er 22 kg. Die Größe, bezogen auf das Alter, liegt im Normbereich, das Gewicht auf der 90. Perzentile. Die HWZ beträgt 7,4. Die Clearance ist alterstypisch mit 0,057 dl/Std/kg hoch. Es dauert 52 Stunden, bis er einen Talspiegel von 1 % erreicht. Auch für ihn wurde ein zwei-tägiges Spritzschema gewählt, woraus sich 1316 I.E. dreimal wöchentlich ergeben. Der vierte Patient hat eine empfohlene Dosierung von 39,4 I.E./kg KG. Er wiegt bei der Erstuntersuchung 22 kg und hat eine Größe von 118,5 cm. Die HWZ ist 8,1. Bei einer Clearance von 0,052 dl/Std/kg wird bei einem zwei-tägigen Spritzintervall nur eine Menge von 847 I.E. empfohlen. Die Dauer bis zu einem Talspiegel von 1 % ist mit 54 Stunden angegeben.

Die Altersgruppe der 6 - 7-jährigen schließt drei Patienten ein. Davon hat Patient Nr. 1 eine hohe Clearance von 0,06 dl/Std/kg und eine berechnete HWZ von 7. Er erreicht bei einer Dosis von 1709 I.E. bereits nach 35 Stunden einen Talspiegel von 1 %. Daraus ergab sich bei einem zweitägigen Spritzintervall eine erforderliche Dosierung von 76,3 I.E./kg KG. Er liegt mit einem Gewicht von 22 kg bei 125,6 cm für sein Alter genau im

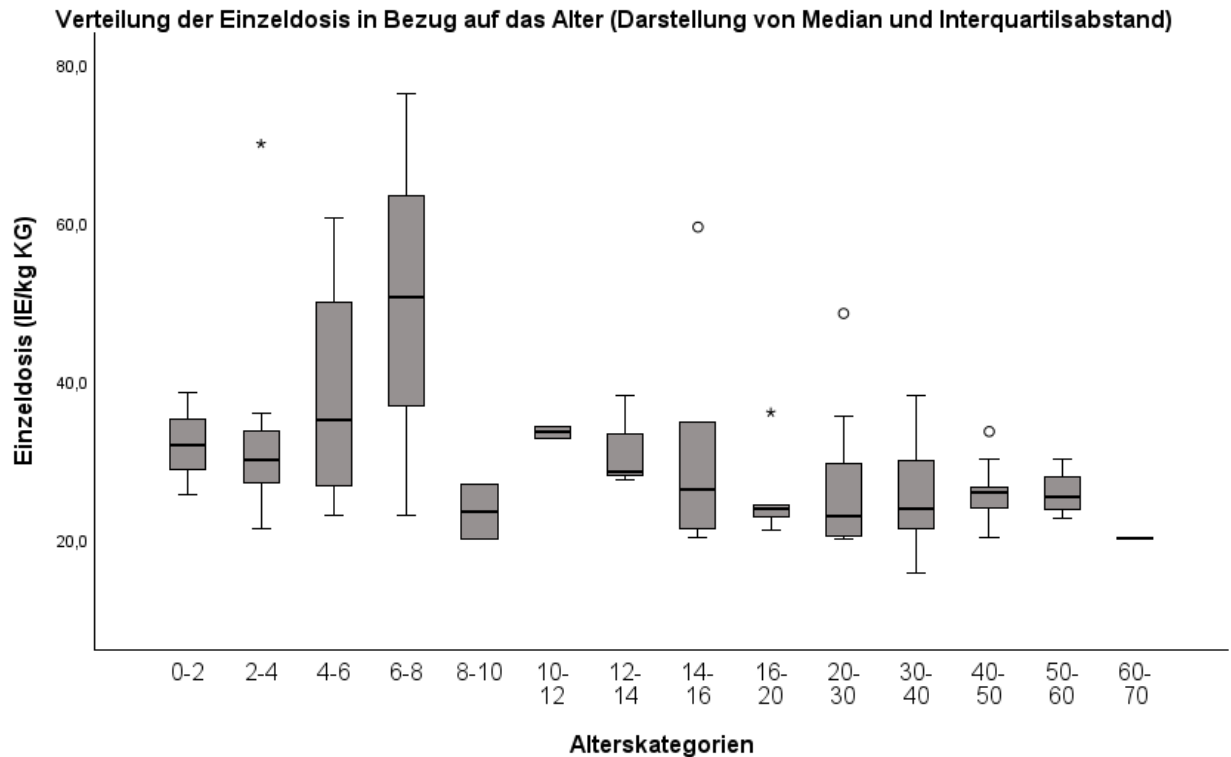


Normbereich. Für diesen Patienten wurden in fünf verschiedenen Alterskategorien Berechnungen durchgeführt. Es liegt also ein Beobachtungszeitraum von 6 - 15 Jahren vor. Das Gewicht und die Größe des Patienten steigen im weiteren Verlauf normal an. Die Dosierung geht jedoch stark zurück und beträgt im Durchschnitt ab dem 6. Lebensjahr 28,55 I.E./kg KG. Auch der zweite Patient hat eine ungewöhnliche Dosierung von 50,5 I.E./kg KG und liegt mit einem Gewicht von 31 kg und einer Größe von 137 cm oberhalb des Normbereichs. Die HWZ wird mit 10,2 angegeben. Die Clearance ist 0,041 dl/Std/kg, die Dauer mit 57 h berechnet, die es dauert, um einen Talspiegel von immerhin 3 % zu erreichen. Es ergibt auch für ihn bei einem zwei-tägigen Spritzschema eine Menge von 1567 I.E. pro Substitution. Patient Nr. 3 wird schließlich eine eher unterdurchschnittliche Dosierung von 23,1 I.E./kg KG empfohlen. Dies zeigt sich auch in den Spannweiten in dem Boxplot-Diagramm in Abbildung 13. Die Standardabweichungen sind mit 16,25 und 26,6 sehr hoch. Es gibt aber auch in drei weiteren Altersklassen einzelne Ausreißer. Diese kommen in den Gruppen der 2 - 3, 14 - 15 und 20 - 29-jährigen vor. Diese haben eine Clearance von 0,54/0,59 und 0,38 dl/Std/kg. Weder Gewicht noch Größe stechen aus der Gesamtpopulation hervor.

**Tab. 2:** Statistische Nenngrößen zum Vergleich der Einzeldosis pro kg KG in Abhängigkeit von der Alterskategorie. Es zeigt sich, dass mit höherem Alter im Durchschnitt kontinuierlich weniger Einheiten pro Kilogramm substituiert werden müssen

<b>Alters-kategorie</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Varianz</b>	<b>Std.-Abweichung</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Spannweite</b>
0 - 1	32,00	31,90	41,61	6,45	25,60	38,50	12,90
2 - 3	34,70	30,10	261,45	16,17	21,30	69,90	48,60
4 - 5	38,40	35,00	263,95	16,25	23,00	60,60	37,60
6 - 7	49,97	50,50	707,77	26,60	23,10	76,30	53,20
8 - 9	23,50	23,50	23,12	4,81	20,10	26,90	6,80
10 - 11	33,50	33,50	1,28	1,13	32,70	34,30	1,60
12 - 13	31,40	28,50	34,93	5,91	27,50	38,20	10,70
14 - 15	31,37	26,25	220,56	14,85	20,30	59,40	39,10
16 - 19	25,64	23,90	35,07	5,92	21,10	36,00	14,90
20 - 29	26,99	22,90	91,27	9,55	20,10	48,50	28,40
30 - 39	25,52	23,80	36,75	6,06	15,80	38,10	22,30
40 - 49	26,23	26,00	14,46	3,80	20,30	33,60	13,30
50 - 59	25,85	25,30	9,70	3,11	22,70	30,10	7,40

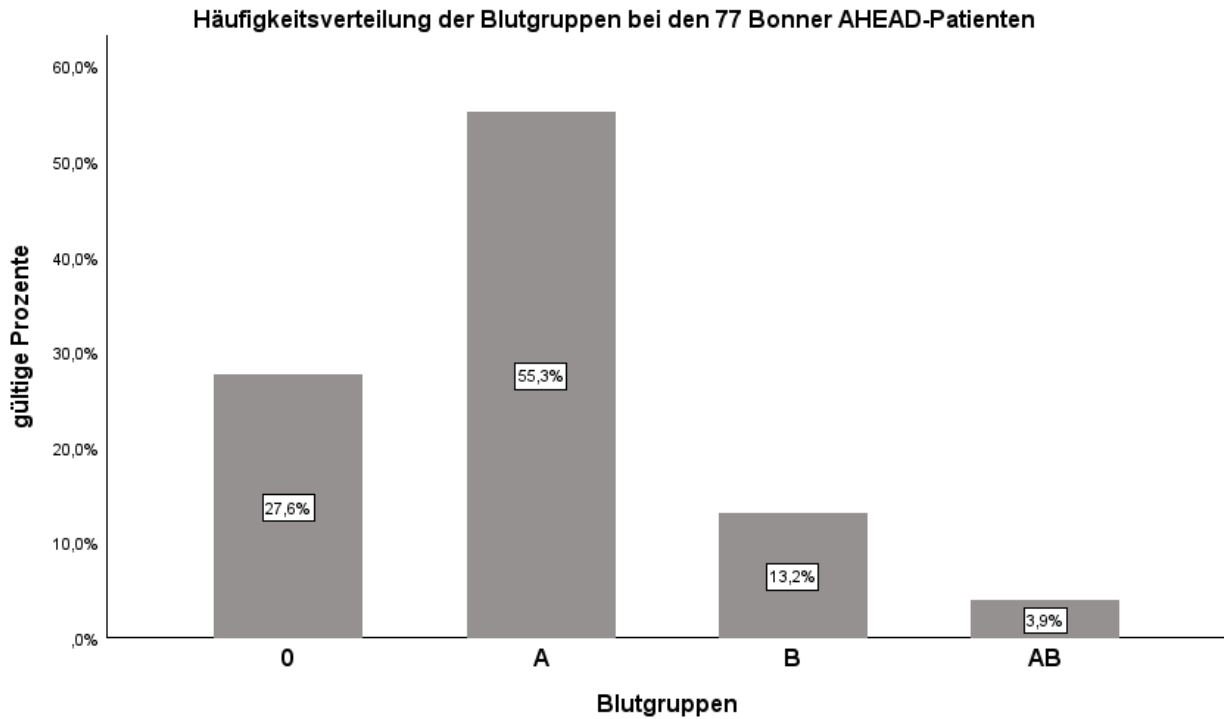
a. Dosierung in IE/kg KG



**Abb. 13:** Grafische Darstellung der Einzeldosisempfehlung nach MyPKFit in den Alterskategorien. Der leichte Rückgang der Menge Faktor VIII pro kg mit steigendem Alter ist ersichtlich, die Standardabweichung besonders im Kindesalter zwischen 4 - 7 sehr hoch

### 3.1.5 Blutgruppen in Bezug zur HWZ

Als nächstes wurden die Blutgruppen der Patienten betrachtet. Es fand sich bei 21 Patienten die Blutgruppe 0, bei 42 Patienten die Blutgruppe A (unterteilt in A=29; A1=11; A2=2), bei 10 Patienten die Blutgruppe B, und bei drei Patienten die Blutgruppe AB. Bei einem Patienten ist die Blutgruppe nicht bekannt. Anteilig sind das 55,3 % für die Blutgruppe A, 13,2 % für die Blutgruppe B, 3,9 % für die Blutgruppe AB und 27,6 % für die Blutgruppe 0. Dies ist in Abbildung 14 dargestellt. Dies entspricht, bedingt durch die niedrigen Zahlen, nur bedingt der Verteilung in der Normalpopulation, wo die prozentualen Anteile von Blutgruppe A und 0 in der Literatur mit etwa 41 - 43 % annähernd gleich groß angegeben werden.



**Abb. 14:** Verteilung der Blutgruppen in dem beobachteten Patientenkollektiv. Bei einem Patienten ist die Blutgruppe nicht bekannt. Es werden daher die gültigen Prozente, bezogen auf 76 Patienten dargestellt

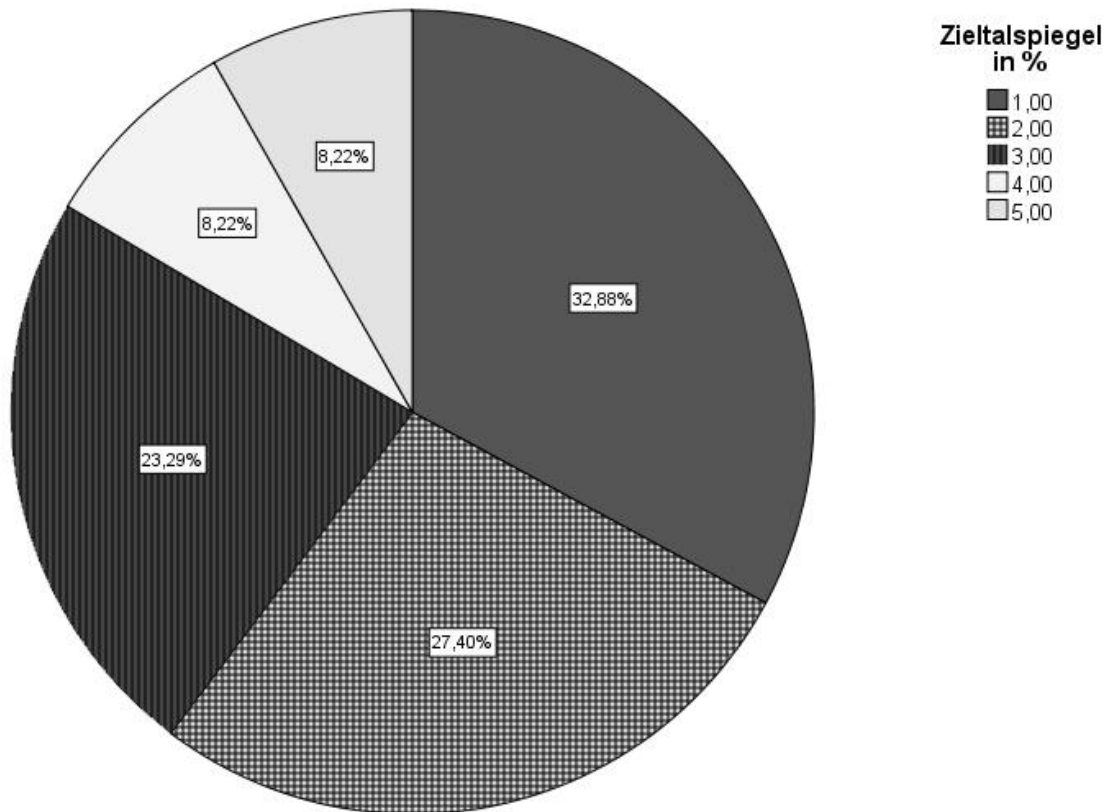
Da bei den Patienten unter 20 Jahren eine Vielzahl an Faktoren eine Rolle spielen, wurde der Einfluss der Blutgruppe 0 den Blutgruppen A, B und AB bei den > 20-jährigen gegenübergestellt. Es wurde bei der kategorialen Variablen `BG` ebenfalls die Erst-HWZ verwendet. Anhand der Konfidenzintervalle des Mittelwertes der Erst-HWZ konnte ein signifikanter Unterschied bezüglich der Blutgruppe ausgeschlossen werden (siehe Tabelle 3). Dabei war die Verteilung der Patienten mit der Blutgruppe 0 in allen Alterskategorien > 20 Jahren gleichmäßig vertreten.

**Tab. 3:** Statistische Nenngrößen bei der Betrachtung der individuellen HWZ in Bezug auf die Blutgruppe 0 versus nicht-0 bei den >20-jährigen

BG	N	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	
					Untergrenze	Obergrenze
0	9	13.211	13.500	1.9406	11.719	14.703
≠0	29	13.183	13.100	2.3229	12.299	14.066

### 3.1.6 Zieltalspiegel und Dosierungsintervalle für MyPKFit

Sowohl Zieltalspiegel als auch Dosierungsintervalle mussten von dem Benutzer in das Programm eingegeben werden und bedingen sich gegenseitig. Diese wurden in unserer Dateneingabe der berechneten HWZ angepasst und nicht dem realen Zieltalspiegel aus den Blutabnahmen der IHIS-Datei. Es wurde versucht bei einem patientenfreundlichen, 3x wöchentlichen Spritzintervall einen sinnvollen Talspiegel zu erreichen, der niemals < 1 wird, um den Mindestanforderungen der Prophylaxe-Therapie zu genügen und da es noch keinen allgemein definierten, optimalen Zieltalspiegel gibt. Der Zieltalspiegel war in 73 Messungen auswertbar, die absoluten Häufigkeiten und gültigen Prozente (in Klammern) werden im Folgenden wiedergegeben. In 24 (32,9 %) Berechnungen lag er bei einem Prozent, und in 20 Berechnungen (27,4 %) bei 2 %. Bei 17 Fällen musste der Zieltalspiegel auf 3 % festgelegt werden (23,3 %), in nur 12 Fällen (16,4 %) lag der Spiegel bei 4 oder 5 %. Waren höhere Spiegel erforderlich für die Berechnung, wurde stattdessen ein kürzeres Substitutionsintervall gewählt. Siehe dazu auch Abbildung 15.



**Abb. 15:** Verteilung der FVIII-Zieltalspiegel für die MyPKFit-Berechnungen. Es wurde in Abhängigkeit von der errechneten HWZ überwiegend (83,6 %) ein niedriger Talspiegel von 1 - 3 % gewählt

Für das Dosierintervall gab es nur zwei Ausprägungen der Variablen: 24- und 48-stündiges Intervall. Ausgewertet wurden ebenfalls 73 Berechnungen. Den größten Anteil mit 97,3 % machen die 48h-Intervalle aus (absolute Häufigkeit: 71). In nur zwei Fällen (2,7 %) wurde ein 24-h-Intervall gewählt.

### 3.1.7 Auswertung der tatsächlich gemessenen FVIII-Talspiegel

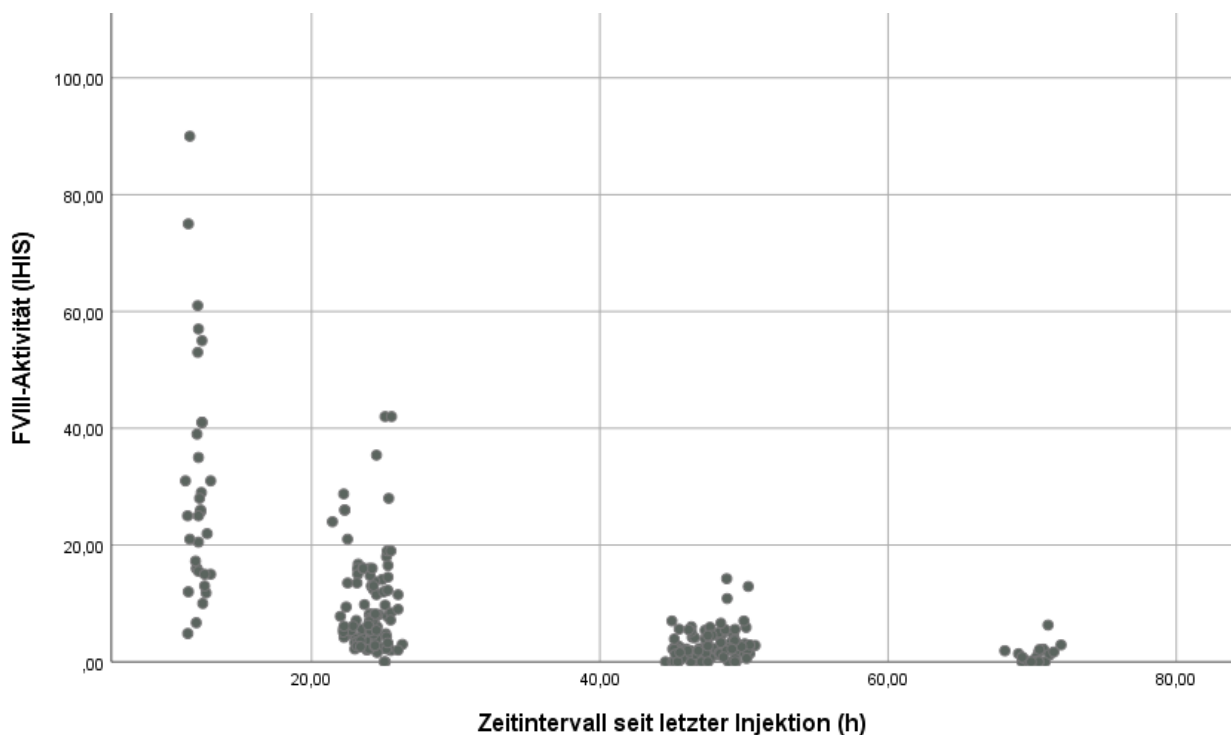
Zusätzlich zu den selbst gewählten Talspiegeln im MyPKFit wurden auch die tatsächlich gemessenen Talspiegel während der regulären Prophylaxe-Therapie untersucht. Der Talspiegel ist dabei als der niedrigste Spiegel der FVIII-Aktivität bei einer prophylaktischen Injektion definiert. Das kann z.B. bei einer täglichen, zwei- oder dreimal wöchentlichen Injektion nach ca. 48 Stunden oder 72 Stunden sein. Es wurde der Median des Talspiegels für die jeweiligen Alterskategorien berechnet. Um die Werte vergleichen zu können, wurden die Zeitintervalle wie folgt eingegrenzt: 12 h +/- 1 h, 24 h +/- 2 h, 48 h +/- 3 h und

72 h +/- 4 h. Daraus ergaben sich manchmal unterschiedliche Talspiegel für die gleiche Alterskategorie.

Die so generierten Daten wurden nun miteinander korreliert (siehe Abbildung 16). Wie zu erwarten, fällt die HWZ des FVIII mit der Zeit nach der letzten Injektion exponentiell ab, wobei die Streuung mit länger werdendem Zeitintervall abnimmt. In Abbildung 18 wurde dann der Bezug zwischen unseren Talspiegeln aus dem Institut und der berechneten HWZ dargestellt. Dabei wurden die Daten zusätzlich in die Zeitintervalle seit der letzten Injektion unterteilt gemäß ihrem persönlichen Spritzintervall. Zum einen zeigt sich auf den ersten Blick eine sehr hohe Streuung. Zum anderen nehmen jedoch mit sinkender HWZ auch die FVIII-Aktivitäten ab. Die Daten wurden nochmal zusätzlich im Hinblick auf das jeweilige vWF-Level untersucht, welches zeitgleich abgenommen wurde. Dabei zeigt sich eine positive Korrelation zwischen FVIII-Aktivität und höheren Konzentrationen von VWF:Ag. Zur besseren Übersicht wurden die vWF-Level in 50er Schritte eingeteilt. Man beobachtet sehr niedrige Spiegel von < 50 - 100 bei niedrigen FVIII-Aktivitätsleveln von < 10 und einer relativ kurzen HWZ von 7 - 10 h. Da die Menge an vWF auch von der Blutgruppe abhängig ist und damit wie oben beschrieben ein Zusammenhang zu der FVIII-Aktivität besteht, wurde die durchschnittliche FVIII-Aktivität in den verschiedenen Blutgruppen untersucht (siehe Tab. 4). Es bestätigt sich eine deutlich geringere FVIII-Aktivität in der Blutgruppe 0 verglichen mit den Patienten mit Blutgruppe A. Die Ergebnisse der Blutgruppen B und AB sind aufgrund der geringen Fallzahlen nicht zu verwerten.

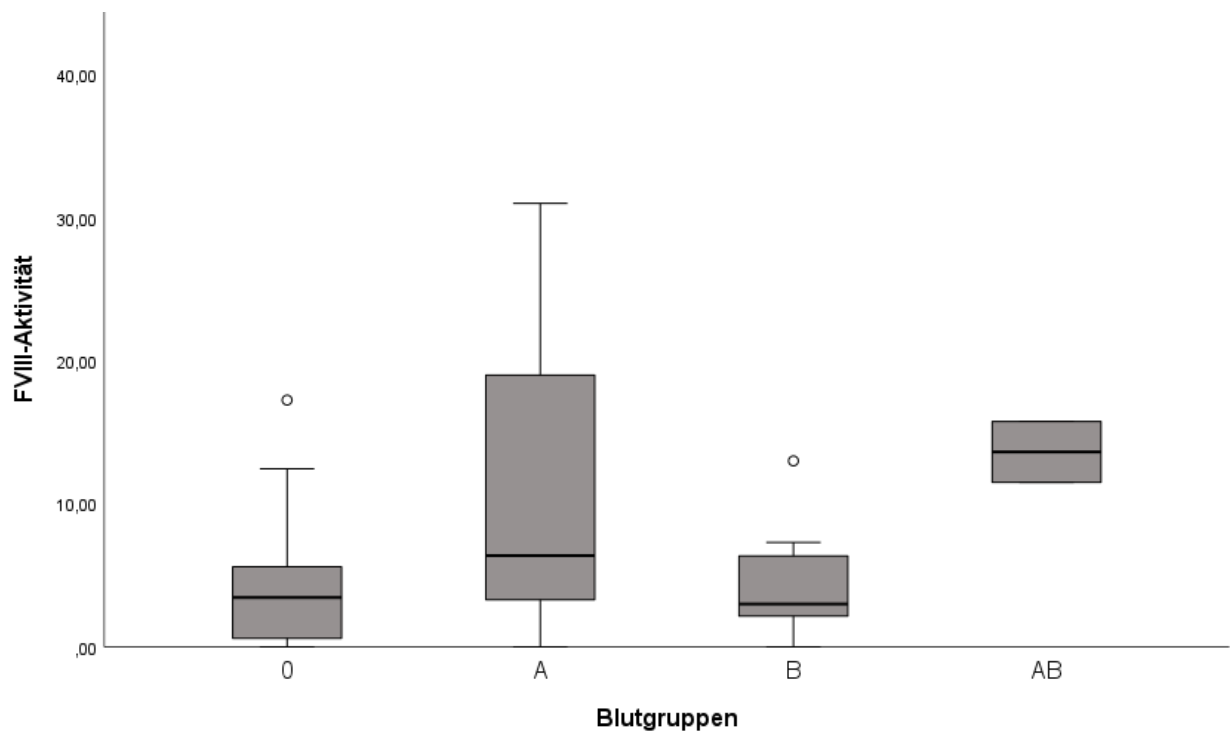
Auch in den Tabellen 5 und 6 kann eine direkte Korrelation zwischen den Variablen HWZ, FVIII-Aktivität und VWF:Ag gezeigt werden. Der Spearman's rho Koeffizient ist ein nicht-parametrisches Maß einer statistischen Abhängigkeit zwischen den Rängen zweier Variablen. Der Koeffizient beurteilt, wie gut die Beziehung zwischen zwei Variablen mit Hilfe einer monotonen Funktion beschrieben werden kann. Er ist in unserem Fall signifikant für die Beziehung zwischen HWZ und vWF, HWZ und FVIII-Aktivität, sowie zwischen FVIII-Aktivität und VWF:Ag und zeigt damit eine direkte Abhängigkeit voneinander. Besonders in Tab. 6 zeigt sich ein stetiger, fast linearer Anstieg sowohl der HWZ als auch der FVIII-Aktivität mit steigendem VWF:Ag-Spiegel. Letztere Variable wurde dazu in 50er Schritte aufgeteilt. Es zeigt sich ein deutlicher Sprung zwischen den VWF:Ag-Spiegeln von 100 - 150 auf 150 - 200 mit mehr als einer Verdopplung der FVIII-Aktivität. Bei einem vWF-

Spiegel von  $> 250$  fällt die FVIII-Aktivität dann plötzlich ab. Dies wird, ebenso wie bei vWF-Spiegeln  $< 50$  durch eine geringe Fallzahl hervorgerufen und kann nicht verwertet werden. Auch die Blutgruppe scheint einen Einfluss auf das Aktivitätslevel von FVIII zu haben. Es kommen deutlich höhere FVIII-Aktivitäten bei der Blutgruppe A als bei den Blutgruppen 0 und B vor, auch hier lassen sich aufgrund der geringen Fallzahlen keine Aussage zu den Blutgruppen B und AB treffen (siehe Abb. 17). Ein Zusammenhang zwischen FVIII-Aktivität und Alter konnte ebenfalls gezeigt werden, die Aktivität steigt kontinuierlich mit dem Alter an, allerdings unterliegt diese Beziehung einer großen Streuung (siehe Abb. 19).



**Abb. 16:** Bei der Korrelation der gemessenen FVIII-Talspiegel zu der Zeit seit der letzten Injektion zeigt sich ein umgekehrt exponentieller Verlauf der Streuung

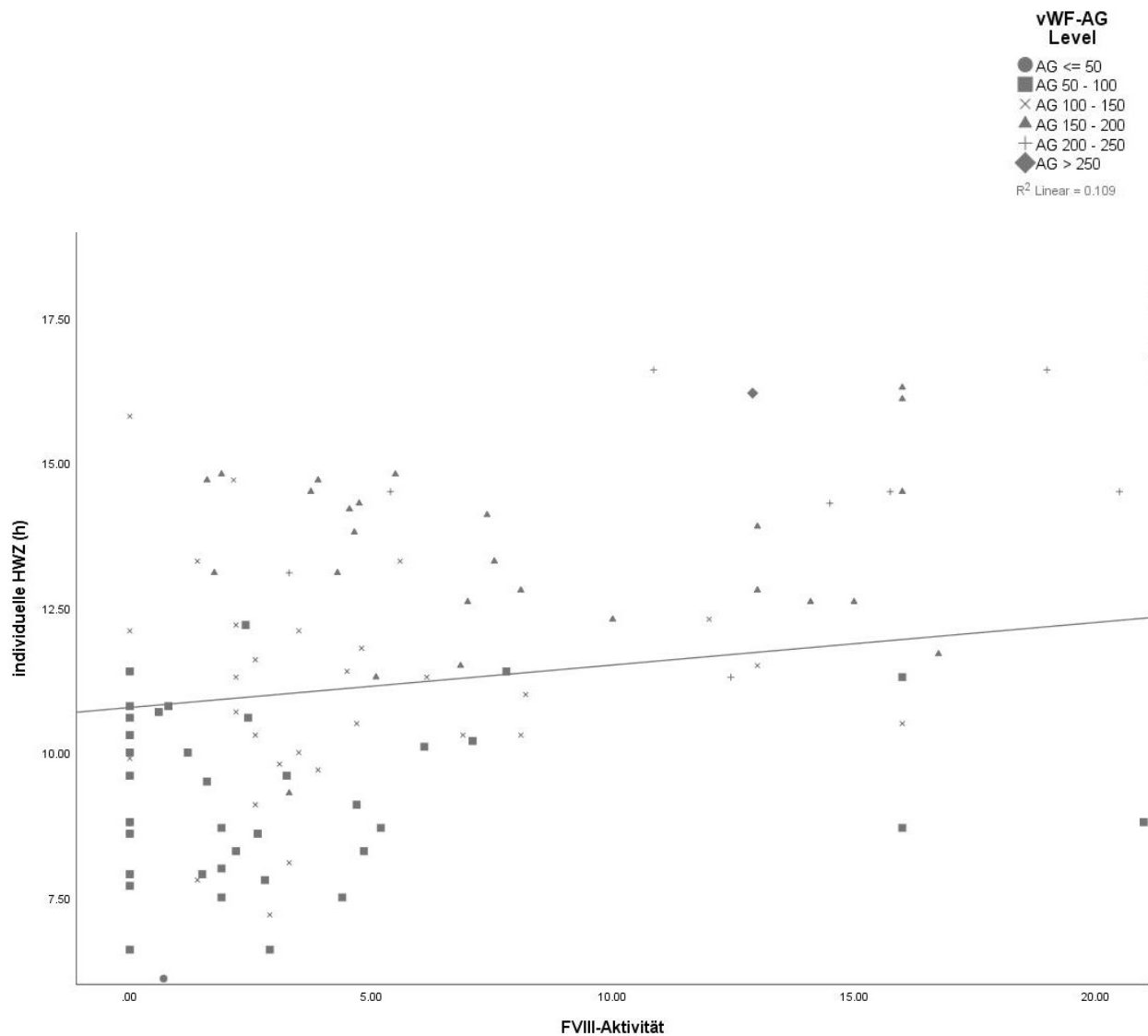




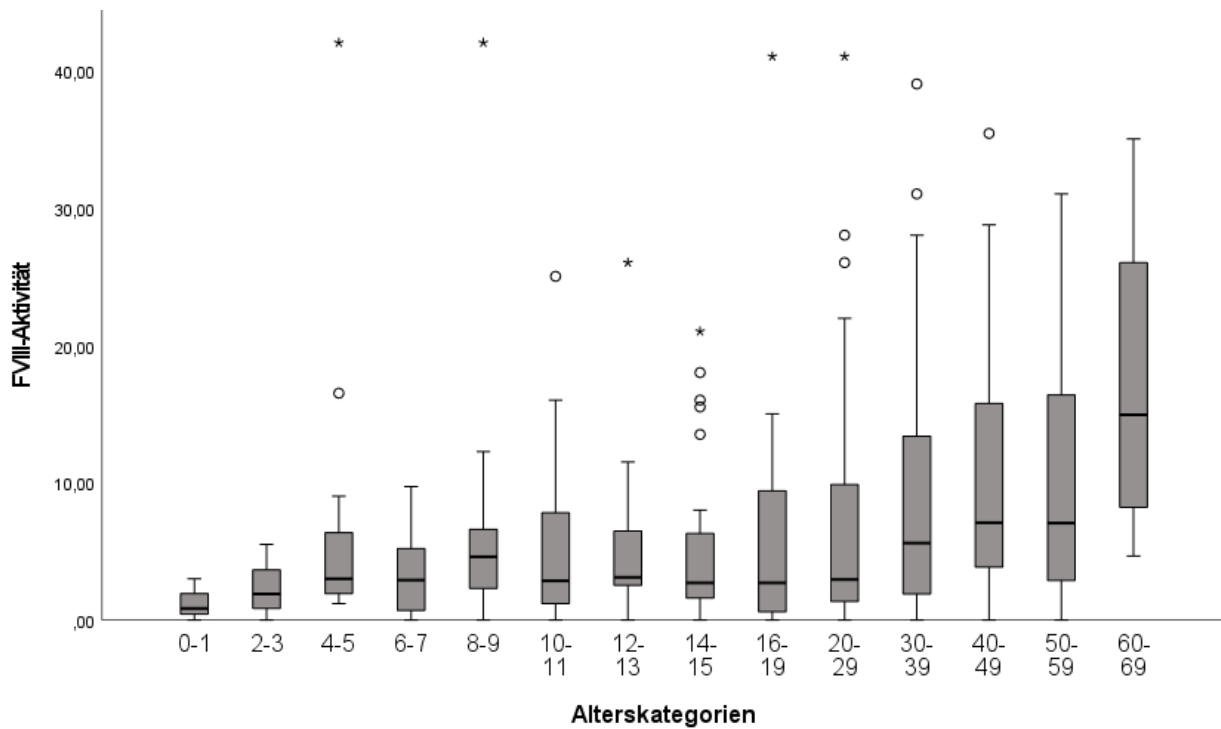
**Abb. 17:** Es zeigen sich höhere FVIII-Aktivitäten in Blutgruppe A und AB, der Median der einzelnen Blutgruppen unterliegt nicht so großen Abweichungen wie der Interquartilsabstand

**Tab. 4:** FVIII-Aktivität in Abhängigkeit von der Blutgruppe in allen Alterskategorien. Aufgrund der geringen Fallzahlen in Blutgruppe B und AB können die Werte nicht verglichen werden

Blutgruppe	N	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts	
					Untergrenze	Obergrenze
0	18	4,14	3,45	4,56	1,87	6,41
A	34	13,04	6,38	14,27	8,05	18,02
B	7	4,71	3,00	4,37	0,67	8,76
AB	2	13,63	13,63	3,01	-13,38	40,63



**Abb. 18:** Je geringer die FVIII-Aktivität, die in unserer Population gemessen wurde, desto kürzer war die von MyPKFit berechnete HWZ im Streudiagramm. Zudem sind höhere VWF:Ag-Spiegel mit einer höheren FVIII-Aktivität vergesellschaftet, sowie umgekehrt. Dies wird durch die Trendgerade veranschaulicht



**Abb. 19:** Die Verteilung der im Bonner Institut gemessenen Realwerte aus dem IHIS (FVIII-Aktivität) steigen mit den Lebensjahren an

**Tab. 5:** Spearman's rho Koeffizient für die Variablen HWZ (aus MyPKFit), der gemessenen FVIII-Aktivität und dem VWF:Ag, die während der Standardprophylaxe erhoben wurden

		HWZ	FVIII (IHIS)	VWF:Ag
HWZ	Correlation Coefficient	1,000	.390**	.772**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	299	270	113
FVIII (IHIS)	Correlation Coefficient	.390**	1,000	.575**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
	N	270	274	113
VWF:Ag	Correlation Coefficient	.772**	.575**	1,000
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	113	113	114

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

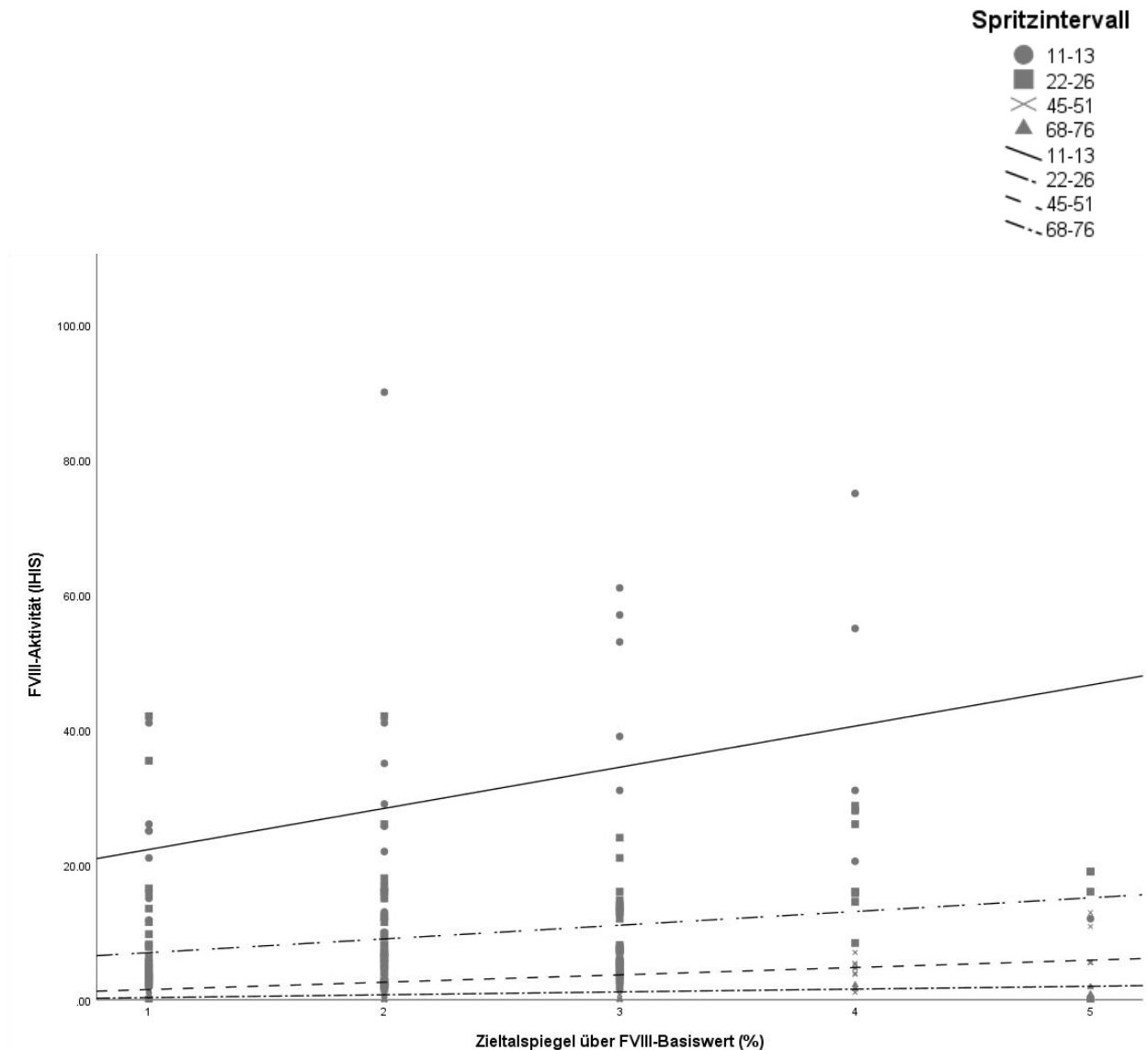
**Tab. 6:** Statistische Nenngrößen bei der Korrelation der VWF:Ag-Spiegel mit der FVIII-Aktivität und der von MyPKFit berechneten HWZ

VWF:Ag		N	Mittelwert	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts		Median
					Untergrenze	Obergrenze	
≤ 50	FVIII (IHIS)	2	0,35	0,49	-4,10	4,80	0,35
	HWZ	2	7,45	1,91	-9,70	24,60	7,45
50 - 99	FVIII (IHIS)	39	4,34	7,76	1,79	6,89	1,90
	HWZ	39	9,24	1,49	8,76	9,73	8,95
100 - 149	FVIII (IHIS)	31	6,34	8,44	3,24	9,44	3,50
	HWZ	31	10,94	1,85	10,26	11,61	10,70
150 - 199	FVIII (IHIS)	32	14,59	16,23	8,74	20,45	7,825
	HWZ	32	13,65	1,91	12,96	14,34	13,85
200 - 249	FVIII (IHIS)	9	15,19	9,35	8,01	22,38	14,5
	HWZ	9	14,14	1,83	12,74	15,55	14,5
> 250	FVIII (IHIS)	1	12,9				12,9
	HWZ	1	16,20				16,20

### 3.1.8 Korrelation der tatsächlichen und der berechneten Talspiegel von FVIII

Es wurde der Zieltalspiegel, der für MyPKFit gewählt wurde, genauer betrachtet. Dabei lässt sich ein Zusammenhang zwischen der gemessenen FVIII-Aktivität aus unserer IHIS-Datei und den gewählten Zieltalspiegeln herleiten (siehe Abb. 20). Die Werte sind gleichmäßig verteilt von 1 - 5 % mit jedoch ansteigender Tendenz der FVIII-Aktivität bei höher gewählten Zieltalspiegeln im MyPKFit. Allerdings zeigten sich leicht niedrigere FVIII-Aktivitäten bei den Patienten, für die ein 5 % Zieltalspiegel vorgegeben werden konnte. Die Trendgeraden für das jeweilige Spritzintervall zeigen ebenfalls eine leicht ansteigende Tendenz der FVIII-Aktivität bei einem längeren Spritzintervall und höher gewähltem Zieltalspiegel. Sowohl Mittelwert als auch Median sinken erwartungsgemäß mit längerem Zeitintervall seit der letzten Injektion in den jeweiligen Zieltalspiegel-Gruppen ab (siehe Tab. 7). Die höchste, gemessene FVIII-Aktivität von 90 wurden bei einem Patienten gemessen, dessen letzte Injektion nur 12 h zurück lag und für den ein Mindest-Talspiegel von > 2 % gewählt wurde. Der höchste Mittelwert und Median der FVIII-Aktivität wurde in der Gruppe gemessen, deren Injektion 11 - 13 Stunden zurück lag, und für die ein Mindest-Talspiegel von > 3 % festgelegt werden konnte.

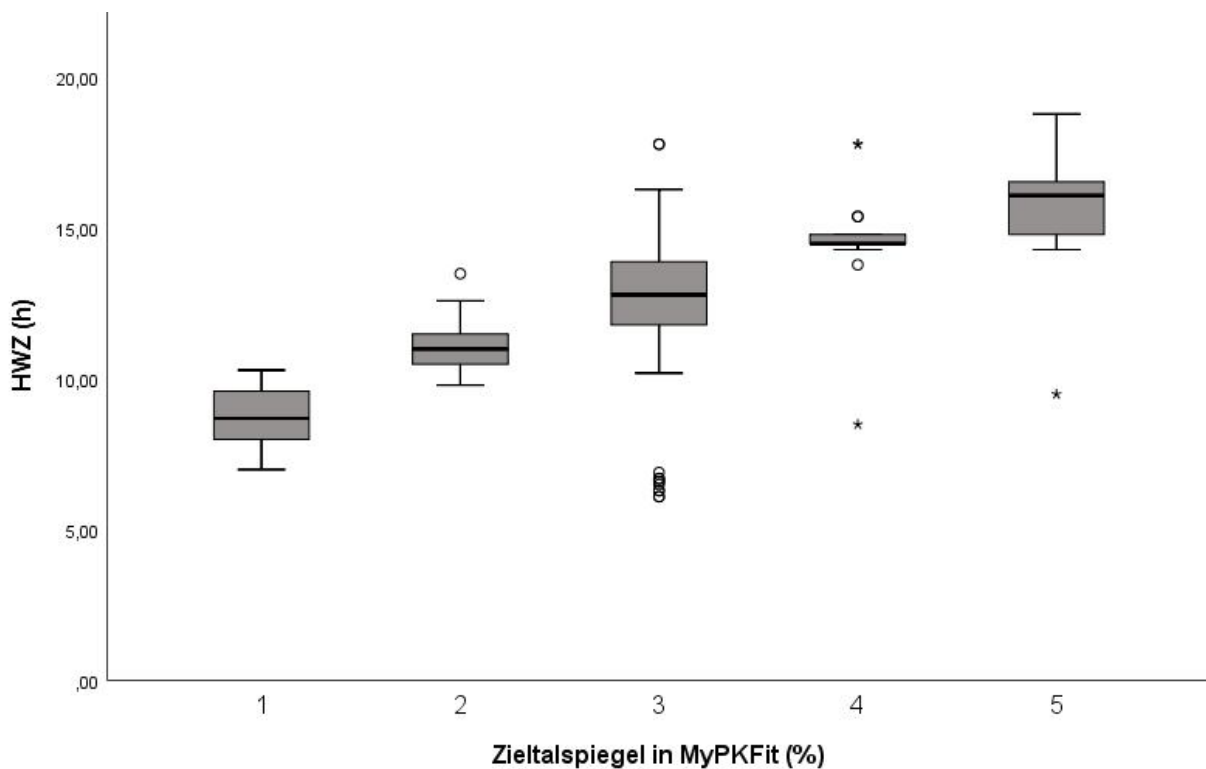
Jedoch zeigt sich auch, dass diese gewählten Talspiegel durch die berechnete und damit vom MyPKFit Tool vorgegebenen HWZ bedingt ist. So konnte v.a. für Patienten mit einer längeren HWZ ein höherer Zieltalspiegel gewählt werden (siehe Abb. 21).



**Abb. 20:** Bei der Korrelation der gemessenen Talspiegel der FVIII-Aktivität zeigte sich einen linearen Bezug zu den gewählten Talspiegeln (%) für das MyPKFit Tool. Je höher die individuelle FVIII-Aktivität und je länger die Spritzintervalle (h), die vom Institut gewählt wurden, desto höhere Talspiegel können angesetzt bzw. erreicht werden. Die Trendgeraden veranschaulichen den Verlauf, unterteilt in die Spritzintervalle (insbesondere täglich und alle 2 Tage korrelieren mit höheren Zieltalspiegeln)

**Tab. 7:** Statistische Nenngrößen der FVIII-Aktivität aus unserer IHIS-Datei in Bezug auf die tatsächlichen Spritzintervalle und die für das MyPKFit gewählten Zieltalspiegel.

Spritzintervall	Zieltalspiegel	N	Mittelwert	Standardabweichung	95 % Konfidenzintervall des Mittelwerts		Minimum	Maximum	Median
					Untergrenze	Obergrenze			
11 - 13 h	1 %	10	20,12	9,92	13,02	27,21	4,85	41,00	18,50
	2 %	12	26,72	22,39	12,49	40,95	6,70	90,00	19,60
	3 %	5	48,20	12,70	32,44	63,96	31,00	61,00	53,00
	4 %	5	41,90	22,57	13,88	69,92	20,50	75,00	31,00
	5 %	1	12,00				12,00	12,00	12,00
22 - 26 h	1 %	31	7,48	9,09	4,15	10,82	0,00	42,00	4,40
	2 %	33	9,14	8,26	6,21	12,07	1,60	42,00	6,85
	3 %	29	8,87	5,58	6,75	10,99	1,95	24,00	7,30
	4 %	8	19,18	7,43	12,97	25,38	8,40	28,75	16,00
	5 %	4	13,50	9,11	-1,00	28,00	0,00	19,00	17,50
45 - 51 h	1 %	36	1,91	1,52	1,39	2,42	0,00	5,75	1,60
	2 %	38	2,33	1,75	1,75	2,90	0,00	7,00	2,25
	3 %	21	3,02	3,18	1,54	4,51	0,00	14,25	1,85
	4 %	8	4,47	1,69	3,05	5,89	1,10	7,00	4,70
	5 %	6	7,65	3,34	4,15	11,15	5,50	12,90	5,58
68 - 76 h	1 %	10	0,19	0,42	-0,11	0,49	0,00	1,20	0,00
	2 %	5	0,81	0,91	-0,32	1,94	0,00	2,10	0,60
	3 %	4	1,50	1,19	-0,40	3,40	0,00	2,90	1,55
	4 %	2	1,88	0,39	-1,62	5,37	1,60	2,15	1,88
	5 %	2	1,35	0,78	-5,64	8,34	0,80	1,90	1,35

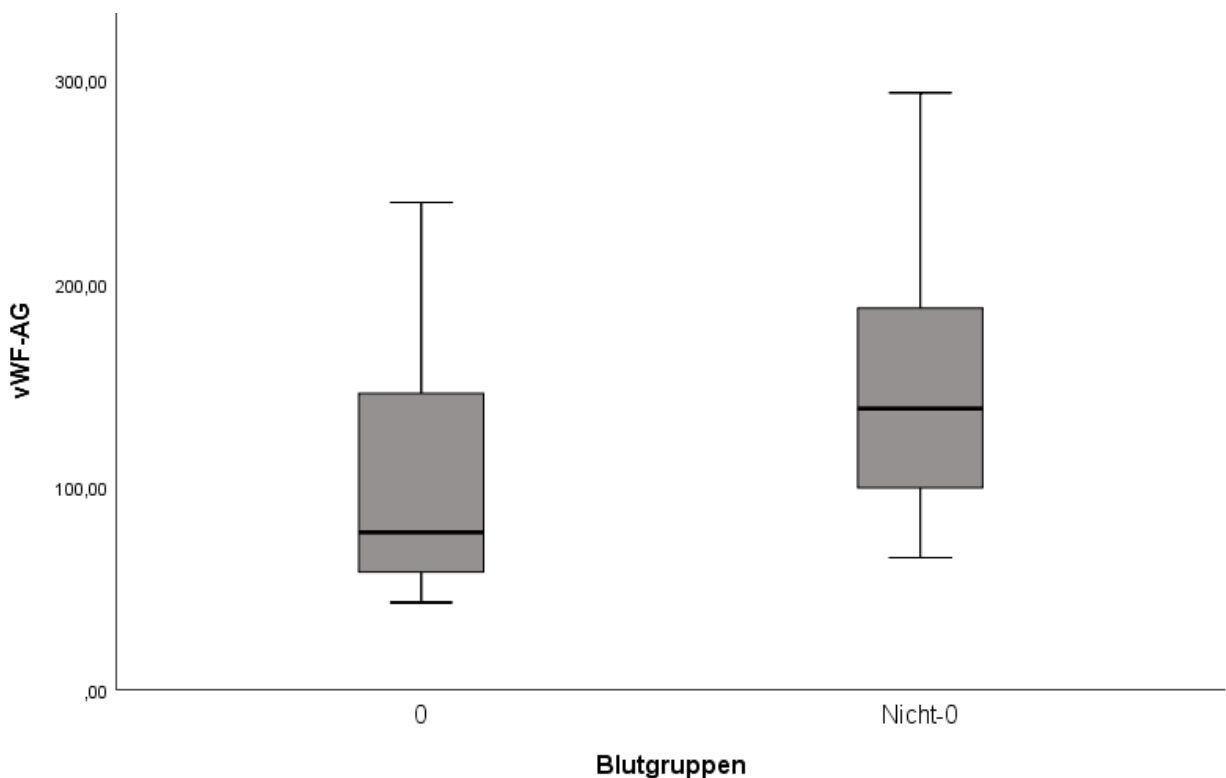


**Abb. 21:** Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der von MyPKFit berechneten HWZ zu dem gewählten Zieltalspiegel. Je kürzer die HWZ war, desto eher musste man niedrigere Talspiegel wählen

### 3.1.9 Auswertung des VWF:Ag

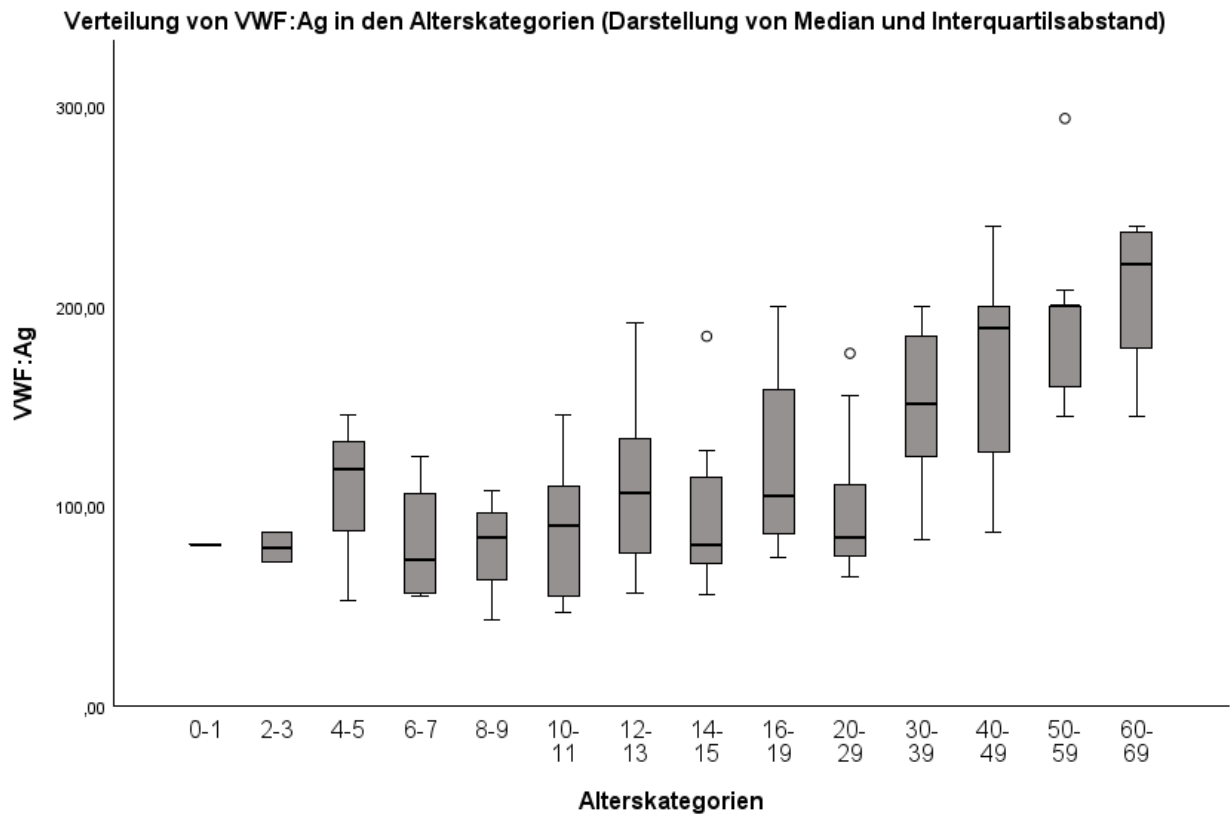
In dem Zusammenhang wurden die vWF-Aktivitätsspiegel aus dem IHIS ausgelesen und nach denselben Intervallen wie die Talspiegel eingeteilt. Um die Messungen besser vergleichen zu können und nur gleiche/ähnliche Zeitintervalle zu erhalten, wurden auch hier wieder Werte ausgeschlossen, die nicht in das Schema mit +/- 1 - 4 Stunden passten. Anhand dieser Werte können folgende Aussagen getroffen werden. Zum einen liegt im Durchschnitt eine im Vergleich zu den übrigen Blutgruppen deutlich geringere Menge an vWF in Patienten mit der Blutgruppe 0 vor (Abb. 22). Zum anderen steigt die Menge an vWF in unserer Kohorte mit dem Alter linear an. Dieser Anstieg unterliegt einer großen Streuung, der Trend lässt sich aber gut anhand der Grafik in Abb. 23 ablesen. Dabei zeigt sich v.a. bei den Patienten ab 20 Jahren ein deutlicher Anstieg des VWF:Ag mit zunehmendem Alter. Ab 50 Lebensjahren wurden nur noch vWF-Spiegel > 150 gemessen. In Abbildung 25 wurde dann die Korrelation des VWF:Ag mit der von MyPKFit berechneten HWZ betrachtet. Auch hier zeigt sich eine eindeutige, positive Korrelation zwischen den

beiden Variablen aufgrund der stabilisierenden Funktion von VWF:Ag. Dies kann auch anhand von Abb. 24 nachvollzogen werden, indem die Clearance von FVIII mit steigendem VWF:Ag-Spiegel sinkt. In Abb. 26 zeigt sich ein weiterer Zusammenhang mit dem VWF:Ag. Mit steigendem Antigenlevel, das während der Prophylaxe gemessen wurde, konnte der Talspiegel für das MyPKFit Tool höher gewählt werden. Das bestätigt die jeweiligen Trendgeraden, die für die unterschiedlichen Spritzintervalle stehen.

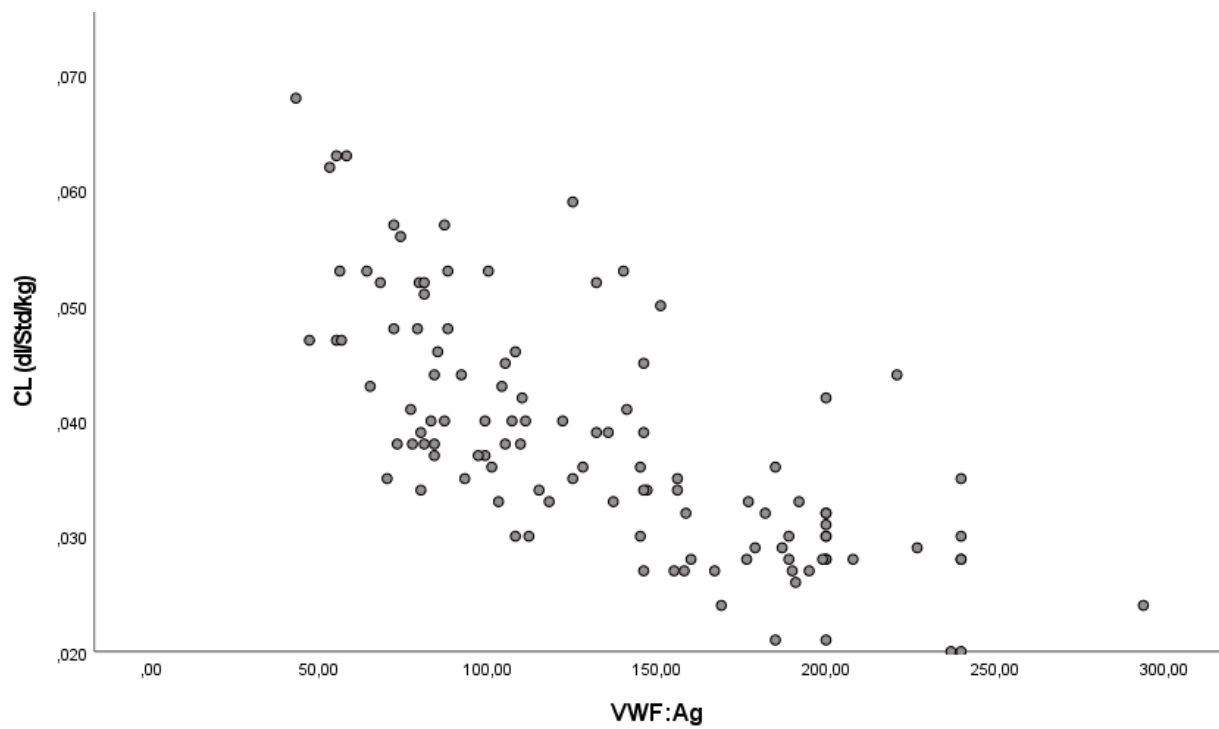


**Abb. 22:** Es zeigt sich deutlich ein niedrigerer Median der VWF:Ag-Spiegel in der Blutgruppe 0 im Vergleich zu den anderen Blutgruppen. Die Streuung ist fast identisch

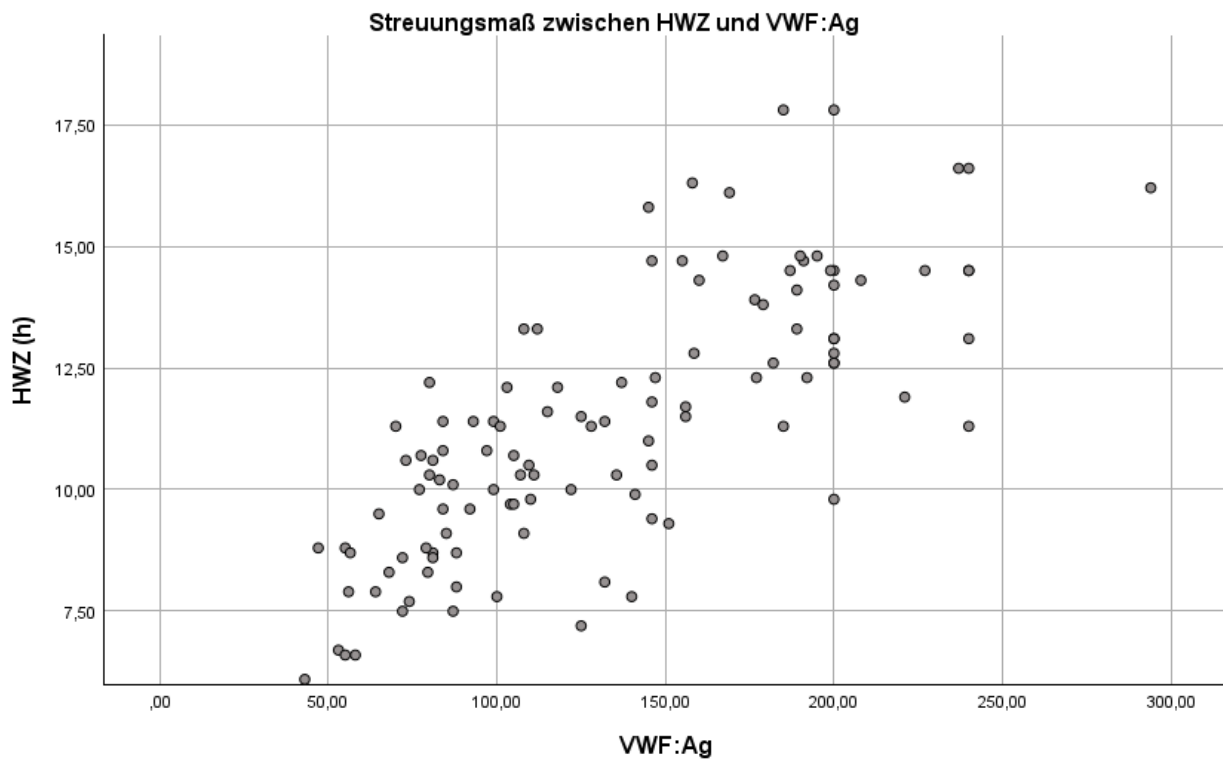




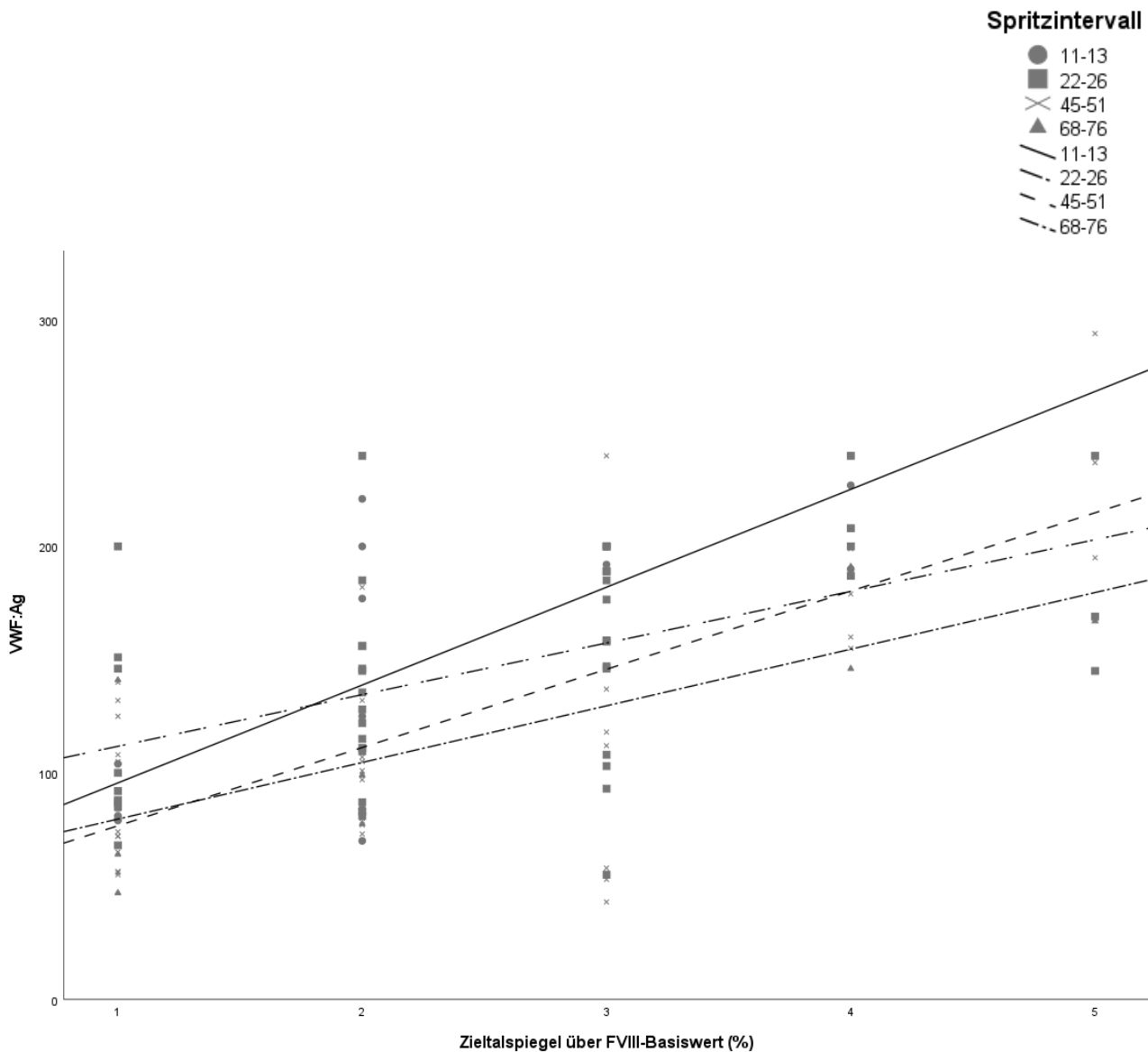
**Abb. 23:** Diese Abbildung zeigt einen linearen Anstieg des vWF mit steigendem Alter, jedoch mit einer sehr hohen Streuung in allen Alterskategorien



**Abb. 24:** Die Korrelation von VWF:Ag-Spiegel mit der von MyPKFit berechneten Clearance ergab wie erwartet eine negative Korrelation



**Abb. 25:** Der stabilisierende Faktor von vWF auf die (berechnete) HWZ durch Bildung eines Komplexes mit FVIII zeigt sich sehr schön durch eine positive Korrelation miteinander, obwohl die Werte des vWF nicht für die Berechnung berücksichtigt werden

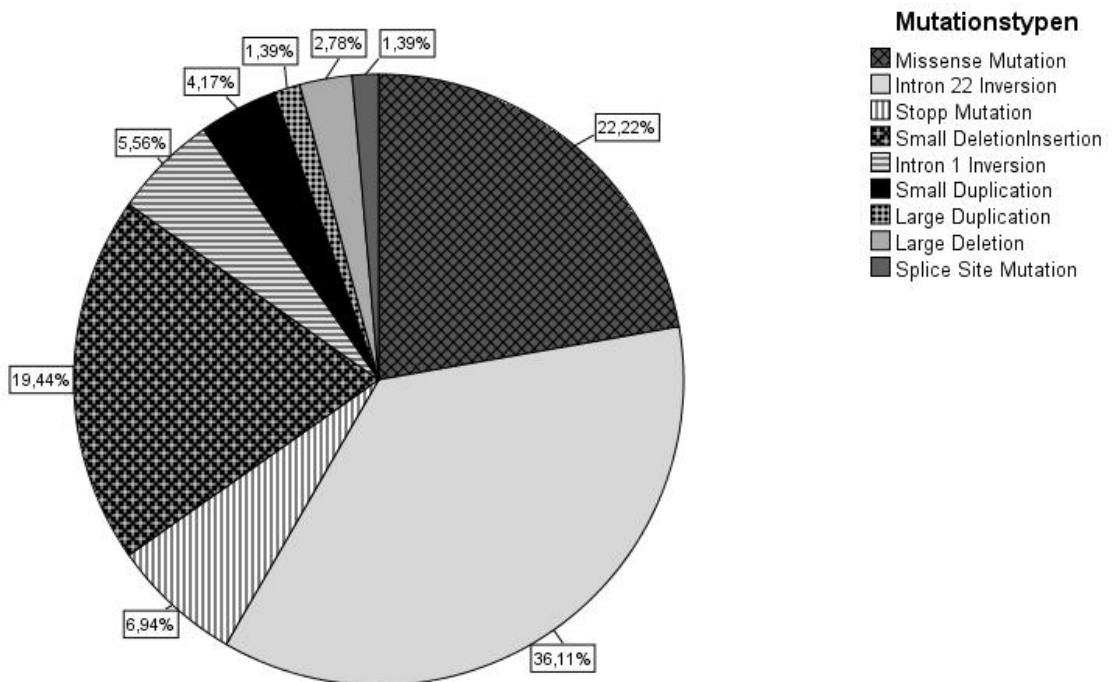


**Abb. 26:** Es fällt eine positive, lineare Korrelation zwischen den gemessenen VWF:Ag-Spiegeln und den für das MyPKFit Tool gewählten Zieltalspiegeln auf. Die Trendgeraden sind nach dem Spritzintervall (h) unterteilt

### 3.1.10 Korrelation der HWZ mit Mutationen

In unserem Patientenkollektiv wurden insgesamt acht verschiedene Mutationstypen für die fehlerhafte Expression des Gens beobachtet. Die Häufigkeitsverteilung für die jeweiligen Mutationen wird nachfolgend beschrieben mit den gültigen Prozentsätzen in Klammern. Grafisch wurde sie in Abbildung 27 dargestellt. Bei 16 Patienten besteht eine Missense-Mutation (22,2 %). Dies bedeutet, dass die Gensequenz so verändert wurde, dass der neue DNA-Abschnitt ein anderes Molekül herstellt. Bei 26 Patienten, dem größten Anteil

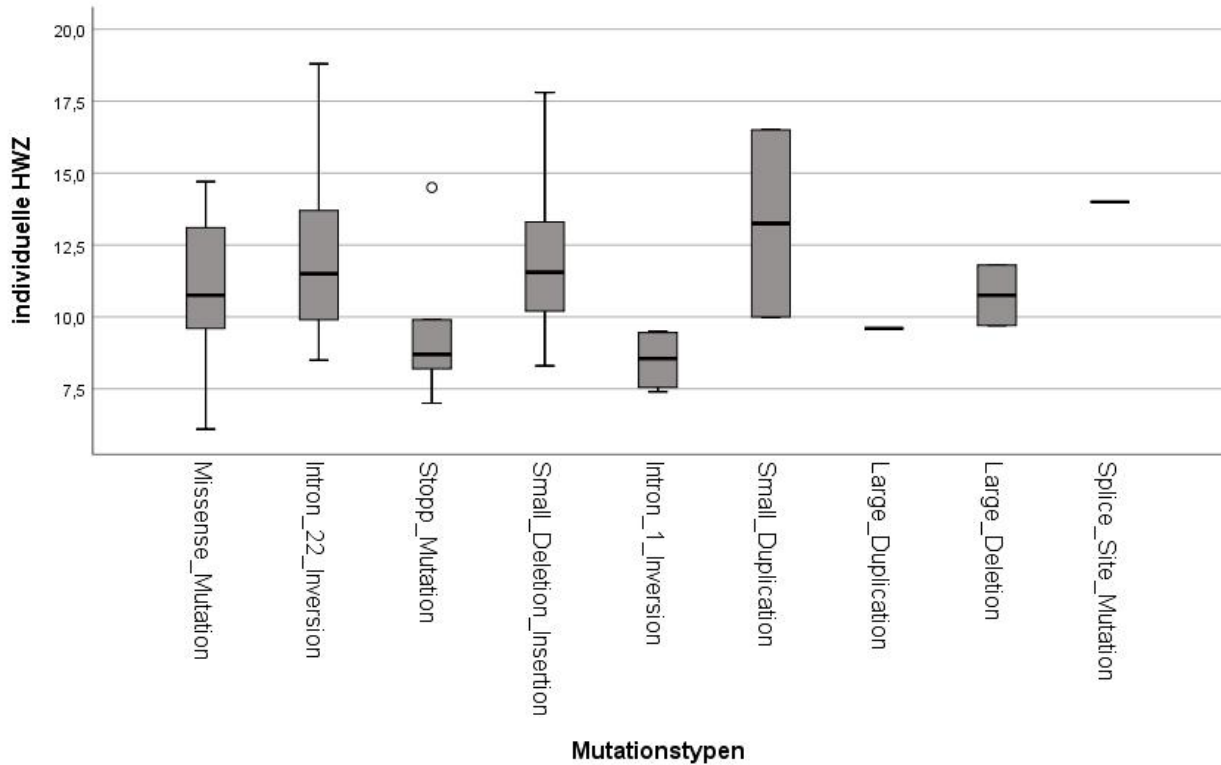
mit 36,1 %, besteht eine Intron-22-Inversion. Das bedeutet, dass ein gesamtes Intron auf dem Chromosom 22 in umgekehrter Reihenfolge auf dem DNA-Strang vorliegt. Bei nur einem kleinen Anteil der Patienten (6,9 %), also fünf Patienten, liegt eine Stopp-Mutation vor. Das bedeutet, dass die Transkription des Gens vorzeitig beendet wird durch eine Stopp-Sequenz. Es besteht weiterhin bei 14 Patienten eine Small-Deletion-Insertion (19,4 %), bei vier Patienten eine Intron-1-Inversion (5,6 %), bei drei Patienten eine Small-Duplication (4,2 %), nur ein Patient hat eine Large-Duplication (1,4 %) und nur zwei Patienten haben eine Large-Deletion (2,8 %). Zuletzt gibt es noch einen Patienten, bei dem eine Splice-Site-Mutation vorliegt (ebenfalls 1,4 %). Bei fünf der Patienten ist die Mutation nicht bekannt.



**Abb. 27:** Prozentuale Verteilung der FVIII-Mutationstypen auf die Population der 77 Bonner AHEAD-Patienten

In Bezug zu den verschiedenen Mutationstypen erfolgte dann die Korrelation mit der HWZ. Da es sich bei der HWZ um eine kategoriale Variable handelt, wurde ebenfalls wie bei der Blutgruppe die jeweils berechnete Erst-HWZ in der zugehörigen Alterskategorie

verwendet. Dabei zeigte sich grafisch, dass keiner der Mutationstypen mit einer besonders langen oder kurzen HWZ in Zusammenhang stand (siehe Abbildung 28). Es konnte auch anhand der Konfidenzintervalle des Mittelwertes der Erst-HWZ keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Mutationstypen nachgewiesen werden.

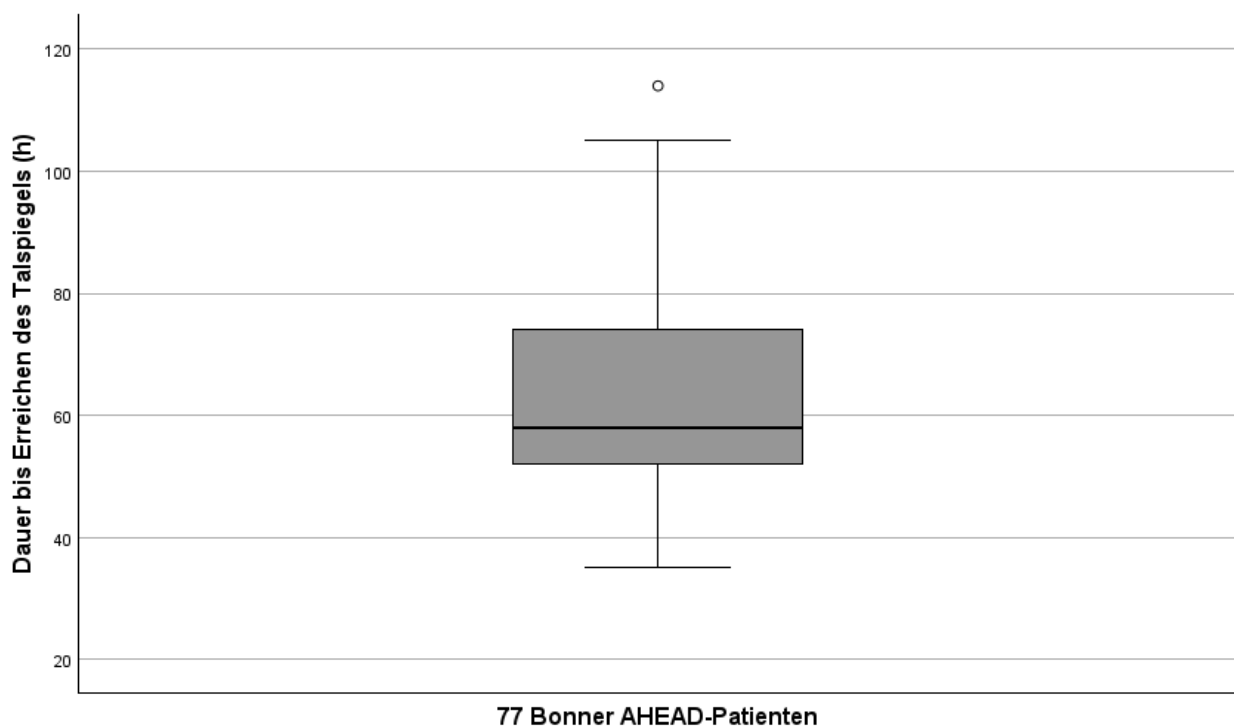


**Abb. 28:** Verteilung der individuellen HWZ in Bezug auf die verschiedenen FVIII-Mutationsformen der 77 Bonner AHEAD Patienten

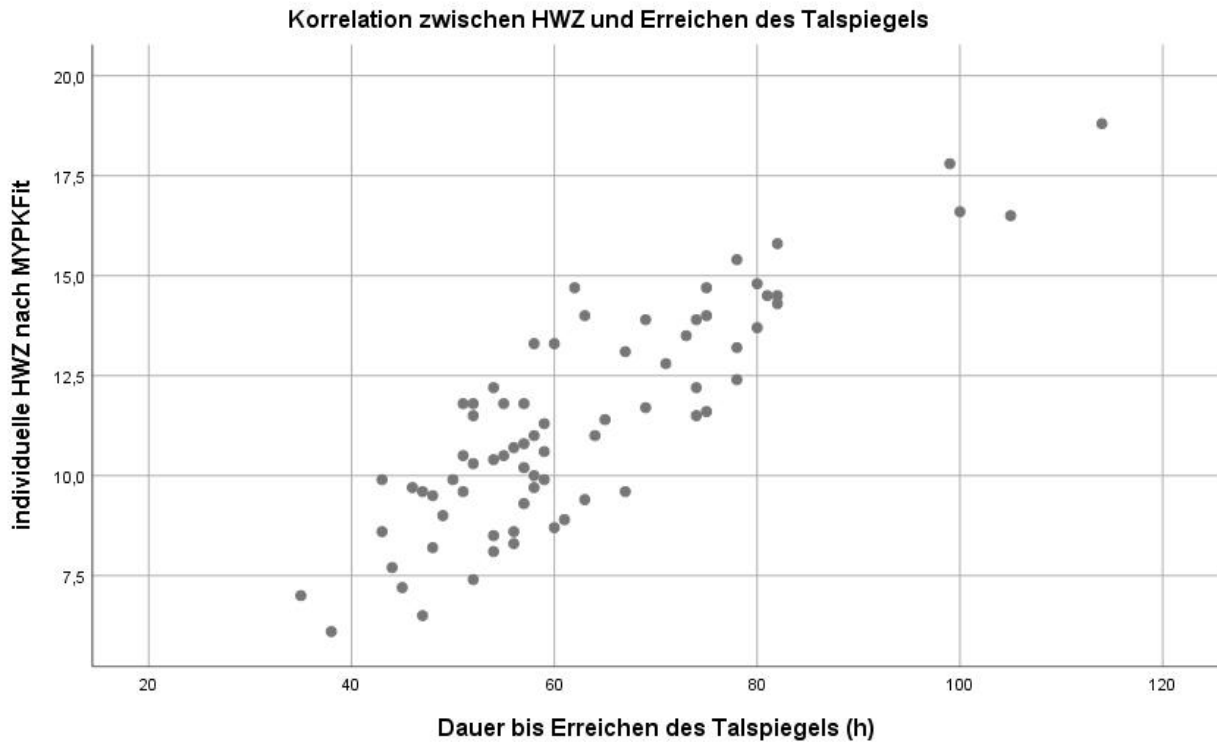
### 3.1.11 Abhängigkeit der Dauer bis zum Erreichen des Zieltalspiegels von der HWZ, dem Spritzschema, der Clearance und dem BMI

Die Dauer bis zum Erreichen des Zieltalspiegels ist sehr individuell und von vielen Faktoren abhängig. In unserem Patientenkollektiv liegt der Mittelwert aller Patienten bei 62,7 h, der Median wurde mit 58 h berechnet. Dies entspricht etwa dem erforderlichen Regime mit einem 2-tägigen Spritzschema, um eine Minderversorgung mit FVIII zu vermeiden, welches in der Realität meistens verfolgt wird. Dabei wird in dieser Abbildung nicht der jeweilige Talspiegel, der vorgegeben wurde, berücksichtigt. Das bedeutet z.B., dass aus höheren Zieltalspiegeln eine kürzere Dauer resultieren kann und umgekehrt. Die Standardabweichung und gleichfalls die Varianz sind vergleichsweise sehr hoch mit 15,4 und

237,4. Dies zeigt sich auch an der Höhe des Balkens in Abbildung 29. Die Werte für diese Variable reichen von nur 35 h bis zu 114 h. Das Minimum wurde für den Patienten, der bereits weiter oben mit einer Abweichung der Clearance auffällig geworden war, festgestellt. Diese liegt bei 0,06 im Alter von 6 - 7. Der Ausreißer wurde ebenfalls vorab besprochen. Er hat die niedrigste Clearance aller Patienten mit 0,017 dl/Std/kg und einem BMI von 37,9 kg/m<sup>2</sup>. Die HWZ liegt bei 18,8. Die Korrelation zwischen der Dauer und HWZ kann visuell bestätigt werden mittels Abbildung 30. Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen der individuellen HWZ und dem Erreichen des Talspiegels. Auch dabei handelt es sich jedoch bei beiden Variablen um berechnete Werte vom MyPKFit Programm, so dass auch da ein enger Zusammenhang vorbestimmt ist. Je höher die HWZ, desto länger ist die Dauer, bis der Talspiegel erreicht wird. Anhand beider Abbildungen lässt sich eine sinnvolle Tendenz für ein Substitutionsschema ablesen. Demnach wäre der größte Anteil der Patienten mit einem Spritzintervall von 2 - 3 Tagen gut abgedeckt.



**Abb. 29:** Verteilung der Stunden bis zum Erreichen des Talspiegels. Es zeigt sich eine hohe Spannweite von 79 Stunden mit einem Ausreißer, der den Zieltalspiegel erst nach 114 Stunden erreicht. Der Median liegt bei knapp 60 Stunden



**Abb. 30:** Es besteht eine positive Korrelation (Streuung) zwischen HWZ und Erreichen des FVIII-Talspiegels. Die Standardabweichung ist überall gleich stark ausgeprägt

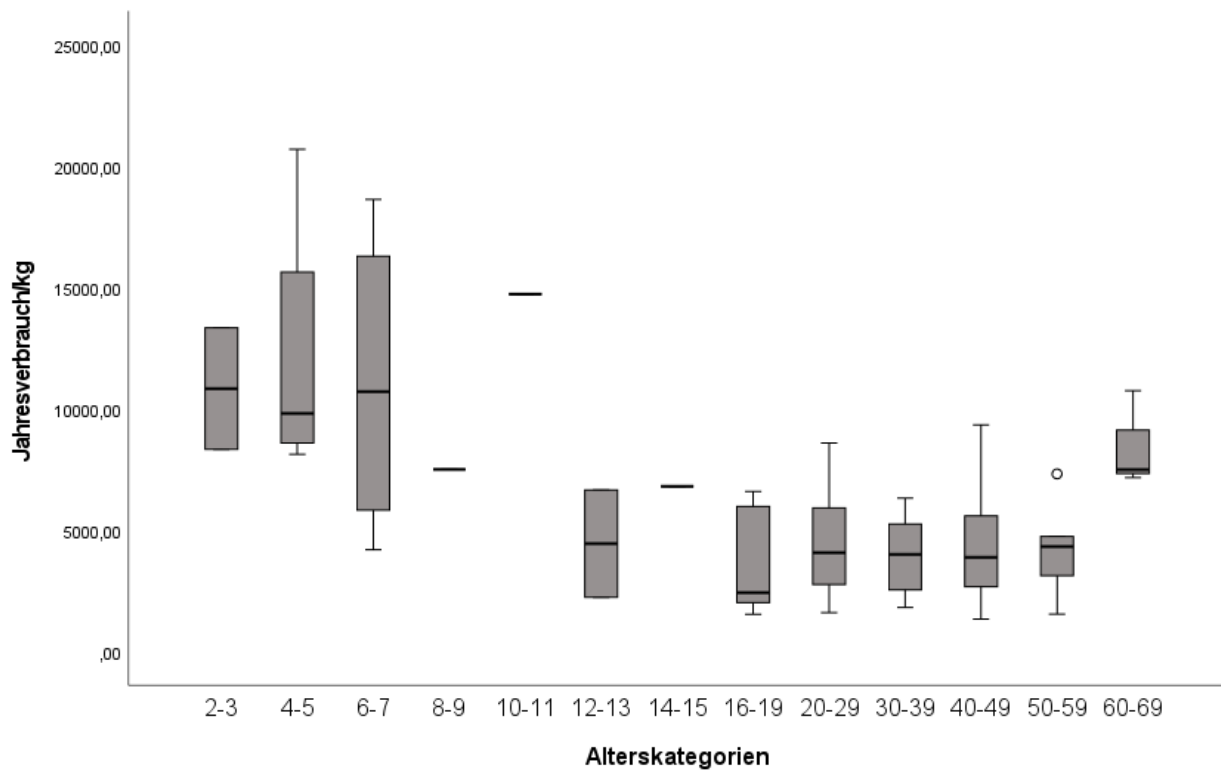
### 3.1.12 Untersuchung der Anzahl an Eingaben

Es wurde untersucht, wie viele Eingaben für die Patienten in ihren Alterskategorien verwendet wurden. Bei vier Patienten konnte aufgrund der Datenlage keine Berechnung durchgeführt werden. Bei 14 Patienten (7,1 %) wurde die HWZ-Bestimmung auf dem Boden von nur einer FVIII-Bestimmung durchgeführt und entspricht somit nicht den Anforderungen des MyPKFit Programms. Diese zwei Eingaben waren bei 13,1 % der Berechnungen erfüllt, dies entspricht einer absoluten Häufigkeit von 26 und ist damit auch am häufigsten der Fall. Bei insgesamt 90,9 % der Patienten wurden zwei oder mehr Messungen für die Berechnung der HWZ einer Alterskategorie herangezogen. Der Mittelwert lag bei 6,7 Eingaben ( $\pm 5,625$ ) pro HWZ. Das Maximum lag bei 31 Eingaben pro Berechnung.

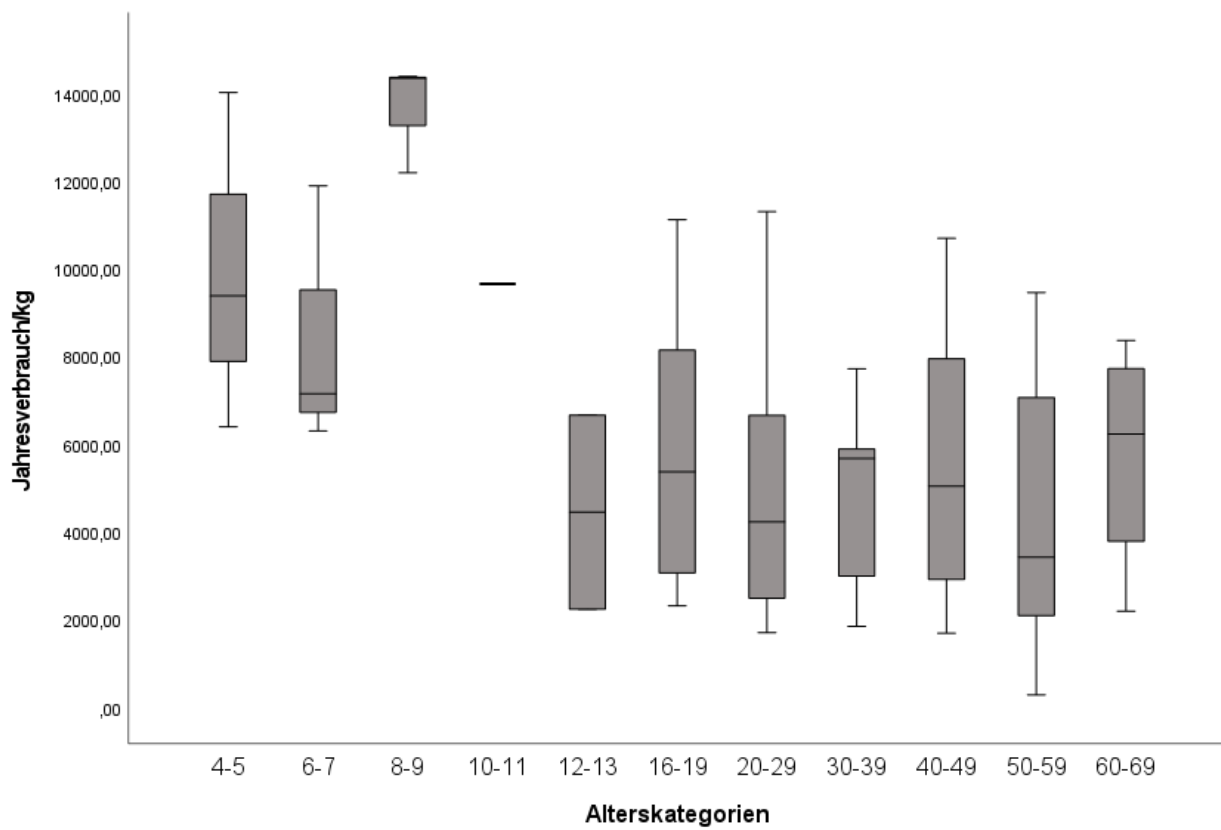


### 3.1.13 Betrachtung der Lagerausgänge der Jahre 2012, 2013 und 2014 und Korrelation mit der HWZ

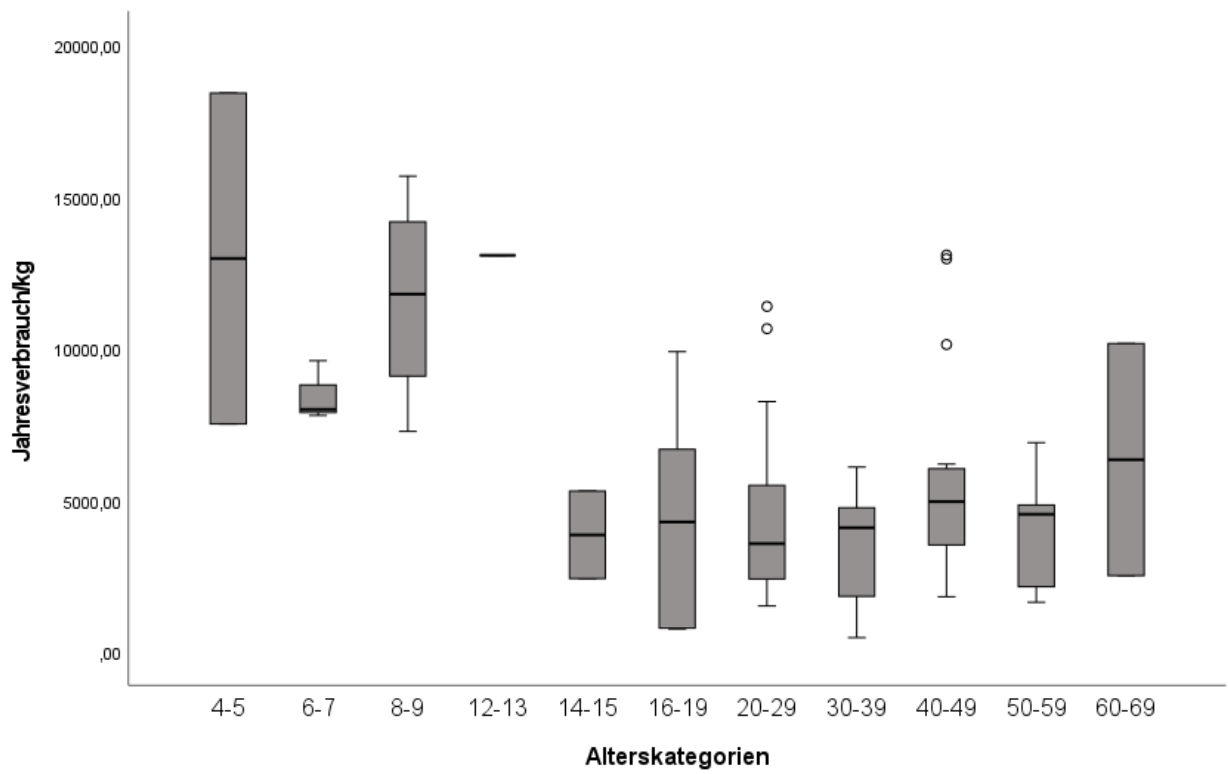
Zum Schluss wurden die ausgegebenen FVIII-Lagerbestände in den Jahren 2012, 2013 und 2014 für alle AHEAD Patienten untersucht. Dazu wurden die entsprechenden Verbrauchsmengen in den einzelnen Jahren der Alterskategorie zugeordnet, in der sich der Patient zu dem Zeitpunkt befand. Aufgrund der weit gefassten Alterskategorien besonders im Erwachsenenalter kann es dadurch zur Betrachtung von verschiedenen Lagerausgängen (z.B. in den Jahren 2013 und 2014) in derselben Alterskategorie (z.B. 20 - 29 Jahre) kommen. Diese Daten wurden auf das Patientengewicht gemittelt, sodass man einen Verbrauch/kg KG erhielt. Dieser wurde in den Alterskategorien untersucht. Dabei zeigte sich in allen drei Jahren ein deutlich erhöhter Verbrauch im Patientenalter 0 - 13 Jahre. Der Verbrauch bei den Erwachsenen war über die Jahre konstant (siehe Abbildungen 31 - 33). Dabei sticht das Jahr 2013 etwas durch insgesamt höhere Verbrauchsdaten bei einer höheren Spannweite der Daten hervor. Dafür wurden im Jahr 2014 mehr Daten als Ausreißer betrachtet, wodurch insgesamt der Eindruck eines geringeren Verbrauchs suggeriert wird. Der Median der > 14-jährigen lag etwa bei 5.000 IE pro Jahr und kg. Der Median der < 14-jährigen ungefähr doppelt so hoch (siehe Tabelle 8). Wie zu erwarten, liegt eine negative Korrelation zwischen der HWZ und dem FVIII-Jahresverbrauch pro kg KG beispielhaft für das Jahr 2012 vor (siehe Abbildung 34), da eine längere HWZ mit einer geringeren Substitutionsmenge und/oder Frequenz einhergeht, wodurch ein geringerer Jahresverbrauch resultiert. Es zeigt sich dort, ähnlich wie bei der Korrelation von HWZ und Körpergewicht (vgl. Abbildung 7), bei den Erwachsenen eine breite Streuung und ein eher linearer Verlauf des Jahresverbrauches in Bezug auf die HWZ bei den Kindern. Der Jahresverbrauch pro kg bleibt damit konstant bei unterschiedlichen HWZ bei den > 20-jährigen.



**Abb. 31:** Verteilung des gewichtsabhängigen FVIII-Verbrauchs im Jahres 2012 in Bezug auf das Patientenalter. Der Median liegt ab einem Alter von > 12 Jahren durchschnittlich bei 5.000 IE/kg/Jahr, in der Kindheit deutlich höher



**Abb. 32:** Verteilung des gewichtsabhängigen FVIII-Verbrauchs im Jahre 2013 in Bezug auf das Patientenalter

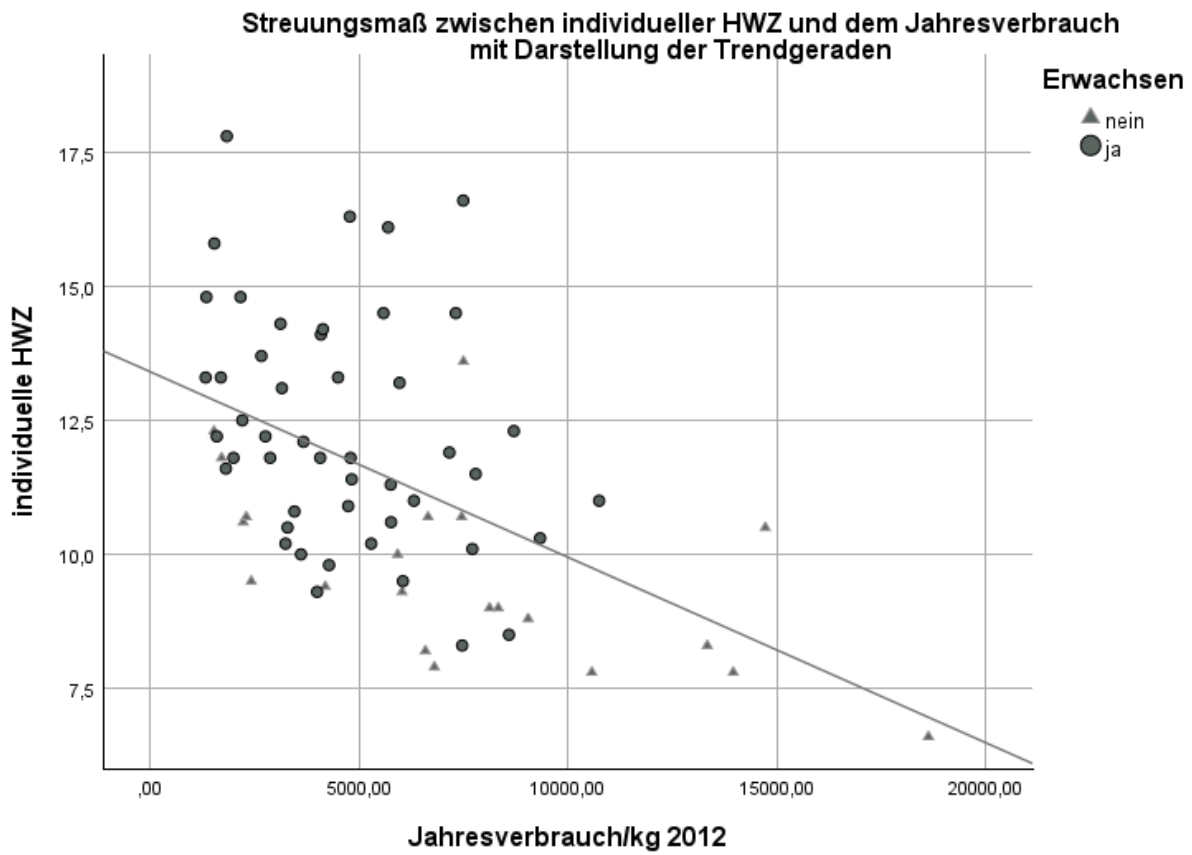


**Abb. 33:** Verteilung des gewichtsabhängigen FVIII-Verbrauchs im Jahres 2014 in Bezug auf das Patientenalter

**Tab. 8:** Jeweiliger Median und IQR für den FVIII-Jahresverbrauch/kg in Bezug auf das Patientenalter in den Jahren 2012 - 2014

<b>Alterskategorien</b>	<b>Statistische Nenngrößen</b>	<b>Jahr 2012</b>	<b>Jahr 2013</b>	<b>Jahr 2014</b>
2 - 3	Median	10833	.	.
	IQR	.	.	.
4 - 5	Median	9810	9375	12953
	IQR	9804	.	.
6 - 7	Median	10706	7143	7983
	IQR	12445	.	.
8 - 9	Median	.	14333	11777
	IQR	.	.	6746
10 - 11	Median	.	.	.
	IQR	.	.	.
12 - 13	Median	4443	4443	.
	IQR	.	.	.
14 - 15	Median	.	.	3844
	IQR	.	.	.
16 - 19	Median	2426	5364	4269
	IQR	4318	6091	6711
20 - 29	Median	4074	4219	3553
	IQR	3289	4586	3313
30 - 39	Median	4000	5667	4080
	IQR	3860	3325	3594
40 - 49	Median	3882	5033	4938
	IQR	3132	5517	3243
50 - 59	Median	4319	3417	4526
	IQR	2658	6235	3336
60 - 69	Median	7495	6222	6325
	IQR	.	5052	.

a. Jahresverbrauch in IE/kg KG



**Abb. 34:** Dargestellt ist die Korrelation zwischen der HWZ und dem FVIII-Jahresverbrauch pro kg KG im Jahr 2012 bei Erwachsenen und Kindern. Die Trendgerade fällt mit abnehmender HWZ und zunehmendem Verbrauch

### 3.1.14 Korrelation der Blutungsraten mit der FVIII-Aktivität, HWZ, Alter und VWF:Ag-Spiegel

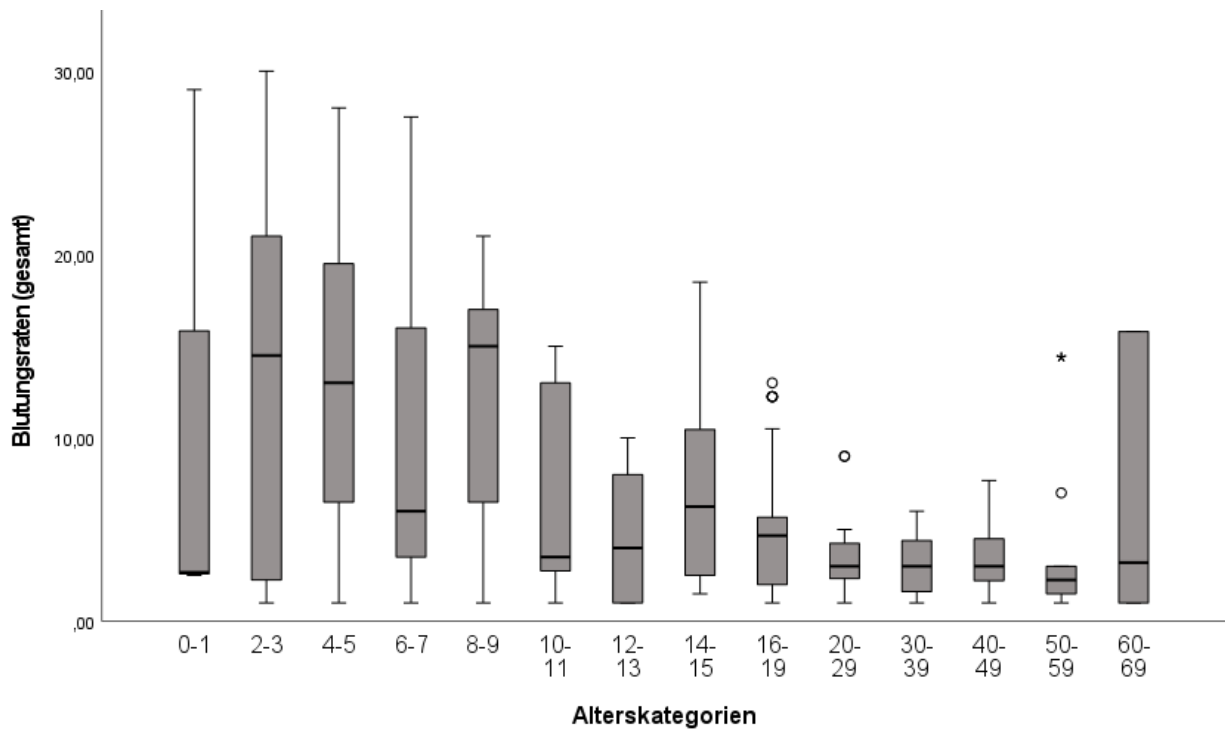
Die Blutungen der Patienten im Bonner Institut werden in dem Ahead Adhoc Bleeding Center sehr genau dokumentiert und nach Art und Ort, sowie Schweregrad der Blutung aufgeschlüsselt. Auch kleinere Eingriffe wie Zahnextraktionen werden aufgeführt, Operationen werden nicht festgehalten. Die Blutungen wurden zudem mit dem Datum des Auftretens versehen, sodass sich eine exakte Blutungsrate für jedes Jahr berechnen ließ. Diese wurden in Anlehnung an die betrachteten Alterskategorien der Patienten für jede der Untergruppen (Gesamt-, spontan, traumatisch, Gelenk- und nicht-Gelenkblutungen) zu gemittelten Blutungsraten zusammengefasst. Die so gewonnenen Werte wurden nun mit verschiedenen Variablen aus unserem Datensatz korreliert. Zuerst wurde der Bezug

zum Alter untersucht. In jeder Kategorie fand sich eine negative Korrelation zwischen Blutungsraten und Alter. D.h. sowohl spontane, traumatische, als auch Gelenk- und nicht-Gelenkblutungen nahmen mit dem Alter ab. Dies wird exemplarisch für die Gesamtblutungen in Abb. 35 gezeigt. Besonders ausgeprägt ist dieser Effekt für die traumatischen Blutungen, wie in Abb. 36 dargestellt. Die Spannweite traumatischer Blutungen ist in der Kindheit deutlich größer. Mit zunehmendem Alter nimmt das Aktivitätslevel ab, bei Hämophilen kommt noch ein zunehmendes Krankheitsverständnis dazu, was zu einer angepassten Lebensweise führt. Die Anzahl der jährlichen Gelenkblutungen ist im Vergleich dazu konstant über die verschiedenen Alterskategorien (Abb. 37). Dies lässt Rückschlüsse auf die Wirksamkeit der Prophylaxe zu, die Patienten sind entsprechend ihrem Alter gut eingestellt. Nur die Patienten in den Alterskategorien 4 - 5 und 8 - 9 stechen durch einen höheren Median von  $> 5$  Blutungen pro Jahr hervor.

Als nächstes wurde der Zusammenhang zwischen den jährlichen Blutungsraten und der gemessenen FVIII-Aktivität untersucht. Diese Werte wurden unterteilt gemäß ihrem Zeitintervall nach erfolgter Injektion. Nach 12 Stunden wurden die höchsten Werte gemessen, mit Zunahme des Zeitintervalls nimmt die FVIII-Aktivität ab und damit die Rate an Blutungen zu (Abb. 38). Die negative Korrelation wird auch durch den Spearman's rho von  $-0,082$  bestätigt (Tab. 9). In Abb. 39 wurden die spontanen Blutungsraten im Hinblick auf die gemessene FVIII-Aktivität noch einmal gesondert betrachtet, sowie nach dem Alter unterteilt (Erwachsene zu Kindern). Dabei zeigt sich eine konstante Blutungsrate bei Erwachsenen trotz unterschiedlicher FVIII-Aktivitäten. Es gibt deutlich weniger Blutungsrate  $> 2$  und noch weniger  $> 4$ . Bei den Kindern werden bis zu 10 Blutungen pro Jahr beschrieben bei konstanter FVIII-Aktivität zwischen 0 - 20. Dafür zeigt sich dann in Abb. 40 ein deutlich häufigeres Auftreten von traumatischen Blutungen bei kindlichen Patienten trotz gleichem FVIII-Aktivitätslevel.

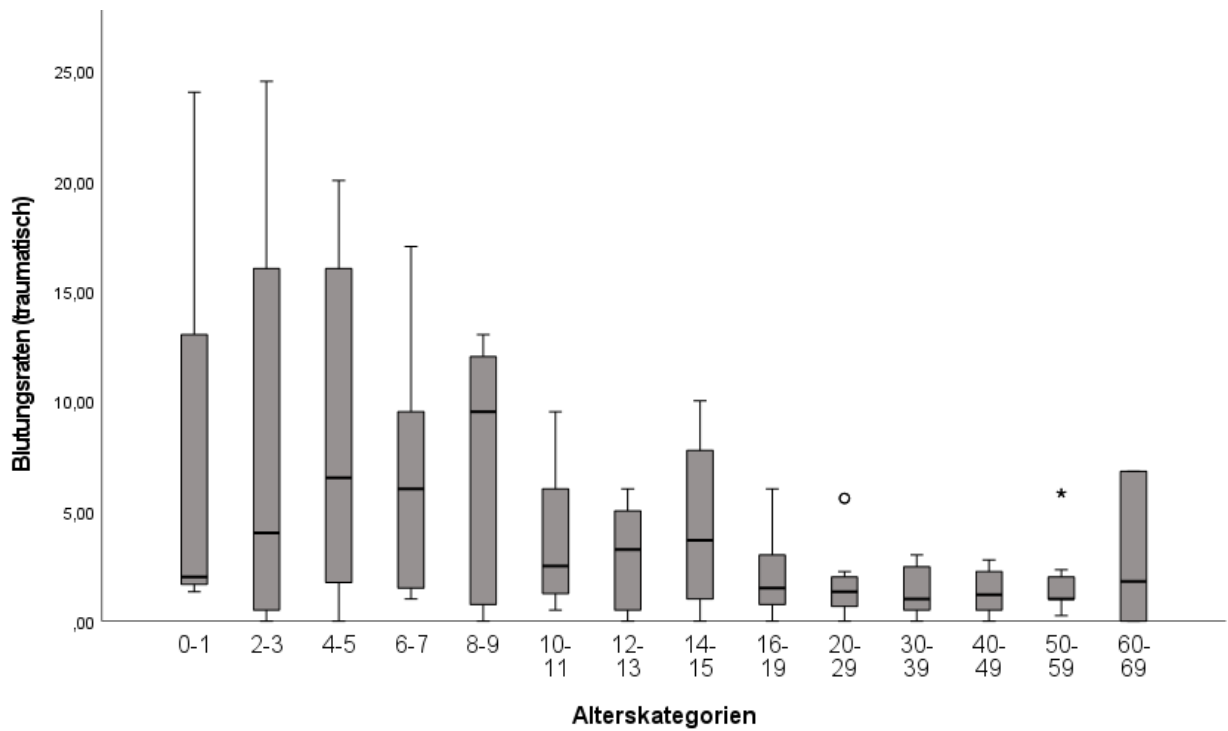
Bei Patienten mit einer längeren HWZ des FVIII treten weniger Blutungen (traumatisch und spontan) auf, die Patienten sind besser geschützt (Abb. 41). Die isolierte Betrachtung der spontan auftretenden Blutungen zeigt jedoch keine signifikante Korrelation zu der HWZ, wie man Abb. 42 entnehmen kann. In der statistischen Auswertung zeigte sich, dass 67,5 % der untersuchten Patienten eine jährliche Blutungsrate an spontanen Blutungen von  $\leq 1$  hatte und somit gut vor Blutungen geschützt waren. Das Vorhandensein von

vWF in Bezug auf die Blutungsraten zeigt, dass sowohl die spontanen als auch die Gelenkblutungen mit steigendem vWF:Ag-Spiegel abnehmen (Abb. 43 und 44).

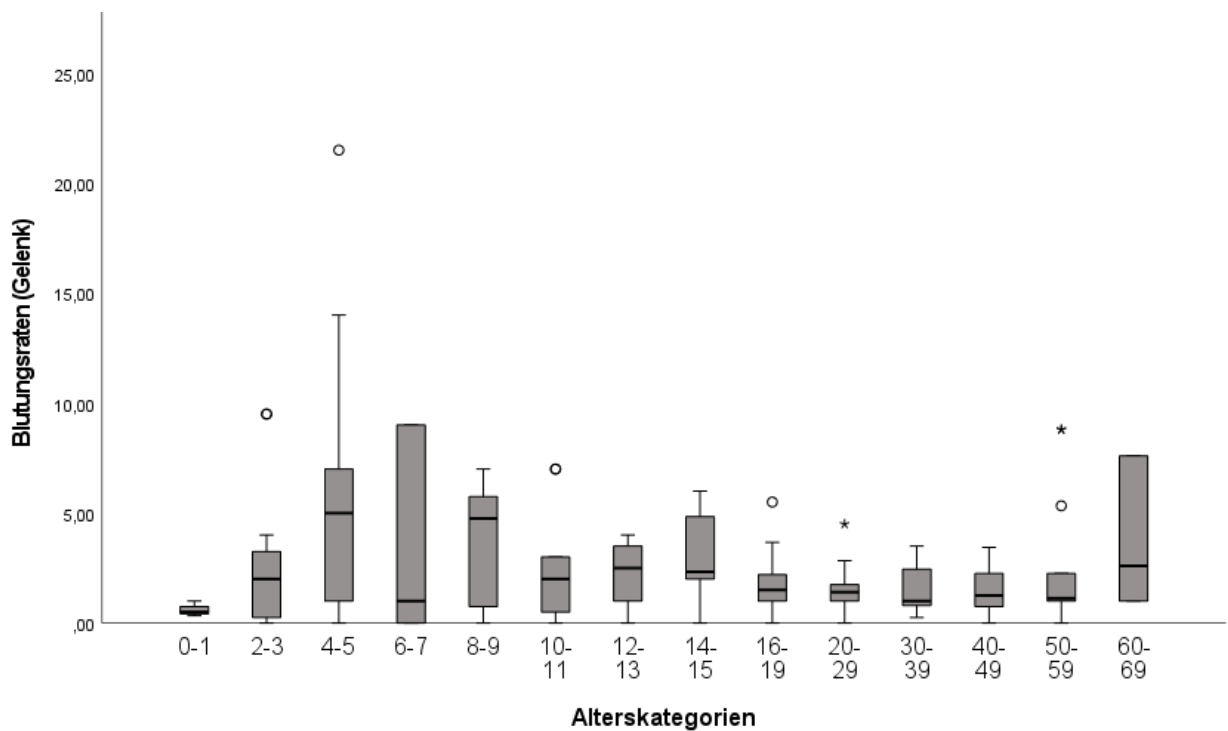


**Abb. 35:** Der Interquartilsabstand und der Median der jährlichen Gesamt-Blutungsraten nehmen mit steigendem Alter ab

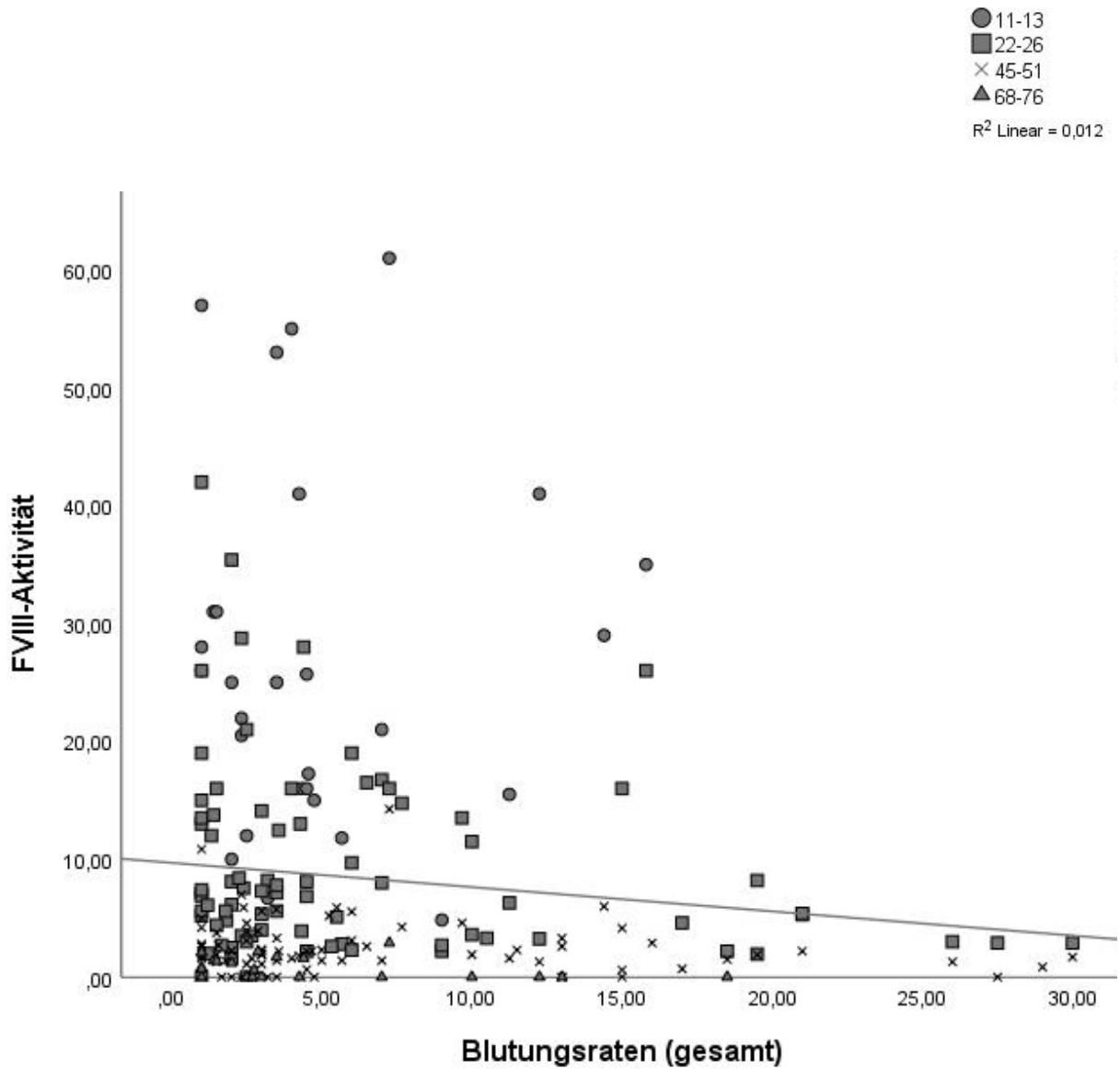




**Abb. 36:** Auch die Streuung und Anzahl (Median) traumatischer Blutungen pro Jahr sinken mit dem Alter



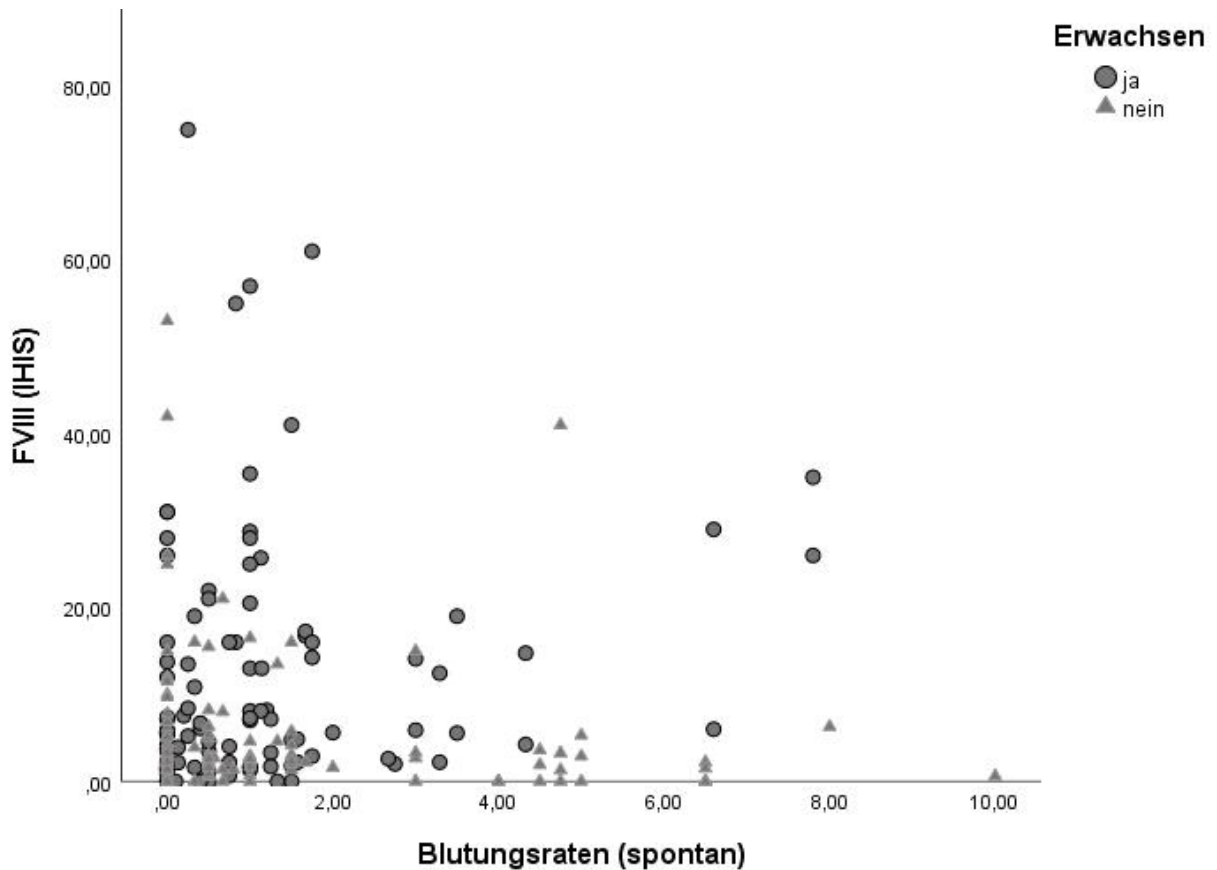
**Abb. 37:** Die jährlichen Gelenkblutungen sind über die Alterskategorien gleichmäßiger verteilt



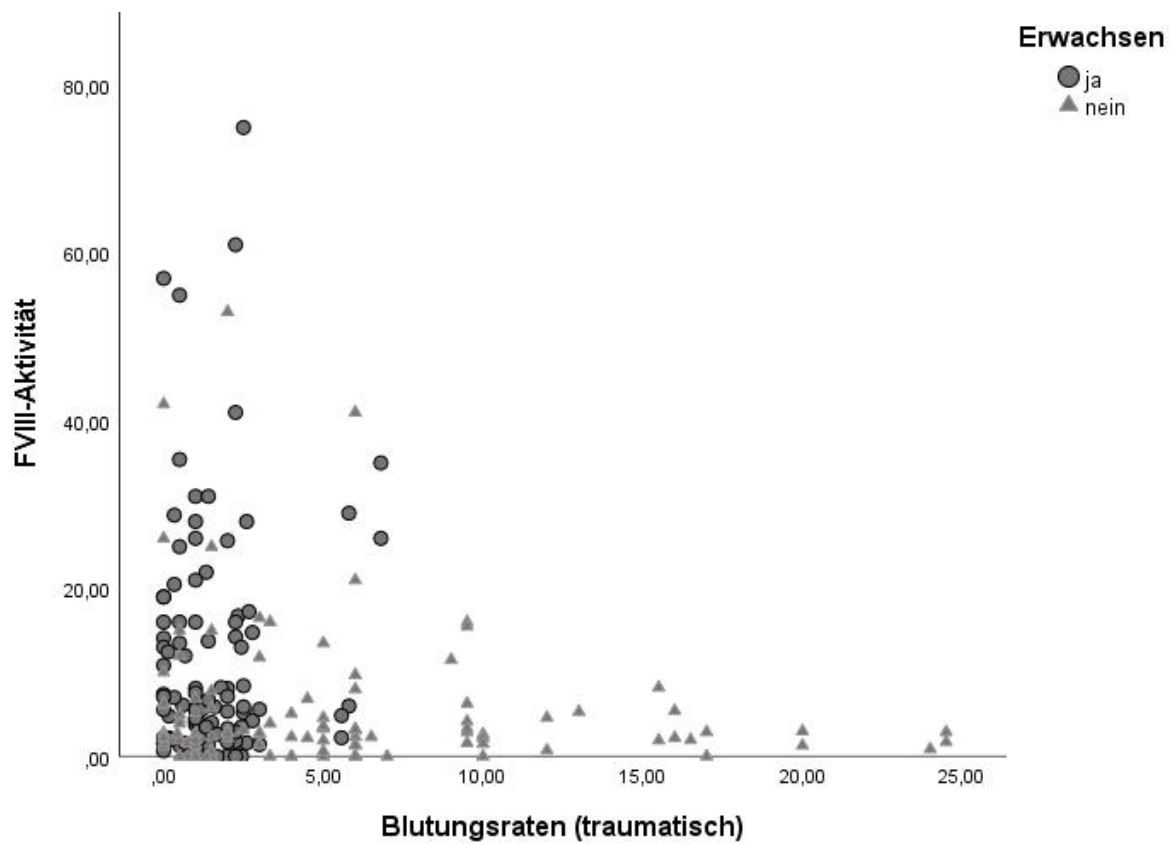
**Abb. 38:** Die FVIII-Aktivitäten korreliert mit der Anzahl der gesamten Blutungen, wie man an der fallenden Trendgeraden erkennt. Die Korrelations-Punkte sind entsprechend der Abnahmezeitpunkte nach ca. 12, 24, 48 und 72 h unterteilt

**Tab. 9:** Die Korrelation zwischen der FVIII-Aktivität und der gesamten, jährlichen Blutungsrate ist negativ

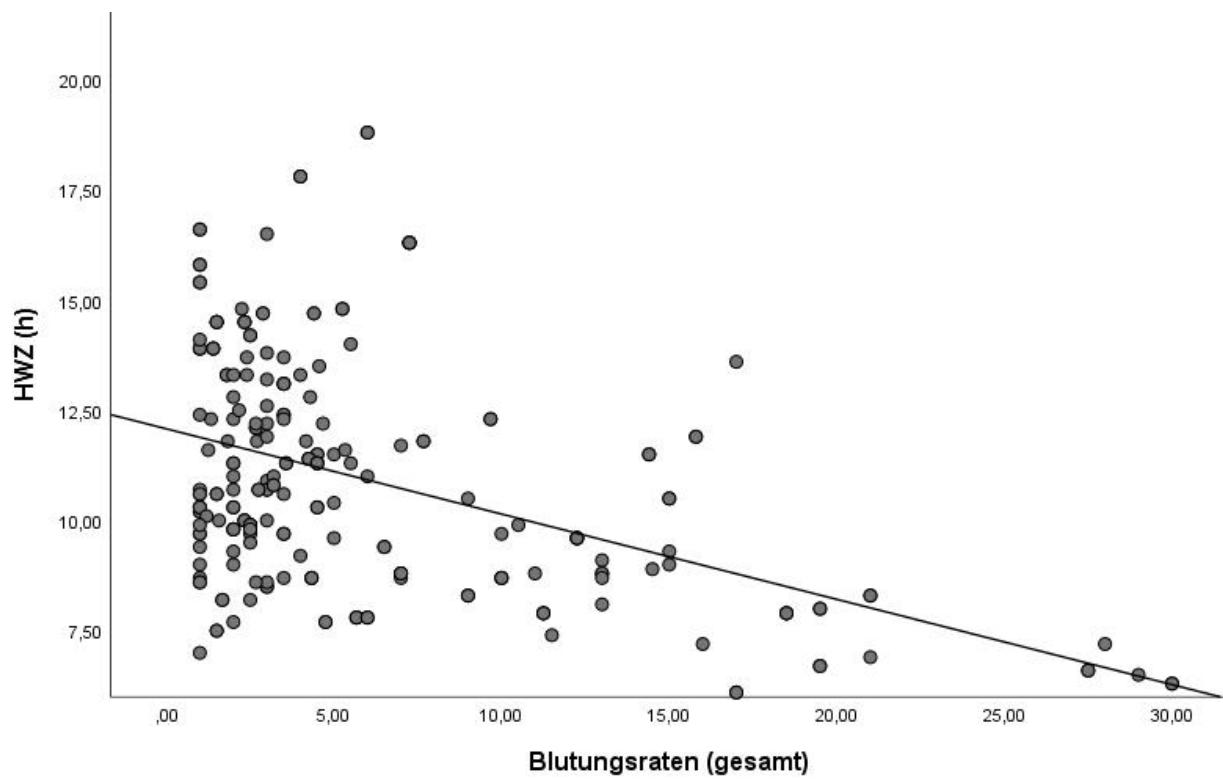
		FVIII (IHIS)	Blutungsrate (gesamt)
<b>Spearman-Rho</b>	<b>FVIII (IHIS)</b>	Korrelationskoeffizient	1,000
		Sig. (2-seitig)	0,231
		N	274
	<b>Blutungsrate (gesamt)</b>	Korrelationskoeffizient	-0,082
		Sig. (2-seitig)	0,231
		N	228



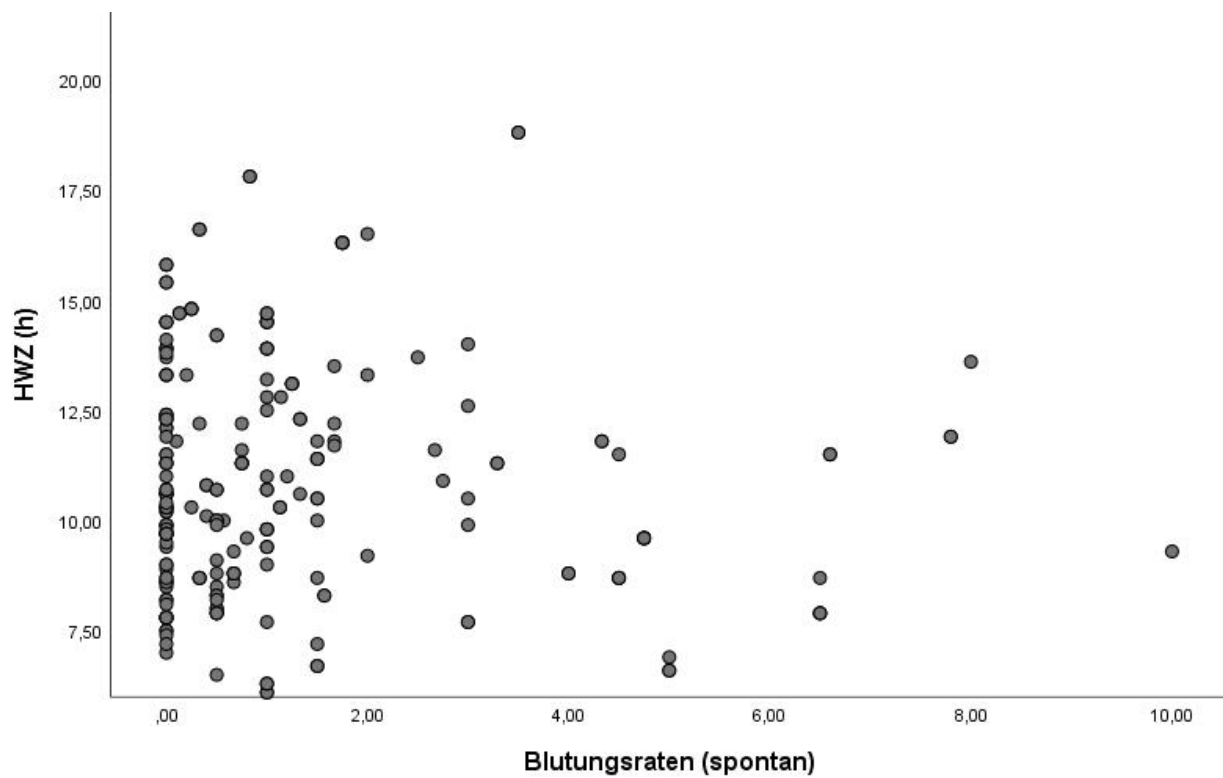
**Abb. 39:** Die spontanen, jährlichen Blutungsraten wurden gegen die vorhandene FVIII-Aktivität aufgetragen und die Werte unterteilt nach Kindern und Erwachsenen (> 20 Jahre)



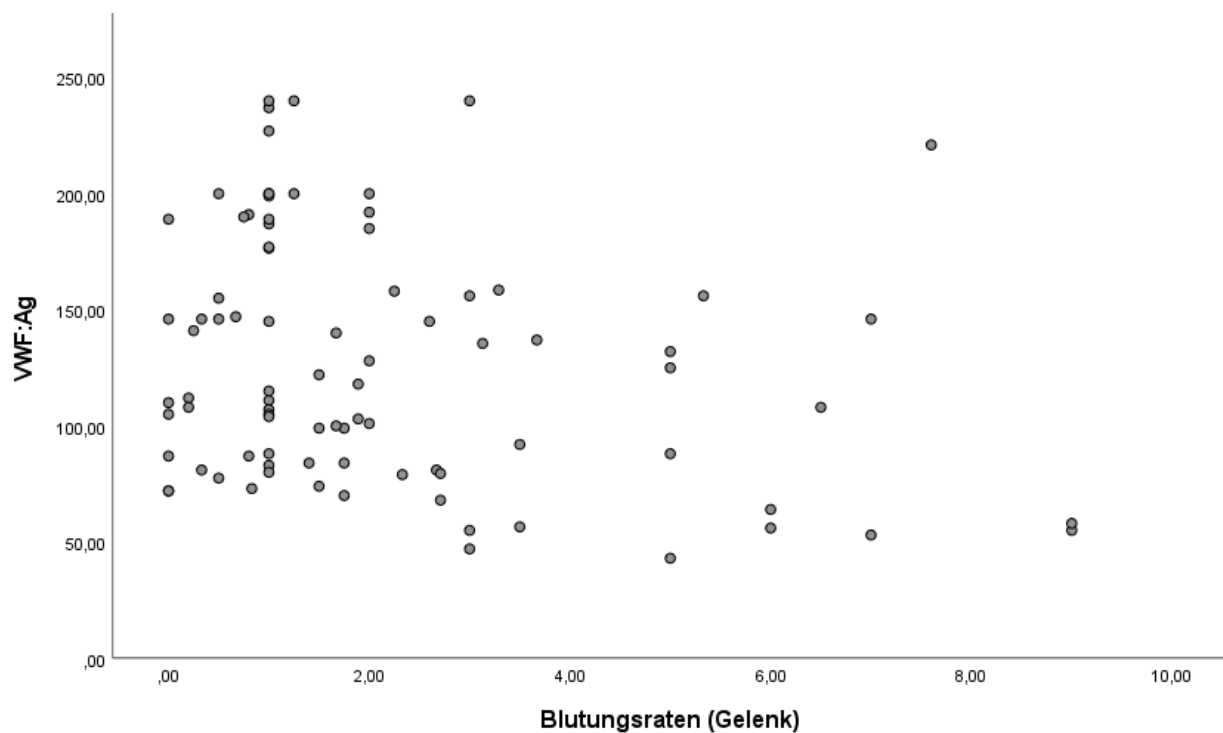
**Abb. 40:** Auch die traumatisch aufgetretenen Blutungen scheinen mit der FVIII-Aktivität zu korrelieren. Es wurde erneut zwischen Erwachsenen und Kindern unterschieden



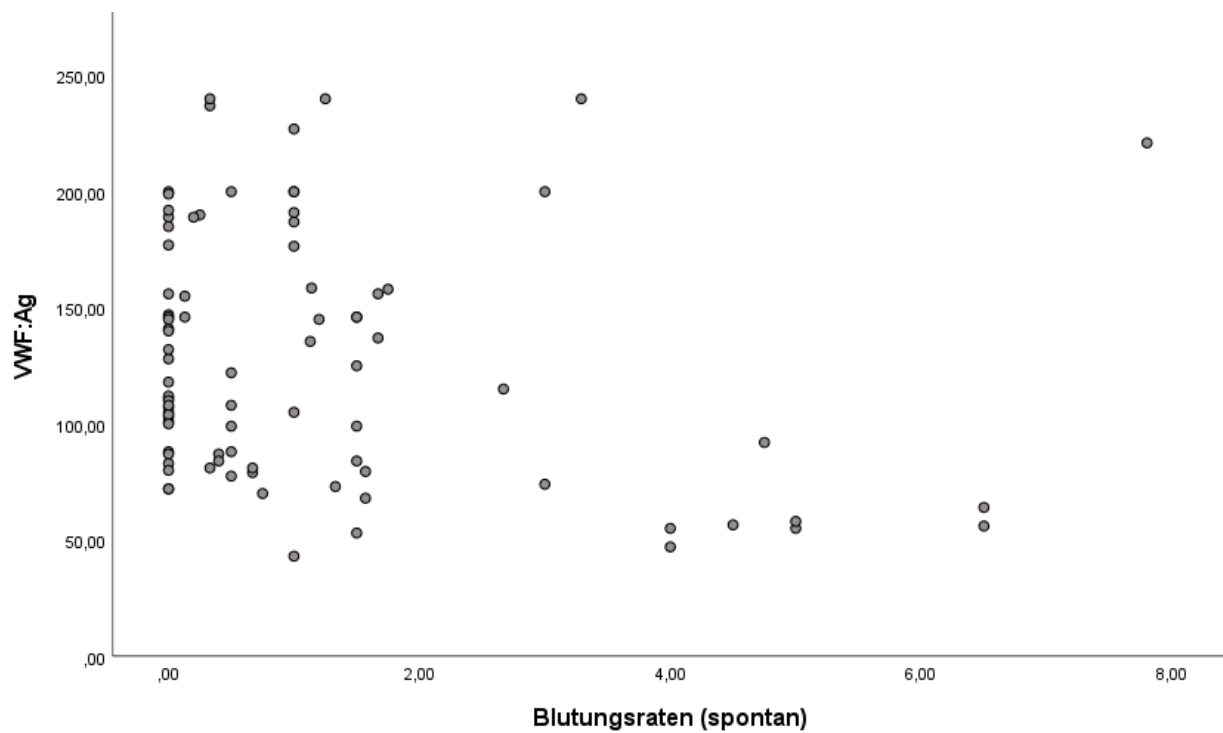
**Abb. 41:** Eine längere HWZ führt zu einer geringeren, jährlichen Blutungsrate. Die Trendgerade fällt entsprechend



**Abb. 42:** Spontane Blutungen korrelieren kaum mit der HWZ. Es werden vermehrt jährliche Blutungsraten von 0 - 2 bei einer HWZ zwischen 7,5 und 17,5 h beobachtet



**Abb. 43:** Die Menge des vorhandenen VWF:Ag korreliert mit weniger Gelenkblutungen



**Abb. 44:** Die Anwesenheit von VWF:Ag korreliert außerdem mit geringeren, spontanen Blutungsraten von < 2/Jahr

**Tab. 10:** Mit Hilfe des Ahead Adhoc Bleeding Center wurde eine Übersicht über die unterschiedlichen, jährlichen Blutungsraten altersübergreifend erstellt

Blutungsarten	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Std.-Abweichung	Varianz
Gesamt	228	1,00	30,00	6,28	3,50	6,50	42,25
spontan	228	0,00	10,00	1,25	0,50	1,81	3,28
traumatisch	228	0,00	24,50	3,44	1,60	4,70	22,13
Gelenk	228	0,00	21,50	2,36	1,50	2,70	7,29
Nicht Gelenk	228	0,00	28,00	3,87	2,00	4,67	21,80

**Tab. 11:** Gezeigt werden die statistischen Werte, die für die Baseline-Daten der Patienten über den stetigen Variablen erhoben wurden

	<b>N</b>	<b>Mittelwert</b>	<b>Median</b>	<b>Std.-Abweichung</b>	<b>Varianz</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maximum</b>
individuelle HWZ nach MyPKFit (h)	73	11,38	11	2,73	7,44	6,10	18,80
Körpergröße (cm)	73	158,96	175,00	31,71	1.005,57	83,30	195,00
Körpergewicht (kg)	74	59,37	68	28,35	803,52	10,80	120,00
BMI (kg/m <sup>2</sup> ) bei > 20 Jahren	38	24,75	23,35	4,02	16,14	20,00	37,90
Clearance (dl/Std/kg)	73	0,04		0,01	0,00	0,02	0,07
Dauer bis Erreichen des Talspiegels (h)	73	62,67	58	15,41	237,36	35,00	114,00
Dosierung (IE/kg KG)	73	29,48	26	11,25	126,53	15,80	76,30

### 3.2 Modellberechnung

Um ein gemischt-lineares Modell für die Berechnung der HWZ aufzustellen, musste zunächst überprüft werden, welche Variablen im univariaten Modell signifikant sind.

Für stetige Variablen wurde das Gewicht, die Größe, die Dauer bis zum Erreichen des Talspiegels, die Dosierung in IE/kg und die Clearance untersucht. Alle Größen zeigten sich signifikant. Als kategoriale Variablen wurden die Blutgruppe, der Mutationstyp, das Dosierintervall, das Volumen im Steady State und der Zieltalspiegel festgelegt. Die Blutgruppe hatte eine Signifikanz von 0,069 und wurde damit ausgeschlossen. Es zeigt sich ein negativer Trend für den Einfluss der Blutgruppe. Die Schätzung der Regressionskoeffizienten, die für die Blutgruppe A  $-0,62 (\pm 1,6536)$  und für die Blutgruppe B  $-2,16 (\pm 1,8087)$  und 0  $-2,10 (\pm 1,6920)$  betrug, scheint besonders für die Blutgruppen B und 0 einen negativen Einfluss auf die HWZ zu haben. Die Mutationstypen waren ebenfalls nicht signifikant mit einem p von 0,294 und wurden daher für die folgenden Berechnungen ausgeschlossen. Auch diese haben durchweg einen negativen Schätzwert für die HWZ.

Anhand der neun signifikanten Variablen wurde nun ein „Vollmodell“ aufgestellt. Dies soll nicht-signifikante Variablen in diesem Modell detektieren. Durch eine Rückwärtsselektion wurden nacheinander jeweils die Variable mit dem höchsten, nicht-signifikanten p-Wert



aus dem Modell entfernt. Dies betraf die Körpergröße und die Alterskategorien. So erhielt man schließlich das „Endmodell“, in dem alle Variablen eine Signifikanz von  $\leq 0,0001$  haben. Bei diesen sieben Variablen handelt es sich um die Clearance, die Dauer bis zum Erreichen des Talspiegels, das Gewicht, die Dosierung pro kg, das Volumen im Steady State, das Dosierintervall und den Zieltalspiegel. Anhand dieser Variablen lässt sich annähernd die HWZ berechnen. Diese Schätzungen der Regressionskoeffizienten sind in Tabelle 12 aufgeführt. Darin zeigt sich eine positive Korrelation des Gewichtes mit der Länge der HWZ. Dies entspricht der allgemeinen Empfehlung, die Dosis mittels des Körpergewichtes des Patienten zu ermitteln. Pro kg werden 20 - 30 I.E. empfohlen, in unserem Modell nimmt die HWZ pro kg Gewicht um den Faktor 0,0126 ( $\pm 0,0022$ ) zu. Sehr ähnlich dazu ist der Schätzwert für die Dauer bis zum Erreichen des Zieltalspiegels (0,0134  $\pm$  0,0039). Der globale p-Wert für diese Kategorie beträgt  $\leq 0,0001$  und ist damit signifikant, als Referenzwert wurde der Talspiegel von 5 % gewählt. Die positive Korrelation erscheint plausibel: es bedeutet, dass die HWZ länger ist, wenn der FVIII-Spiegel langsamer sinkt. Diese zeigte sich bereits im deskriptiven Teil der Arbeit und ist in Abbildung 18 veranschaulicht. Die Dosierung für Advate® korreliert negativ mit der HWZ (-0,030  $\pm$  0,0071). Je länger die HWZ ist, desto weniger FVIII muss substituiert werden. Ein sehr eindeutiger, negativer Schätzwert für den Regressionskoeffizienten wird für die Clearance angegeben. Mit -90,2783 ( $\pm 21,2365$ ) hat diese Variable den stärksten Einfluss auf den Outcome. Dies bestätigt die Beobachtungen zur Clearance in unserem Kollektiv und ist in Abbildung 12 dargestellt. Die Dosierungsintervalle korrelieren negativ mit der HWZ. Als Referenz wurde das 72-h-Intervall gewählt. Im Vergleich dazu ist die HWZ bei den Patienten, für die 48-h-Intervall gewählt wurde, mit dem Faktor -3,3938 ( $\pm 0,4332$ ) zu verrechnen. Der Faktor für die Patienten mit einem täglichen Spritzschema ist dagegen fast doppelt so hoch mit einer Schätzung von -6,4909 ( $\pm 0,8941$ ). In der Realität bedeutet das, dass Patienten mit einer kürzeren HWZ in kürzeren Intervallen substituieren müssen, was der Praxis entspricht. Genauso verhält es sich mit dem Zieltalspiegel, der mit der Dauer unmittelbar zusammenhängt. Je länger die HWZ, desto tiefer wird bei entsprechendem Spritzintervall der Talspiegel vorgegeben. Das Volumen im Steady State hat einen leichten, negativen Effekt auf die HWZ. Die unterschiedlichen Volumina scheinen dagegen einen ähnlichen Einfluss auf die HWZ zu haben, wie der Tabelle 12 zu entnehmen ist.

**Tab. 12:** Schätzwerte der Regressionskoeffizienten aller relevanten Variablen für das Outcome „HWZ“

Parameter	Schätzung	Std.-Fehler	Konfidenzintervall 95 %		P-Wert
			Untergrenze	Obergrenze	
<b>Gewicht</b>	0,0126	0,0022	0,0083	0,0170	< 0,0001
<b>Dauer</b>	0,0134	0,0039	0,0056	0,0211	< 0.0008
<b>Dosierung</b>	-0,0303	0,0071	-0,0443	-0,0163	< 0.0001
<b>Clearance</b>	-90,2783	21,2365	-132,1920	-48,3646	< 0.0001
<b>Dosierintervall:</b>					
24 h	-6,4909	0,8941	-8,2553	-4,7265	< 0.0001
48 h	-3,3938	0,4332	-4,2487	-2,5389	
72 h	Referenz		.	.	
<b>Volumen im Steady State:</b>					
0,4 dl/kg	-1,1788	0,3866	-1,9418	-0,4159	< 0.0001
0,5 dl/kg	-1,7268	0,2503	-2,2208	-1,2328	
0,6 dl/kg	-1,2941	0,2432	-1,7741	-0,8141	
0,7 dl/kg	Referenz		.	.	
<b>Zieltalspiegel:</b>					
1 %	-3,5478	0,4195	-4,3757	-2,7200	< 0.0001
2 %	-2,7143	0,2743	-3,2557	-2,1729	
3 %	-1,6414	0,2037	-2,0434	-1,2394	
4 %	-0,4921	0,1846	-0,8565	-0,1277	
5 %	Referenz		.	.	

### 3.3 Patientenbeispiele

Exemplarisch werden fünf Patienten aus dem Patientenkollektiv untersucht, die Ergebnisse des MyPKFit mit dem Patiententagebuch verglichen und auf Blutungsereignisse untersucht. Alle diese Patienten haben eine schwere Hämophilie A und keine Hemmkörper in der Anamnese.

#### 3.3.1 Patient A

wurde am 04.03.2011 in die AHEAD-Studie eingeschlossen, Advate® wird laut der IHIS-Datenbank seit dem 28.10.2005 substituiert, zuvor wurde der Patient kurzzeitig mit dem Präparat KOGB® und davor FANH® behandelt. Der Patient hat die Blutgruppe 0 und der Mutationstyp ist der einer Missense-Mutation. Er wurde in der Alterskategorie 0 - 10 Jahren untersucht. Während dieser Zeit stieg das Gewicht von anfänglich 6,5 kg auf 35 kg an und die Größe stieg von 63 auf 142 cm. Die Dosis an Advate® betrug nach der Geburt

750 I.E., wurde dann in einem Alter von 7 Monaten und einem stabilen Gewicht von 10 kg auf 1000 I.E. umgestellt. Ab einem Gewicht von 13 kg und 96 cm Körpergröße ab Juni 2006 wurde dann auf 1500 bis 2000 I.E. umgestellt. Anhand der Tagebücher erkennt man ein anfänglich 3-tägiges Spritz-Intervall, welches zwischen Oktober und Dezember des Jahres 2005 auf ein 2-tägiges Intervall umgestellt wurde. Ab Oktober 2009 wurden dann regelhaft 2000 I.E. substituiert. Der Patient wog zu dem Zeitpunkt 22 kg und war 114 cm groß.

Es kam in dem beobachteten Zeitraum regelmäßig zu Blutungen. Diese waren an einer deutlich gesteigerten Spritzfrequenz (12 - 24 Stunden) und FVIII-Menge (bis 3000 I.E.) zu erkennen. Im Mai 2005 kam es zu einer traumatischen Blutung, es wurden 750 I.E. FANH<sup>®</sup> gespritzt. Die FVIII-Aktivität-Abnahme nach 15 Stunden lag bei 14 %. Die uns bekannten VWF:Ag-Spiegel zu anderen Zeitpunkten abgenommen lagen bei ca. 50 und damit im unteren Normalbereich. Der Patient war im Monat zuvor im Alter von 9 Monaten aufgrund von vermehrten, subkutanen Blutungen auf eine regelmäßige Prophylaxe von 750 I.E. zweimal wöchentlich umgestellt worden. In der Blutungsliste des Instituts wurden im Jahr 2005 insgesamt 17 Blutungen dokumentiert, davon 15 traumatischer Genese, die nicht in Gelenken auftraten und zwei Gelenkblutungen. Die Substitution wurde daher langsam auf Advate<sup>®</sup> und 1000 I.E. alle zwei Tage umgestellt, damit der Patient auch am Wochenende gut geschützt ist. Laborchemisch ist dies ebenfalls gerechtfertigt, da sich nach 48 Stunden nur noch Aktivitätslevel zwischen 1 - 2 % zeigte. Laut der Dokumentation trat im Jahr 2006 nur eine Blutung sei spontan auf, wird aber nicht genauer spezifiziert, Gelenkblutungen traten keine auf. Da der Patient Mitte/Ende des Jahres 2006 unter den 1000 I.E. eine 24-Stunden-Recovery von nur 2,6 präsentierte, wurde erneut auf 1500 I.E. erhöht. Anfang Oktober 2007 kam es dann zu der ersten, im Tagebuch dokumentierten, spontanen Gelenkblutung im linken Knie. Die Blutentnahme im Verlauf zeigte erneut eine 26-Stunden-Recovery von 1,3 %. Der zugehörige Talspiegel zum Zeitpunkt der Blutung lässt sich retrospektiv nicht mehr ermitteln. Nach erfolgreicher Blutungskontrolle wurde die Dosierung bei einer 48-Stunden-Recovery von 1,4 % beibehalten. In den folgenden Jahren kam es zu vielen traumatischen Gelenkblutungen, wie zu erwarten bei einem ca. 4 Jahre alten, aktiven Kleinkind im Kindergarten. Im Juli 2009 wurde bei vermehrt beobachteten subkutanen Hämatomen und einer 24- Stunden-Recovery von 2,5 % die Dosis auf 2000 I.E.

angepasst. In der orthopädischen Routineuntersuchung 2010 zeigte sich ein Streckdefizit von 20° im linken Kniegelenk. Es wurde 2011 bei der Blutabnahme war die FVIII-Aktivität nach 48 Stunden nicht-messbar und lag bei nur 3 % nach 24 Stunden. Daraufhin wurde eine tägliche Substitution von 1000 I.E. mit der Mutter vereinbart in dem Wissen, dass eine tägliche Injektion eine deutliche Belastung für Mutter und Kind darstellt. Dies war laut Dokumentation jedoch eine ganze Weile lang umsetzbar. Bei guter Blutungskontrolle wurde das Regime wieder auf 2000 I.E. alle zwei Tage umgestellt. Damit schien der Patient gut zurechtzukommen. Die Messwerte schwanken nach 48 Stunden zwischen nicht-messbar und 1,4 %, nach 24 Stunden liegen sie noch bei 3 - 5 %.

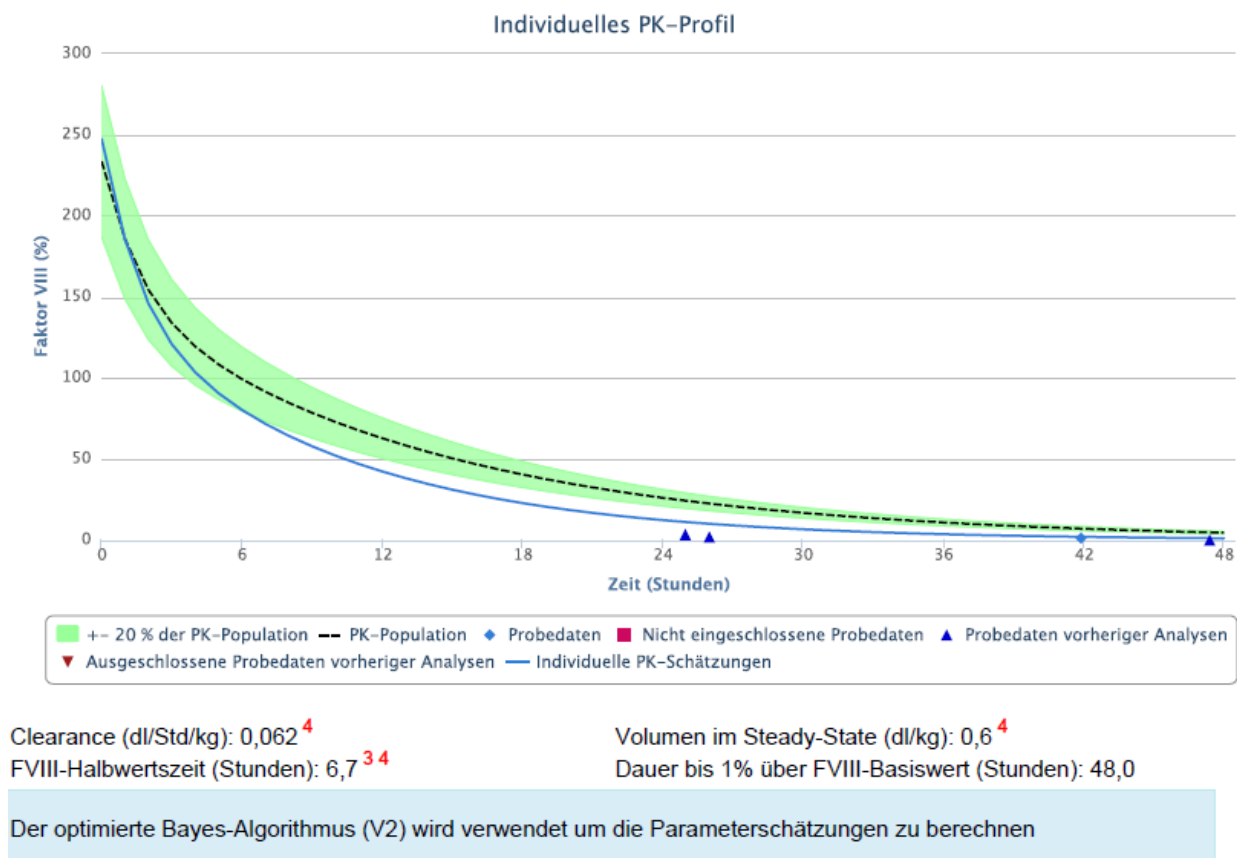
Insgesamt wurden für den Patienten im betrachteten Zeitraum sehr viele traumatische Blutungen dokumentiert, die dem lebhaften Temperament des Kindes geschuldet sein dürften. Davon betrafen die meisten nicht die Gelenke und die wenigen aufgetretenen Gelenkblutungen wurden als „leichter“ Schweregrad differenziert.

Laut MyPKFit bewegt sich die individuelle HWZ des Patienten zwischen 6,1 und 6,7 Stunden. Dieser Anstieg ist jedoch nicht linear und hat sein Maximum von 6,7 im Alter von 4 - 5 Jahren. Dies korreliert nur bedingt mit den dokumentierten Blutungen im Jahr 2008, der Patient ist in dem Zeitraum 4 Jahre alt geworden und in den Kindergarten gekommen, was auf eine höhere Exposition und Aktivitätslevel bedeutet. Der Patient liegt mit seiner HWZ im Vergleich zu den Patienten in seiner Gewichtsklasse im unteren Bereich, der Mittelwert der HWZ in der Kategorie 10 - 20 kg beträgt 8,3; die Halbwertszeit von 20 - 30 kg im Durchschnitt bei 8,7. Der Median ist identisch dazu. Der Patient hat somit eine besonders kurze HWZ. Dies zeigt sich ebenfalls in dem individuellen PK-Profil, welches anhand des MyPKFit-Programms erstellt wurde (siehe Abbildung 45). Die Messpunkte 24 und 48 Stunden nach der letzten Infusion lagen alle unterhalb der PK-Population. Es wurde eine Clearance von 0,067 dl/Std/kg für die jeweiligen Alterskategorien 0 - 9 errechnet. Um einen Zieltalspiegel von 3 % zu erreichen, wird nun von dem Programm eine tägliche Substitution empfohlen, was, wie das Beispiel zeigt, schwer umzusetzen ist. Die Menge wird für bis zu zwei Jahren mit 277 I.E. vorgeschlagen. Dies entspricht 25,6 I.E./kg KG und liegt damit in der allgemeinen Empfehlung von 20 - 30 I.E./kg KG. Die Dosis sollte dann im zwei Jahres-Rhythmus auf 425 I.E., 491 I.E., 621 I.E. und schließlich auf 989 I.E. im Alter von 8 - 9 Jahren gesteigert werden. Da dem Patienten zu Anfang alle drei Tage

750 I.E. substituiert wurden, ergibt sich ein monatlicher Verbrauch an FVIII von 7.500 I.E. Dies wurde jedoch bereits ab dem 7. Lebensmonat auf 1000 I.E. alle drei Tage und ab dem 1. Jahr alle zwei Tage gesteigert, welches einem monatlichen Verbrauch von 10.000 I.E. und später 15.000 I.E. entspricht. Nach der Berechnung von MyPKFit wäre für das 1. und 2. Lebensjahr ein monatlicher Verbrauch von 8.310 I.E. erforderlich gewesen, um einen Talspiegel von 3 % zu erhalten. Demnach wäre der Patient zu Beginn erst niedrig- und später deutlich höher dosiert worden. Diese Aussage ist aber nur bedingt zu treffen, da dem Patienten bis zu seinem 1. Lebensjahr FANH substituiert wurde, diese Werte jedoch nicht in das Programm eingegeben wurden, da keine Zulassung für die Verwendung von anderen Präparaten als Advate® besteht. Somit stammen die Berechnungen nur aus Werten, die im 2. Lebensjahr erhoben wurden. Die Mengenangaben im ersten Lebensjahr sind somit nicht miteinander vergleichbar.

Ab dem zweiten Lebensjahr wurden dem Patienten dann 1500 - 2000 I.E. alle zwei Tage substituiert. Der monatliche Bedarf entsprach somit ca. 26.250 I.E. ( $7,5 \times 1500 + 7,5 \times 2000$ ). Die MyPKFit Empfehlung liegt bei monatlich 12.750 I.E. um einen fiktiven, selbst vorgegebenen Talspiegel von 3 % nicht zu unterschreiten. Die Zeit bis zum Erreichen dieses Talspiegels wären rechnerisch laut MyPKFit in jeder Alterskategorie nach einem medianen Intervall von 45 Stunden erreicht. Dies ist etwas mehr als die real gemessenen FVIII-Aktivitätsspiegel zeigen. Nach 24 Stunden ist der Patient noch gut geschützt mit einem Spiegel von durchschnittlich 3 %. Nach 48 Stunden liegt der Spiegel allerdings schon im kritischen Bereich von 1 %, teilweise darunter. Ein zweitägiges Spritzintervall ist dennoch zu empfehlen, da eine tägliche Substitution gerade bei Kindern vermieden werden sollte. Der monatliche Bedarf an FVIII steigt auch in der Alterskategorie 4 - 5 Jahre nur um 1980 I.E. auf 14.730 I.E. an. Im Alter von 5 Jahren wurde auf einen Monatsverbrauch von 30.000 I.E. umgestellt. Der Patient erhält zu dem Zeitpunkt somit rund das Doppelte der geforderten Menge. Diese wäre laut dem Programm erst ab 8 Jahren erforderlich gewesen. Es empfiehlt dann erst eine tägliche Substitution von 989 I.E., was einen Gesamtverbrauch im Monat von 29.670 I.E. und 33 I.E./kg KG entspricht. Dies liegt leicht oberhalb der Konsensus Empfehlung von 20 - 30 I.E./kg. Dabei ist zu beachten, dass der Faktor nicht auf einzelne I.E. genau dosiert werden kann und die Packungsgrößen bei Kindern nur mit einem Minimum von 250 IE-Schritten verfügbar sind (siehe Abschnitt 2.1

Advate®). Somit muss immer eine Aufrundung auf die nächste Packungsgröße berücksichtigt werden. Daher liegt der Jahresverbrauch 2012 in einem Alter von 7 - 8 Jahren bei insgesamt 460.000 I.E., was rechnerisch einen monatlichen Verbrauch von 38.334 I.E. ergibt, ebenso in den folgenden Jahren, in denen gemittelt ein monatlicher Verbrauch von 38.334 I.E. dokumentiert wurde. Der tatsächliche FVIII-Verbrauch liegt also deutlich höher, was bei der Menge an Blutungen sicherlich als gerechtfertigt zu werten ist.



**Abb. 45:** Individuelle HWZ-Kurve des Patienten A im Alter von 4 - 5 Jahren

### 3.3.2 Patient B

wurde am 18.01.2012 in die AHEAD-Studie aufgenommen, substituierte jedoch schon seit dem 15.12.2004 Advate®. Der Patient hat die Blutgruppe A und leidet unter einer Missense-Mutation. Er wurde in dem Zeitraum 20 - 29 und 30 - 39 Jahre untersucht. Blutungen im Bleeding Center sind nicht verzeichnet. Die Größe war während dieser Zeit stabil

bei 195 cm, das Gewicht stieg langsam von 80 kg auf 93 kg an. Der Patient wurde als Beispielpatient ausgesucht, da seine HWZ vergleichsweise lang ist. So betrug sie laut MyPKFit im Alter von 20 - 29 Jahren 13,9 und in der darauffolgenden Lebensdekade 16,1. Die berechnete Clearance hat sich in dem Zeitraum von 0,028 auf 0,024 kaum verändert. Die HWZ der Vergleichspatienten in der Gewichtsklasse 80 - 90 kg betrug nur 12,9 und 13,5 in der Gewichtsklasse 90 - 100 kg. Auch die Mediane der Gewichtsklassen lagen deutlich unterhalb der HWZ des Patienten bei 13,1 (80 - 90 kg) und 12,9 (90 - 100 kg). Dasselbe gilt für den Vergleich mit Patienten derselben Alterskategorie.

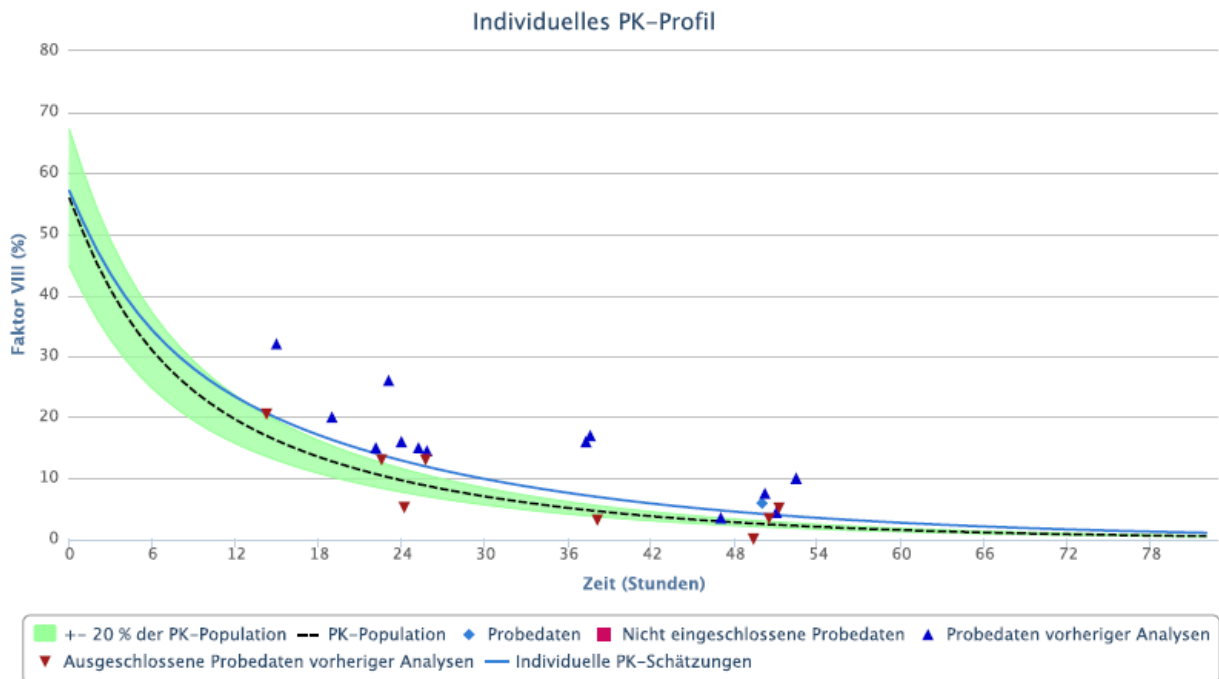
Vor der Umstellung des Patienten auf Advate® Ende 2004 wurde ein klinischer Befund des Gelenkstatus erhoben. Es bestanden Streckdefizite und vernarbte Gelenkkapseln beider Kniegelenke und im linken Sprunggelenk. Die übrigen, großen Gelenke waren blande. Von den Patientendaten konnten nur wenige Werte von dem MyPKFit Programm verwendet werden, da die Spritzintervalle entweder zu kurz oder zu lang waren (< 12 h oder > 75 h). Man erkennt 2003 und 2004 ein zwei-tägiges Spritzintervall mit 1000 I.E. mittwochs und 1500 I.E. montags und freitags. Eine Blutabnahme im Februar 2004 hatte eine FVIII-Aktivität von 3,1 % etwa 38 Stunden nach Injektion gezeigt, dennoch kam es im April zu einer Ileopsoasblutung links. In der Blutungsliste wurden wenige, traumatische Blutungen dokumentiert, bei einer regelhaften Substitution alle 2 - 3 Tage mit 1500 I.E. Außer einer erneuten, spontanen Ileopsoasblutung links im Mai 2006 traten keine weiteren Blutungen auf. Die 48-Recovery-Zeit lag bei etwa 3 %. Das Prophylaxe-Regime wurde nach einer Kniegelenksblutung auf 3 x wöchentlich 2000 I.E. erhöht. Unter diesem Regime wurde nach 12 Stunden eine Aktivität von 57 % erzielt, nach 24 Stunden noch ein Mittelwert von 14,5 % und auch nach 48 Stunden lag der Talspiegel noch zwischen 2 und 5 % Aktivität. Das Gewicht lag zu dem Zeitpunkt bei 80 kg bei einer Größe von 195 cm. Aufgrund arthrotischer Gelenkveränderungen in der linken Hüfte und starken Schmerzen wurde daher im Dezember 2009 die Implantation einer Hüft-Totalendoprothese (TEP) durchgeführt. Erst im Juli 2010 kommt es dann zu einer erneuten Kniegelenksblutung rechts. Die Kontrolle zeigt jedoch eine 48-Stunden-Recovery von 3,5 %, die eigentlich gut vor Blutungen schützen müsste, er substituiert weiterhin 3x pro Woche. Über die Zeit wird ein zunehmender Verschleiß des rechten Kniegelenkes und linken Sprunggelenkes dokumentiert, a.e. durch traumatische Blutungen nach langen Arbeitstagen. Bezüglich des

Sprunggelenkes wurde daher im Dezember 2011 eine Fersenspornabtragung und im Februar und Juli 2012 jeweils eine Radiosynoviorthese durchgeführt. Im November ist eine arthroskopische Osteophytenabtragung erforderlich und im Mai 2013 dann eine TEP-Implantation. Zusammengefasst handelt es sich also um eine sehr regelmäßige Substitution mit einer Anpassung nur im Rahmen von operativen Eingriffen aufgrund zunehmenden Gelenkverschleißes. Man bewegt sich in einer Dosierung von 18,8 bis 21,1 I.E./kg KG. Dies entspricht der unteren Grenze der empfohlenen Menge. Man scheint daher klinisch von einem guten Schutz des Patienten unter der substituierten Menge ausgegangen zu sein, auch ohne die tatsächliche HWZ zu kennen.

Um nun einen rechnerischen Zieltalspiegel von 3 % oder sogar 5 % zu erhalten, wird von dem MyPKFit-Programm bei einer 2-tägigen Substitution eine Injektionsmenge von 2062 I.E. im Alter von 20 - 29 und eine Injektionsmenge von 2322 I.E. im Alter von 30 - 39 Jahren empfohlen. Die erhöhte Menge im zweiten Altersabschnitt kommt durch den Taltspiegel von 5 % zustande, die von dem Programm bei der Wahl eines 2-tägigen Intervalls verlangt wurde. Das entspräche einer Dosierung von 22,2 und 25 I.E./kg KG. Auch dies liegt im unteren Mittel der Empfehlung, jedoch über der tatsächlich substituierten Menge. Dies ist erwartungsgemäß bei einer längeren HWZ. Die eingegebenen Werte unterliegen einer hohen Standardabweichung, wie man in der Gesamt-Kurve des Programms erkennt, die fast alle oberhalb der „normalen“ PK-Population liegen (siehe Abbildung 46). Es wurden retrospektiv keine weiteren Daten händisch ausgeschlossen. Es wurde in Theorie und Praxis von einer verlängerten HWZ ausgegangen. Das Programm empfahl jedoch eine höhere Dosierung als in der Substitutionsambulanz praktiziert wurde. Retrospektiv wäre dies bei kaum Blutungen auch nicht erforderlich gewesen.

In der beobachteten Alterskategorie 30 - 39 Jahre wurden 530.000 I.E. im Jahr 2012 substituiert, 2013 dann sogar 717.000 I.E. und 2014 nur 440.000 I.E. Dies stimmt mit dem vermehrten Substitutionsbedarf durch Operationen im Jahr 2013 überein. Über alle drei Jahre gemittelt berechnet sich ein monatlicher Durchschnittsverbrauch von 46.861 I.E., der deutlich über dem rechnerischen Monatsverbrauch (2322 I.E. alle zwei Tage) von 34.830 I.E. des MyPKFit Programms liegt und angesichts der Blutungsereignisse ebenfalls angezeigt war.





Clearance (dl/Std/kg): 0,024<sup>1</sup>  
 FVIII-Halbwertszeit (Stunden): 16,1<sup>1</sup>

Volumen im Steady-State (dl/kg): 0,5<sup>1</sup>  
 Dauer bis 1% über FVIII-Basiswert (Stunden): 82,0

Der optimierte Bayes-Algorithmus (V2) wird verwendet um die Parameterschätzungen zu berechnen

**Abb. 46:** HWZ des Patienten B in der Alterskategorie 30 - 39 Jahren. Die rot markierten Daten wurden im Alter von 20 – 29 Jahren gemessen und für die Berechnung der entsprechenden HWZ verwendet

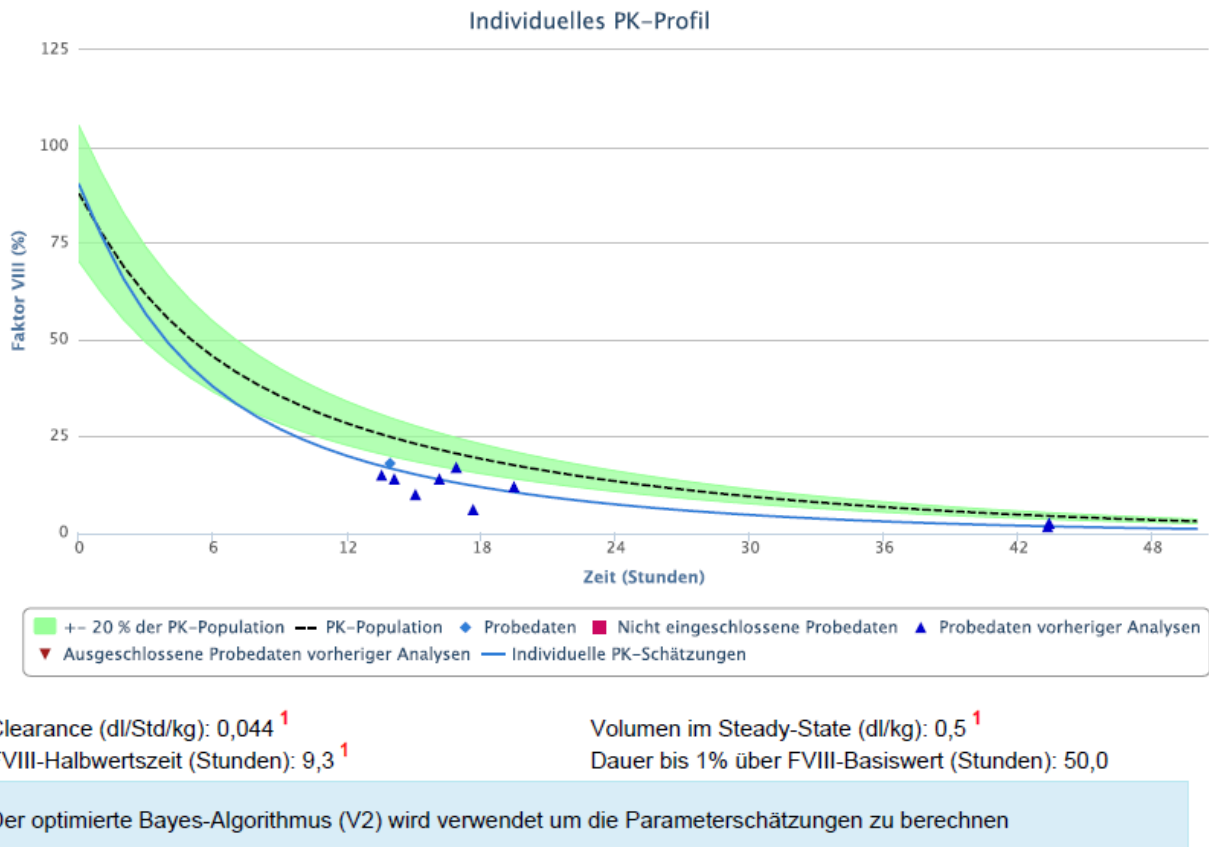
### 3.3.3 Patient C

wurde am 30.04.2012 in die AHEAD-Studie aufgenommen und substituiert Advate® seit dem 22.09.2006. Zuvor wurde der Patient mit dem Präparat HYLEA® behandelt. Er hat die Blutgruppe 0 und eine Intron 22 Inversion als Mutationstyp. Er wurde in dem Altersintervall 10 - 30 Jahre untersucht. Das Gewicht stieg in dem Zeitraum von 10 - 19 Jahren kontinuierlich von 33,7 kg auf 74,6 kg an und betrug in der Lebensdekade 20 - 29 Jahre 89 kg. Er wuchs bis zu seinem 20. Lebensjahr von 148,7 cm auf 184,1 cm und erreichte dann eine ausgewachsene Größe von 186 cm. Die HWZ lag laut MyPKFit in der Alterskategorie 10 - 11 Jahre bei 8,5 und stieg dann kontinuierlich an mit einem größeren Anstieg von der Kategorie 16 - 19 Jahre (9,3) auf 20 - 29 Jahre (10,9). Damit hat er eine minimal kürzere HWZ als Altersgenossen, die Messpunkte liegen exakt auf der individuellen HWZ-Kurve, die leicht unterhalb der Gesamtpopulation verläuft (siehe Abbildung 47). Es zeigt,

wie gut die Werte den Abbau des FVIII repräsentieren und eine erfolgreiche Kalkulation der HWZ anhand nur zweier Messungen möglich ist. In dem AHEAD Adhoc Bleeding Center wurden nur wenige, nicht die Gelenke betreffende, traumatische Blutungen pro Jahr beschrieben. Nur im Jahr 2004 werden zwei Gelenkblutungen (linkes Knie und rechte Großzehe) und im Jahr 2011 eine Gelenkblutung (linkes Sprunggelenk) aufgeführt, wovon auch nur die letztere spontan hervorgerufen wurde. Die wenigen Blutungen wurden alle als „leicht“ klassifiziert.

Im Alter von 10 - 13 Jahren wurden 2000 I.E. substituiert, dann wurde die Menge auf 2500 I.E. erhöht, aufgrund vermehrter, subkutaner Hämatombildungen. Darunter ergab sich eine 48-Stunden-Recovery von 2 - 3 %. Die Eltern berichten davon, dass ihr Kind in der Schule besonders wild sei. Der Patient hatte jedoch Probleme damit, sich morgens den FVIII zu injizieren und tat es daher über einen langen Zeitraum immer nachmittags nach der Schule. Dies könnte einen reduzierten Schutz in einer sensiblen Zeit bedeuten. Im Verlauf bildete sich eine Arthrose der linken Großzehe nach einer traumatischen Blutung aus. Bei dem Patienten wurde ein 2-tägiges Spritzschema verfolgt, und nur für kleinere, operative Eingriffe intensiviert. Die berechnete Clearance lag mit 10 Jahren noch bei 0,049 dl/Std/kg KG und nahm langsam auf 0,038 ab. Der Zieltalspiegel wurde im MyPKFit auf 1 % festgelegt, ab 20 Jahren war dann nur eine Berechnung mit 2 % möglich bei einem 2-tägigen Spritzintervall. Die Mengenangabe lag bei anfänglich 1157 I.E., wurde dann langsam gesteigert mit einem größeren Sprung von 1528 I.E. (im Alter von 14 - 15) auf 2085 I.E. (im Alter von 16 - 19 Jahren) und im Alter von 20 - 29 Jahren wurde eine Injektion von 2904 I.E. alle zwei Tage empfohlen. Dies entspricht einem Jahresverbrauch von 522.720 I.E. Die Einheiten pro kg KG liegen damit in der frühen Adoleszenz bei 34 I.E./kg KG, ab 14 Jahren bei etwa 27 I.E./kg KG und dann über 20 Jahren wieder bei 32,6 I.E./kg KG. Das Programm liegt mit den Empfehlungen der Substitutionsmenge über den gesamten Zeitraum deutlich über den tatsächlich substituierten Mengen. Daher liegt auch der reale Jahresverbrauch unter der empfohlenen Substitutionsmenge, über die Jahre 2012 - 2014 wurden im Durchschnitt 492.667 I.E. pro Jahr verbraucht. Die Abweichung ist aber kaum relevant, der Unterschied liegt bei durchschnittlich 2.504 I.E. pro Monat mehr in der MyPKFit Dosierung. Die Werte wurden auch in der erfolgten Prophylaxe bestätigt: der Talspiegel der FVIII-Aktivität lag nach 12 Stunden bei einer Aktivität von 26 %

in der Alterskategorie 12 - 13 Jahren, nach 48 Stunden waren es genau 2 %. Die Daten wurden zum größten Teil 12 - 20 Stunden und dann wieder 36 - 48 Stunden nach Injektion erhoben. Die meisten Eingaben finden sich in dem Zeitintervall 16 - 19 Jahren (insgesamt 10). Der MyPKFit-Graph verläuft leicht unterhalb der PK-Kurve, es wurde also eine etwas kürzere HWZ für den Patienten berechnet mit entsprechend höheren Substitutionsmengen. Aufgrund der multiplen, hämophilietypischen Hämatome wurde eine höhere Dosis appliziert als normalerweise üblich ist. Besonders während der Adoleszenz wurde dem Patienten fast das Doppelte an FVIII angeboten, als für das Gewicht üblich wäre. Dies wurde auch mehrfach den Eltern des Patienten erklärt, die dennoch auf eine höhere Dosierung drängten. Unter der Prophylaxe kam es zu keinen spontanen Blutungen, sodass die Therapie als suffizient anzusehen ist. Ab dem 20. Lebensjahr wird der Patient nun rechnerisch laut MyPKFit-Programm zu gering versorgt, er müsste rund 3000 I.E. alle zwei Tage erhalten. Es müsste beobachtet werden, ob der Patient unter der aktuellen Substitutionsmenge zukünftig vermehrt Blutungen erleidet, um gegebenenfalls eine Anpassung zu veranlassen.



**Abb. 47:** HWZ-Berechnung für Patient C im Alter von 16 - 19 Jahren. Die Eingaben für die nächste Kategorie (20 - 29 Jahre) sind hier noch nicht eingegeben worden

### 3.3.4 Patient D

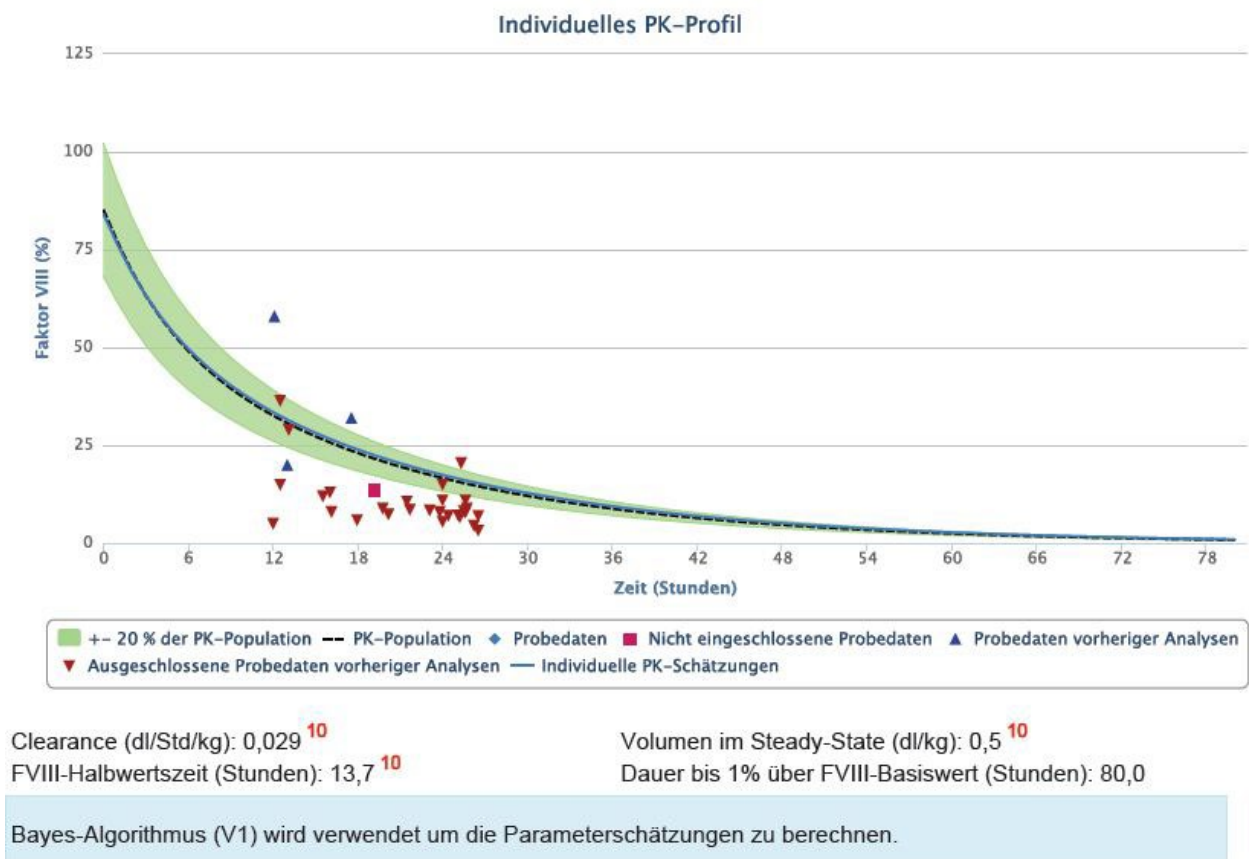
wurde im August/September 2004 auf eine Substitution mit Advate<sup>®</sup> umgestellt, nachdem die Interferontherapie erfolgreich beendet werden konnte bei bekannter HIV-Infektion. Er wurde zuvor mit HYL A<sup>®</sup> oder OCTN<sup>®</sup> behandelt. Über den beobachteten Zeitraum hatte er ein konstantes Gewicht von 77 kg bei 182 cm Körpergröße. Bei der Mutation handelt es sich um eine Intron-22-Inversion. Der Patient hat die Blutgruppe A1 und wurde in der Alterskategorie 30 - 39 und 40 - 49 Jahren untersucht. Es liegen wohl spätestens seit 2003 leichte Streckdefizite im linken Ellenbogen- und Kniegelenk, sowie eine Einschränkung der Dorsalextension des rechten OSG vor. Die Ellenbogenbeschwerden rühren allerdings von einer alten Fraktur und keiner Blutung her. Laut dem Patiententagebuch substituiert sich der Patient täglich, selten alle zwei Tage mit 1000 oder 2000 I.E. Dies entspricht einer Menge von 26 I.E./kg KG. Die 24-Stunden-Recovery liegt bei 20,5 %. Die

Dosierung konnte daher 2006 sogar auf täglich 1000 I.E. reduziert werden. In dem Bleeding Center wurden im Jahr 2005 und 2006 mehrere, leichte, spontane Blutungen erfasst, darunter sowohl Gelenk-, als auch nicht-Gelenk betreffende Blutungen. Es kommt selten zu traumatischen Verletzungen, sowie belastungsabhängiger Überwärmung des OSG. Daher einigte man sich auf eine tägliche, dauerhafte Substitution von 2000 I.E., wodurch eine 24-Stunden-Recovery von 7 - 8 % erreicht wird. Eine traumatische Gelenkblutung im linken Knie- und Sprunggelenk im August 2008 findet keinen Eingang in die Patiententagebücher, wird allerdings als „schwer“ eingestuft. Zudem kommt es 2012 im linken Kniegelenk zu einer spontanen Blutung von „mittlerer“ Stärke. Er ist weiter laborchemisch gut eingestellt bei Talspiegeln von 7 - 15 %. Zu einer schweren, spontanen Blutung kommt es dann im linken Knie im Januar 2014 und dann noch einmal für mehrere Wochen im März. Die jährlichen Gesamt-Blutungsraten liegen für den Patienten nach 2007 immer bei 1, davor zwischen 3 und 10. Wenn zu kurze Zeitintervalle anamnestisch bei der Blutabnahme dokumentiert wurden, musste von einer Blutungsperiode ausgegangen werden, sodass die Daten im Nachhinein zu der Berechnung der HWZ ausgeschlossen wurden (siehe rotes Viereck in Abb. 48 und 49).

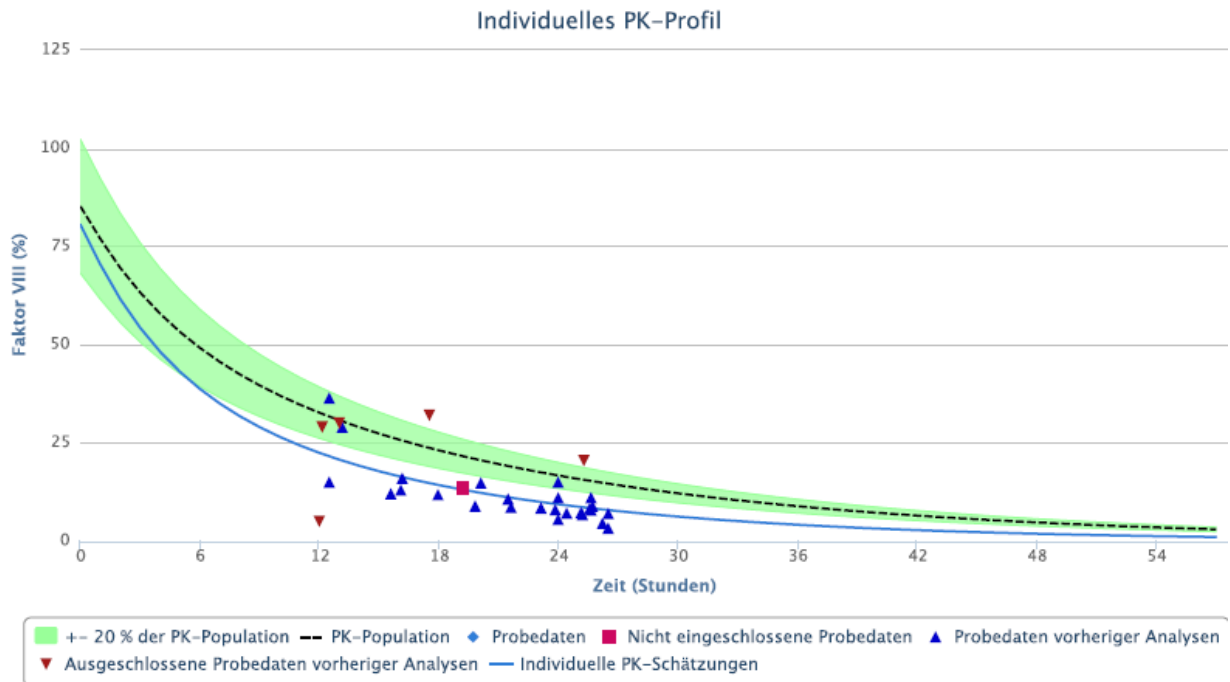
Die HWZ in den Jahren 30 - 39 ist sehr typisch für diese Altersgruppe und beträgt 13,7 im Vergleich zu 13,2 in der Gesamtpopulation der Gleichaltrigen. Die individuelle PK-Kurve ist fast identisch mit derjenigen, die als PK-Population vorgegeben wurde (siehe Abb. 48). Dies ändert sich jedoch für das darauffolgende Lebensjahrzehnt. Die Kurve liegt etwas unterhalb des Graphen (siehe Abbildung 49), wodurch eine verkürzte HWZ von 10,3 resultiert bei gleichbleibenden Parametern wie Größe und Gewicht. Die Standardabweichung der Messungen (siehe Tabelle 2) bei den insgesamt 27 eingeschlossenen Werten für die Alterskategorie 40 - 49 ist sehr hoch, ebenfalls bei den nur drei Messungen in der Alterskategorie 30 - 39. Sie waren sämtlich in einem Zeitraum von 12 - 26 Stunden nach der letzten Infusion erhoben worden. Die Clearance nimmt von 0,029 auf 0,039 deutlich zu, was eine verkürzte HWZ erklären könnte, in dem Alter jedoch ungewöhnlich ist.

Es wird für beide Alterskategorien ein zweitägiges Spritzschema empfohlen, wodurch ein kalkulierter Talspiegel von 2 - 3 % erreicht werden kann. Die Menge ist entsprechend der kürzeren HWZ ab 40 Jahren höher bei 2754 I.E. von zuvor 1692 I.E. pro kg KG. Es liegt damit eine Konzentration von 22,6 I.E./kg KG in den Jahren 30 - 39 vor, anschließend

wird diese auf 36,7 I.E./kg KG gesteigert, was deutlich über den allgemeinen Empfehlungen liegt, sowie auch 10,7 I.E./kg KG mehr wären, als der Patient tatsächlich substituiert hat (rechnerisch 26 I.E./kg KG). Da der Patient täglich substituiert, liegt die tatsächliche Substitution deutlich höher als die empfohlene Menge. Diese lag bei einem Jahresverbrauch von 495.720 I.E. Der tatsächliche Jahresverbrauch des Patienten war jedoch fast doppelt so hoch mit 700.000 I.E. im Jahre 2012, 640.000 I.E. im Jahre 2013 und sogar 980.000 I.E. im Jahr 2014. Bei den wenigen Blutungsereignissen ist daher eine praktizierte, nicht unbedingt erforderliche Höherdosierung bei einer kürzeren HWZ zu diskutieren. Dies beruht auch auf den real gemessenen FVIII-Aktivitätsspiegeln, die nach 12 Stunden eine Aktivität von 25,7 % maß und nach 24 Stunden immerhin noch 8,1 %.



**Abb. 48:** MyPKFit-Profil für Patient D im Alter von 30 - 39 Jahren. Die Kurve liegt im perfekten Mittel der Gesamtpopulation. Bei einer Blutung zum Zeitpunkt der Blutabnahme wurden die Werte händisch ausgeschlossen (nicht eingeschlossene Probedaten)



Clearance (dl/Std/kg): 0,039<sup>9</sup>  
 FVIII-Halbwertszeit (Stunden): 10,3<sup>9</sup>

Volumen im Steady-State (dl/kg): 0,5<sup>9</sup>  
 Dauer bis 1% über FVIII-Basiswert (Stunden): 57,0

Der optimierte Bayes-Algorithmus (V2) wird verwendet um die Parameterschätzungen zu berechnen

**Abb. 49:** Dateneingabe für Patient D im Alter von 40 - 49 Jahren. Die roten Daten entsprechen wiederum der vorhergehenden Alterskategorie

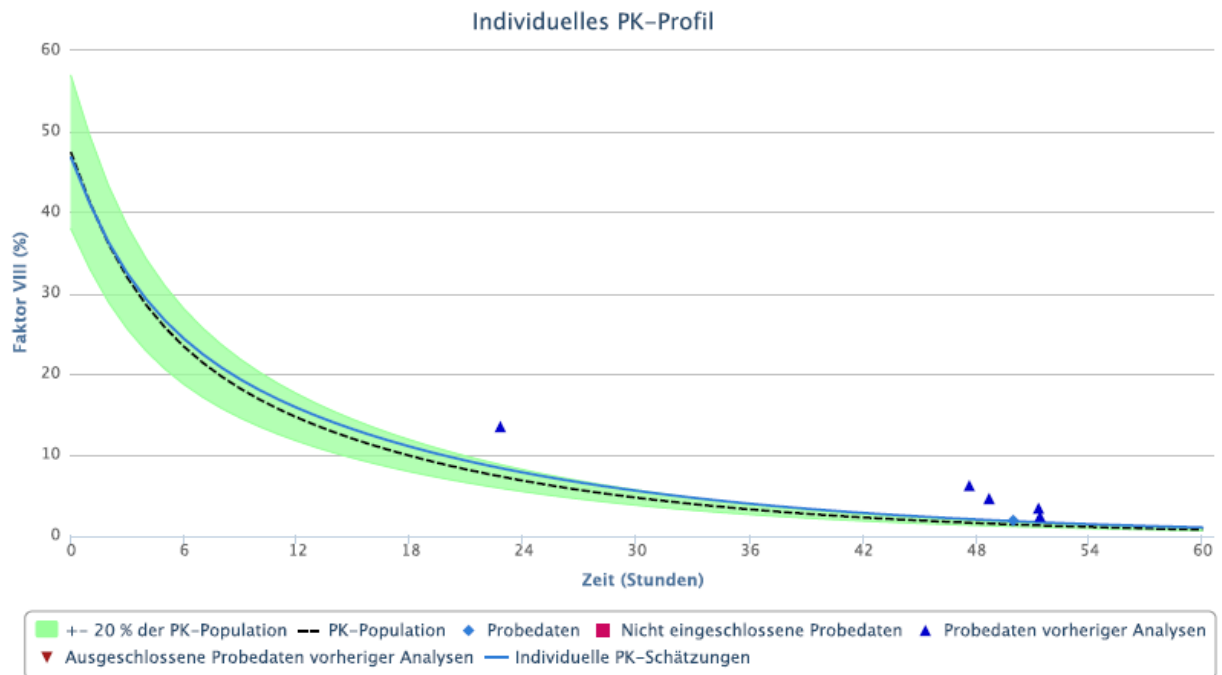
### 3.3.5 Patient E

wurde im Juli 1990 geboren, substituiert Advate<sup>®</sup> seit dem 25.06.2006 und wurde am 29.02.2012 in die AHEAD-Studie aufgenommen. Zuvor wurde v.a. CUTT<sup>®</sup> substituiert. Der Patient hat die Blutgruppe A1 und es wurde eine typische Intron-22-Inversion nachgewiesen. Er wurde im Alter von 12 - 29 Jahren untersucht. Aufgrund des Cut-offs bei 2014 wurden jedoch tatsächlich nur die Lebensjahre 20 - 23 in der Alterskategorie 20 - 29 eingeschlossen. Das Gewicht lag zu Anfang bei 41 kg, stieg dann v.a. während der Adoleszenz stetig auf 79 kg an und stabilisierte sich dann im Alter von 20 - 29 Jahren bei 75 kg. Der Patient wuchs bis zum 20. Lebensjahr von 156 cm auf 179 cm heran. Laut Patiententagebuch fanden meistens regelmäßige Substitutionen mit 1000 I.E. alle 2 Tage und 2000 I.E. vor dem langen Intervall statt. Eine Sprunggelenksverletzung im Januar 2007 wurde in der Blutungsliste als schwere, spontane Blutung aufgeführt. Unter der Substitu-

tion erreichte der Patient nach 38 Stunden einen Aktivitätswert von 3,5 %, nach 72 Stunden war die Aktivität nicht mehr messbar, weshalb schon 2003 eine entsprechende Anpassung für das lange Intervall erfolgt war. Aus den Tagebüchern geht hervor, dass nicht immer unmittelbar und intensiv auf Blutungsereignisse reagiert wurde und der Patient sich nicht immer an das Substitutionsregime hielt. Zudem betreibt er sehr intensiv Tennis, eine eher gelenkintensive Sportart. In Hinblick auf die schlechte 72-Stunden-Recovery wurde gemeinsam mit dem Patienten das Substitutionsregime schließlich auf 1000 I.E. alle zwei Tage umgestellt. Zu zwei Blutungen kam es laut Tagebuch dann 2010, vermutlich sportbedingt im Bereich des Ileopsoas und später im Kniegelenk. Laut Adhoc Bleeding Center kam es im Juni 2013 zu einer spontanen, linksseitigen Schultergelenksblutung, sowie im Verlauf des Jahres zu persistierenden Handgelenksbeschwerden. Es gibt in dem Jahr einen 72-Stunden-Messwert von immerhin 7,6 % im IHIS. Bei rezidivierend Gelenksbeschwerden, reduziert der Patient schließlich selbstständig seine sportlichen Aktivitäten, wodurch auch die jährlichen Blutungsraten ab dem Jahr 2007 zurückgingen von ca. 10 Blutungen auf 1 - 4 in den Jahren 2007 - 2014. Die HWZ liegt im Alter von 12 - 13 Jahren laut MyPKFit bei 10,8. Dann steigt sie sprunghaft im Alter von 14 - 15 Jahren auf 12,3 an und bleibt dann über die folgenden Jahre stabil bei 12,2. Die Berechnung für den ersten Altersabschnitts entsprechen nicht den Anforderungen des Programms und müssen somit in Frage gestellt werden (siehe Abbildung 50). Die individuelle HWZ von 10,8 entspricht jedoch sowohl der HWZ der PK-Population als auch der der AHEAD-Patienten mit einer mittleren HWZ von 10,6. Im Gegenteil dazu liegt die individuelle HWZ von Patient E ab einem Alter von 14 deutlich oberhalb der gleichaltrigen Hämophilen in unserem Kollektiv. Dies gilt in gleichem Maße für die Mediane der Altersgruppen. Mit 14 Jahren wiegt der Patient ca. 47 kg bei einer Größe von 160 cm. Die HWZ bleibt auch im Vergleich zu Patienten derselben Gewichtsklasse oberhalb der Norm. Dann kommt es zu einer Normalisierung der HWZ im Alter von 16 - 19. Die erhobenen 5 Messungen liegen fast genau auf der Kurve der PK-Population (siehe Abbildung 51). Gleiches gilt für die drei Messungen im Alter von 20 - 30 Jahren. Die Clearance ist über den Zeitraum nahezu konstant mit 0,033 dl/Std/kg. Auch hier ist nur die Berechnung in der Kategorie 12 - 13 Jahren abweichend mit einer Clearance von 0,038 dl/Std/kg. Daraus leitet das Programm bei 2-tägigem Spritzintervall eine Substitution 1168 I.E. im Alter von 12 - 13 Jahren ab, um einen von MyPKFit berechneten Talspiegel von 2 % zu erreichen (28,5 I.E./kg KG). Im Alter von 14



- 15 Jahren wären es 1607 I.E., im Alter von 16 - 19 Jahren 2518 I.E. Ab 20 Jahren wird eine Menge von 2366 I.E. empfohlen. Damit würde ein Talspiegel von über 3 % in den Jahren 14 - 29 erreicht und entsprechend ein Jahresverbrauch von 425.880 I.E. Die Empfehlungen liegen damit bei einer Dosierung von 28,5 bis 31,6 I.E./kg KG, was für eine längere HWZ eher unüblich ist. In der Realität ist der Patient gut eingestellt, wenn man die realen Aktivitätslevel während der Prophylaxe betrachtet. Nach 48 liegt der Aktivitätsmedian des FVIII noch bei 2,7 %, der Wert nach 24 im Alter von 14 - 15 Jahren bei 13,5 %, im Alter von 20 - 29 bei nur 4 %. Der Patient wurde laut Protokoll nach dieser Berechnung niedriger dosiert mit den maximal 2000 I.E. pro Substitution, was sich auch an einer deutlich geringeren Jahresdosis zeigt und sinnvoll erscheint angesichts der verlängerten HWZ. Die Dosierungen für das Alter 12 - 13 Jahren wurden jedoch wie durch das Programm empfohlen mit 1000 I.E., durchgeführt. Da es unter der Substitution nur zu wenigen Blutungen kam, ist die reelle Dosierung zwar als ausreichend anzusehen, allerdings musste der Patient seine sportlichen Ambitionen aufgrund seiner Erkrankung deutlich zurückstellen. Es wäre zumindest eine höhere Dosierung mit Zieltalspiegeln von > 3 % zu diskutieren, um ihn besser zu schützen und an sein Aktivitätslevel anzupassen.



Clearance (dl/Std/kg): 0,033<sup>3</sup>

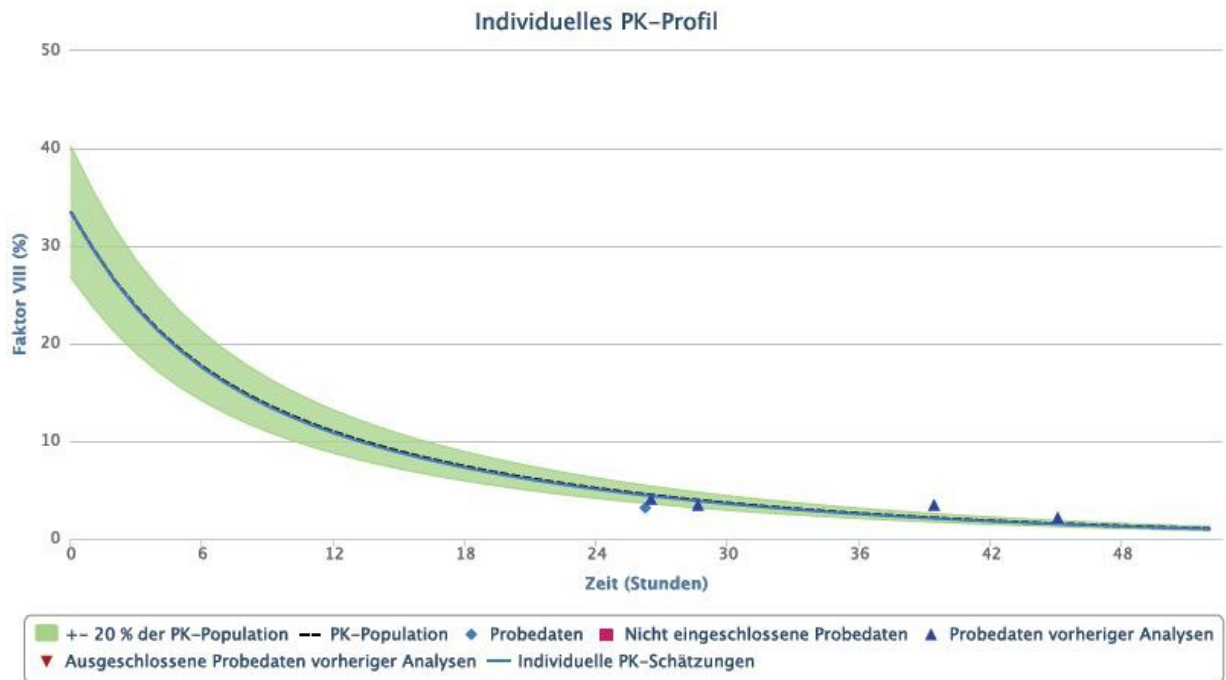
FVIII-Halbwertszeit (Stunden): 12,3<sup>3</sup>

Volumen im Steady-State (dl/kg): 0,5<sup>3</sup>

Dauer bis 1% über FVIII-Basiswert (Stunden): 60,0

Der optimierte Bayes-Algorithmus (V2) wird verwendet um die Parameterschätzungen zu berechnen

**Abb. 50:** Berechnung der HWZ im Alter von 14 - 15 Jahren für den Patienten E auf der Grundlage einer Messung der FVIII-Aktivität 50 Stunden nach Injektion



Clearance (dl/Std/kg): 0,033<sup>3</sup>  
 FVIII-Halbwertszeit (Stunden): 12,2<sup>3</sup>

Volumen im Steady-State (dl/kg): 0,5<sup>3</sup>  
 Dauer bis 1% über FVIII-Basiswert (Stunden): 52,0

Der optimierte Bayes-Algorithmus (V2) wird verwendet um die Parameterschätzungen zu berechnen

**Abb. 51:** Die erhobenen Messpunkte in der Alterskategorie 16 - 19 liegen exakt auf der HWZ-Linie der Gesamtpopulation und zeigen einen typischen, exponentiellen Verlauf der FVIII-Kurve von Patient E

## 4. Diskussion

### 4.1.1 Populations-Pharmakokinetik in der Hämophilie

Die HA ist eine seltene, aber schwerwiegende, kongenitale Erkrankung mit einer aufwendigen, regelmäßig erforderlichen, intravenösen Injektion des fehlenden FVIII seit der frühen Kindheit. Das Ziel der Therapie ist es, die Folgeschäden von insbesondere Gelenkblutungen zu verhindern, die bei gehäuftem Auftreten im höheren Alter zu Synovialitis und Gelenk Arthropathien führen. Dazu kann bereits das Trauma von einer einzelnen Gelenkblutung ausreichen, weshalb die Primärprophylaxe dazu dient, jegliche Gelenkschäden zu verhindern (Oldenburg 2015), um langfristig Gelenkschmerzen und Operationen vorzubeugen und die Lebensqualität zu erhalten oder zu verbessern. Dafür ist das genaue Verständnis des Verhaltens des FVIII in vivo nötig, um die genaue Dosierung zu kalkulieren. Das Prinzip der populationsbasierten Pharmakokinetik ist bereits seit den 70er Jahren bekannt und seit den 90er Jahren anerkannt zur Behandlung der HA, da anhand ihrer die individuelle HWZ von Hämophilie-Patienten berechnet werden kann. Dazu war lange die Erhebung komplexer pharmakokinetischer Profile erforderlich, die mittels vieler Blutabnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, als auch Pausieren der Prophylaxe für 72 Stunden (Auswaschung) erstellt wurden. Björkman et al. konnten 2012 zeigen, dass anhand der Berechnung der HWZ durch ein lineares, Ein- oder Zwei-Kompartiment Modell, das auf den Messergebnissen tausender Patientendaten beruht, eine Reduktion der Blutabnahmen herbeigeführt werden kann. Dies kann sowohl die Unannehmlichkeiten für Patienten reduzieren, da nur noch 1 - 2 Messungen erforderlich sind, als auch den Aufwand für multiple Blutabnahmen senken, ohne eine eingeschränkte Qualität in der Vorhersagbarkeit zu riskieren. Außerdem können somit viele verschiedene Therapieszenarien erstellt, Co-Variablen mit einbezogen und weitere Variablen berechnet werden. Einziger Nachteil ist laut Dargaud et al. (2018) die Tatsache, dass dazu ein kompetentes Modell bzw. Daten zur Verfügung stehen, als auch, dass ein entsprechendes Tool für die Anwendung entwickelt werden muss.

Ein solches Modell wurde z.B. von Shire Plc. (jetzt Takeda) mit dem Namen „MyPKFit“ entwickelt, das eine Hilfestellung in der Prophylaxe von HA anbietet. Dies ist präparatespezifisch für Advate®. Inzwischen gibt es auch präparateunabhängige Tools, z.B. WAPPS (Iorio et al. 2016).

#### 4.1.2 Populations-Pharmakokinetik mittels MyPKFit-Anwendung

Es wurden daher in dieser Arbeit die Daten von 77 Patienten aus dem Bonner Institut in das MyPKFit Programm retrospektiv über einen Zeitraum von 10 Jahren eingespeist und ausgewertet. Dazu erforderlich waren mindestens zwei Messungen der FVIII-Aktivität mit der dazugehörigen Zeitspanne zur letzten Injektion und der Substitutionsmenge, sowie das aktuelle Patientengewicht und allgemeine Angaben zum Geburtsjahr und -quartal des Patienten. Daraus wurde die individuelle HWZ, sowie weitere, spezifische Werte für die Clearance, das Volumen im Steady State und die Dauer bis zum Erreichen des Talspiegels für den Patienten in diesem Altersabschnitt bestimmt. Daraus erfolgte schließlich eine Empfehlung zu der individuellen Dosierung nach dem Substitutionsschema, das vom Benutzer ausgewählt werden konnte. In unserem Fall wurden für die meisten Patienten etwa 6 - 7 Datenpakete eingegeben. Die Anwendung des Programms war sehr benutzerfreundlich und der Zugriff auf die Auswertungen unmittelbar möglich. Zwischenzeitlich wurden mehrere Updates des Programms durchgeführt, sodass vorherige Ergebnisse nicht mehr vergleichbar waren und erneut durchgeführt werden mussten, damit alle Ergebnisse auf dem gleichen Stand waren. Die Ergebnisse wurden für die vorab definierten Alterskategorien zusammengefasst. Messfehler, die daraus entstehen, dass die Werte nicht regelmäßig erhoben wurden, wurden nicht berücksichtigt. So kann es z.B. passieren, dass ausschließlich die Messungen eines Patienten während seines 16. Lebensjahres zur Berechnung für den Zeitraum 16 - 19 Jahre herangezogen wurden. Zudem wurden ältere Eingaben für einen einzelnen Patienten nicht automatisch gelöscht (bzw. in unserem Falle die vorherige Alterskategorie ausgeschlossen), sodass nicht klar ist, ob die jeweils letzte Berechnung nicht auf der Datenlage aller, für diesen Patienten eingegebenen Daten beruht, wenn man sie nicht händisch ausschließt.

Blutungen wurden in den Berechnungen nicht explizit berücksichtigt. Messungen und Daten, die während einer Blutungsperiode erhoben worden waren, konnten aufgrund des verkürzten Spritzintervalls von 12 Stunden von dem Programm nicht verwertet werden

und es wurde vor falschen Berechnungen gewarnt, da das Programm dafür noch nicht erprobt sei. Auch durchgeführte Operationen, die mit einem deutlichen Mehrbedarf einhergehen, wurden nicht abgefragt, könnten aber ebenfalls Ursache für die verkürzten Intervalle mit deutlich höheren Dosierungen gewesen sein. Die zukünftige Entwicklung und Berücksichtigung solcher Ausnahmesituationen könnte eine Verbesserung der Prophylaxe von Blutungsereignissen bewirken, bzw. Einfluss auf die Dosierung nehmen, indem ein vermehrtes oder auch vermindertes Auftreten von Blutungen in die Berechnung einbezogen werden könnte. Dies wird in der aktuellen Prophylaxe individuell gestaltet durch eine enge Arzt-Patienten-Beziehung. Vermehrtes Auftreten v.a. von spontanen Blutungen wird mit einer entsprechenden Höherdosierung aufgefangen. Da jedoch jede Gelenkblutung ein Trauma darstellt und eine Synovialitis und die spätere Arthropathie zur Folge haben kann, gilt es, diese möglichst im Voraus zu verhindern (Roosendal et al. 1997). Die Vermeidung von Blutungen ist durch eine gut eingestellte Primärprophylaxe möglich (De Podestá 2011, Collins et al. 2010). Die Einstellung erfolgt daher v.a. nach der Klinik (spontane oder traumatische Blutungen) mit dem Ziel der Blutungsfreiheit. In der zukünftigen Prophylaxe wird das Wissen um das individuelle Verhalten des FVIII eine immer größere Rolle spielen. Dabei ist nicht nur die HWZ bedeutend, sondern ebenfalls der Talspiegel, sowie die Zeit, nachdem der Talspiegel erreicht wird. Dazu muss festgelegt werden, welcher Talspiegel anzustreben ist.

#### 4.1.3 Aktuelle Behandlungsempfehlungen/Talspiegel für die Hämophilie A

In der aktuellen Behandlungsempfehlung der Kreuth V Initiative wird empfohlen, dass ein Talspiegel mit extended half-life (EHL) Produkten von 3 - 5 % angestrebt werden soll, um eine gute Gelenkfunktion zu erhalten (Peyvandi et al. 2020). In den aktuellen WFH-Guidelines von 2020 wurde von Srivastava et al. beschrieben, dass bis dahin ein Talspiegel von 1 - 2 % als ausreichend angesehen wurde; da jedoch das Blutungsrisiko mit sinkender FVIII-Aktivität steigt, ist dieser Talspiegel heute nicht mehr als adäquat einzustufen, weshalb mittlerweile von den meisten Klinikern ein höherer Zieltalspiegel von > 3 - 5 % angestrebt wird. Eine ähnliche Empfehlung gibt die aktuelle Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK). Studien haben die Überlegenheit höherer Talspiegel in Bezug auf die Blutungsrate belegt. Es wurde daher die Anpassung von Injektionsfrequenz oder Dosierung im Hinblick auf die individuellen Ansprüche des Patienten empfohlen. Allerdings

muss zudem der individuelle Blutungstyp des Patienten definiert werden, da Patienten mit vergleichbarem Talspiegel nicht zwingend die gleichen Blutungsraten aufweisen. Einen pauschal erstrebenswerten Zieltalspiegel zu definieren ist also nicht zielführend zur Planung und Überprüfung der Therapie. Es sollte daher festgelegt werden, welcher individuelle Talspiegel anzustreben ist und ausreichend Schutz vor spontanen Gelenkblutungen bietet.

#### 4.2.1 Bezug von Clearance und Verteilungsvolumen mit dem Gewicht und Alter

Während zu Beginn der Hämophilietherapie die Menge an substituiertem Faktor mit der Formel „Körpergewicht(kg) x erwünschter Anstieg des FVIII(%) / 2“ berechnet wurde, mit der Annahme, die FVIII-Aktivität mit jeder I.E. FVIII pro kg KG um 2 % zu erhöhen (Ingram 1981) weiß man heute allerdings, dass dies nicht mehr ausreicht und insbesondere das Gewicht als Prädiktor differenziert zu betrachten ist bei einem größer werdenden Anteil an übergewichtigen Patienten, Erwachsene wie Kinder (Henrard et al. 2011) (Henrard und Hermans 2016).

Dennoch waren die patienteneigenen Variablen, die in unserer Population und Berechnung einen entscheidenden Einfluss auf die HWZ zu haben scheinen, das Körpergewicht und die Clearance, weniger das Volumen im Steady State. Dies konnte mittels der Regressionsanalyse gezeigt werden. Dabei bestätigt sich eine positive Korrelation mit dem Gewicht. Dies wird in der Praxis im Bonner Hämophilie Zentrum jedoch höchstens noch als Berechnungsgrundlage für die initiale Dosierung herangezogen. Es fiel bei den > 20-jährigen eine große Varianz der HWZ in Abhängigkeit vom Gewicht auf. In Abbildung 9 scheint es sogar eine positive Korrelation zwischen BMI und HWZ zu geben. Da die Durchblutung von Fettzellen geringer ist als die von Muskelzellen, steigt also vergleichsweise mit wachsendem BMI das Verteilungsvolumen kaum an, sodass Patienten mit einem höheren BMI höher dosiert werden und in der Konsequenz eine höhere FVIII Aktivität resultiert (Henrard und Hermans 2016). Es handelt sich allerdings auch bei den beiden in Abbildung 9 im rechten, oberen Quadranten abgebildeten Punkten um ein und denselben Patienten, der in Hinsicht auf sein Gewicht mit 120 kg deutlich aus der Gesamtpopulation hervorsticht und damit auch das von MyPKFit maximal zugelassene Gewicht von 100 kg übersteigt. Die dadurch entstandene Verzerrung ist der geringen Patientenzahl zumindest im Bereich der extremen Werte zuzuschreiben.

Die Berechnungen in meiner Arbeit wurden auf der Grundlage der Gewichtsangaben der Patienten oder den Messungen bei den Check-up Untersuchungen durchgeführt. In der Literatur zeigt sich jedoch, dass die Fettfreie Masse (FMI, engl. fat mass index) in Kombination mit dem Gewicht ein besserer Prädiktor für die Clearance und damit die FVIII-HWZ wäre als das reine Gewicht oder der BMI (Henrard et al. 2011).

In einer Arbeit von Chelle et al. (2019) wurde ebenfalls ein PK-Modell aufgestellt, auf dem Boden von Daten aus dem Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo) Projekt, welches im Gegensatz zu MyPKFit auch für andere Faktorkonzentrate zugelassen ist und anhand eines zwei-Kompartiment-Modells eine Berechnung der HWZ für Fanhdi<sup>®</sup> und Alphanate<sup>®</sup> durchgeführt, zwei pd-FVIII Produkte, die zusätzlich vWF enthalten. Bei den Daten handelt es um Datensätze von 92 Patienten aus 12 verschiedenen Hämophilie-Zentren, die ebenfalls während der Routine-Kontrolle in der Prophylaxe erhoben wurden. Es wurden dabei auch Patienten mit Hemmkörpern in der Anamnese eingeschlossen. In der Studie zeigte sich, dass der FMI den signifikantesten Effekt auf die Clearance und das V1-Volumen hatte. Sie korrelierten beide positiv miteinander. Es zeigte sich ein deutlicher Unterschied des Verteilungsvolumens bei dem Vergleich des FMI mit dem KG ab einem Gewicht von ca. 50 kg. Während das Volumen bei steigendem Körpergewicht relativ gesehen leicht abnahm, zeigte sich eine fast lineare Zunahme im Verhältnis zum FMI. Dies erklärt sich durch den oben genannten Zusammenhang zwischen der Durchblutung von Muskel- und Fettzellen. Außerdem ist das Makromolekül FVIII physiologisch kaum gewebeängig. Die Verteilung beschränkt sich daher vor allem auf den intravaskulären und wenig auf den interstitiellen Raum (Chelle et al. 2019). Zudem wurde ein signifikanter Effekt des Alters auf die Clearance festgestellt, da das Alter als Kovariante bei der Rückwärtsselektion nicht ausgeschlossen werden musste, wie in meiner Arbeit, weil sie in der Berechnung nicht signifikant war. Die Clearance stieg in den ersten 20 Lebensjahren stark an und sank dann mit höherem Alter kontinuierlich ab. Der Abfall der Clearance mit dem Alter ist auch in meiner Arbeit detektiert worden (siehe Abbildung 10), allerdings war es ein eher linearer Abfall seit dem Kindesalter, in dem die höchsten Clearance-Werte berechnet wurden.

Die Clearance hatte eine negative Korrelation zur HWZ. Die Clearance nimmt wie oben beschrieben mit steigendem Alter ab und der Faktor VIII wird langsamer eliminiert, woraus



eine verlängerte HWZ folgert. Dies führt zu einer längeren HWZ im höheren Alter. Im Umkehrschluss bedeutet das eine leicht höhere Dosierung für Kinder, deren Clearance deutlich höher war, was mit der aktuellen Literatur übereinstimmt (Dargaud et al. 2018). Dies ist in den Abbildungen 8 und 10 - 12 veranschaulicht; eine sehr hohe Dosis in Bezug auf das Gewicht wurde laut MyPKFit während der Adoleszenz empfohlen. Es konnte statistisch bei Dargaud gezeigt werden, dass bei Jugendlichen die jährliche Blutungsrate um 2,2 % versus 1,4 % bei Erwachsenen mit jeder zusätzlichen Stunde ansteigt, in der die FVIII-Aktivität  $< 1$  IU/dl lag. Collins et al. (2009) und Björkman (2012) schrieben den Mehrbedarf an FVIII ebenfalls der altersbedingt erhöhten Clearance bei Kindern und Jugendlichen zu. Es könnte aber auch durch einen non-compliance-bedingten Effekt handeln, der in dem Alter häufig beobachtet wird und zu unregelmäßigeren Substitutionen führt. Dieser kann gegebenenfalls mit höheren Dosen ausgeglichen werden.

Die geringe, negative Korrelation der HWZ mit dem Volumen im Steady State steht im Gegensatz zu der Aussage von Dargaud et al. (2018), die das Volumen neben der HWZ als wichtigsten Kofaktor zur Berechnung der Dosis, sowie der Substitutionsfrequenz nannte. Dies liegt daran, dass der FVIII v.a. im Gefäßsystem vorkommt, welches unserem Verteilungsvolumen entspricht. Je geringer also das Verteilungsvolumen und je mehr FVIII, desto höher resultiert die gemessene Aktivität. Auch Collins et al. (2010) beschrieben, dass eine Gewichtszunahme im Erwachsenenalter zu einer Reduktion der Clearance und dadurch einer relativen Verminderung des vorhandenen Verteilungsvolumens in Hinblick auf FVIII und die Halbwertszeit führte. Bei einer gewichtsadaptierten Prophylaxe ist also mehr FVIII im gleichen Verteilungsvolumen vorhanden, da das Protein kaum gefäßgängig ist, was zu einer höheren Aktivität intravasal führt. Es wurde daher schon vorgeschlagen, die Patienten nach ihrem theoretischen Idealgewicht zu dosieren (Collins et al. 2011).

Der Mutationstyp, insbesondere die bei der HA am häufigsten auftretende Intron 22-Inversion hatte weder eine Korrelation mit der HWZ (Abb. 28), noch wurde sie in der Rückwärtsselektion als relevante Variable für die Berechnung der HWZ identifiziert. Auch in der Literatur konnte kein entscheidender Zusammenhang gezeigt werden: in der Arbeit von Garcia-Martínez (2020) konzentrierte man sich auf drei Mutationstypen (Missense-,

Stopmutation und Intron 22-Inversion), davon wies die Gruppe mit Intron 22-Inversion gering kürzere HWZ als die Vergleichsgruppen auf.

Im Ergebnisteil dieser Arbeit wurde separat der Bezug der HWZ zum Patientengewicht und zum Patientenalter untersucht (Abb. 6 und 7). Beide Variablen haben eine positive Korrelation mit der HWZ, jedoch unterliegt die Gewichtsverteilung einer großen Streuung. Das Gewicht hatte, wie erwartet, eine positive Korrelation zur HWZ, jedoch war die Standardabweichung der individuellen Werte sehr ausgeprägt, es ist deutlich erkennbar, dass das Gewicht als alleiniger Faktor zur exakten Berechnung der HWZ nicht ausreicht. In der Arbeit von Zhang et al. (2017) wurde gezeigt, dass die Clearance signifikant vom Körpergewicht und dem vWF abhängt, beide Zusammenhänge konnten auch in meiner Arbeit beobachtet werden (vergleiche auch Abb. 12 und 24). Die Clearance sinkt also mit steigendem Gewicht exponentiell ab. Auch Björkman et al. beschrieben bereits 2012, dass die Clearance des FVIII mit steigendem Gewicht während des Wachstums im Kindes- und Jugendalter stark abnimmt. Dieser Trend setzt sich im Erwachsenenalter fort, jedoch sinkt die Clearance langsamer ab.

Eine weitere Studie von Garcia-Martínez et al. (2020) belegt eine positive Korrelation der HWZ mit dem Alter, Gewicht und eine negative Korrelation mit der Clearance. Dies entspricht exakt den Beobachtungen in meiner Arbeit. Obwohl das Patientenalter eine deutliche, positive Korrelation mit der HWZ zeigte (siehe Abb. 6), war diese Variable in unserer Regressionsanalyse kein signifikanter Faktor zur Berechnung der HWZ. Auch in der Arbeit von Zhang et al. (2017) zeigte die Einbeziehung des Alters keine Verbesserung des Modells zusätzlich zum Körpergewicht mit der Clearance. In beiden Arbeiten wurde als Erklärung die starke Korrelation zwischen Alter und Gewicht und die damit einhergehenden Ko-Linearität, die den Effekt dem Gewicht zuschreibt (vgl. Björkman et al. 2012), angeführt und Alter daher als entscheidender Faktor ausgeschlossen.

Eine Arbeit von Álvarez-Roman et al. (2017) ging ähnlich wie in meiner Arbeit vor, allerdings mit einer deutlich geringeren Fallzahl von 27 Patienten mit HA. Es wurden ebenfalls Daten aus der Prophylaxe-Therapie mit Advate® zur Auswertung herangezogen. Es wurden zwischen zwei und vier FVIII-Aktivitätsbestimmungen pro Patienten eingegeben. Dabei waren für 16 Patienten, also knapp 60 % der Patienten zwei Messungen vorhanden, für 5 Patienten drei Messungen, für 7 Patienten jeweils vier Messungen. In meiner Arbeit

wurden pro Patienten mehrere Messungen ausgewertet, der Mittelwert lag bei 6,7 Eingaben pro Patienten, bei ca. 80 % wurden > 2 Messungen ausgewertet, ohne jedoch einen klinischen Mehraufwand zu haben, da die Blutabnahmen regulär während der Kontrolluntersuchungen im Institut erfolgten. In der Studie wurde ein starker Zusammenhang zwischen Alter und HWZ festgestellt, sowie eine höhere Clearance bei Kindern. Dies deckt sich mit meinen Auswertungen (siehe Abb. 6, 8 und 10). Es wurde zudem der Vorteil hervorgehoben, den die graphische Darstellung des Tools bietet. Dies ist im Hinblick auf die Compliance bei Patienten und Eltern sicherlich als positiv zu bewerten. Die Möglichkeit, Talspiegel einzugeben, sowie das Spritzintervall mitzubestimmen mit einem höheren Schutz an bestimmten Tagen oder Uhrzeiten in Abhängigkeit von der PA, sowie die unmittelbare Auswirkung auf die individuelle FVIII-Aktivität zu sehen, kann sowohl das Verständnis verbessern als auch die Autonomie der Patienten fördern.

#### 4.2.2 Bezug von HWZ und vWF-Aktivität in Patienten mit Blutgruppe 0

Da der vWF den vorzeitigen, proteolytischen Abbau des FVIII verhindert, führt das Vorhandensein von mehr vWF zu einer längeren HWZ (Mazurkiewicz-Pisarek et al. 2016). Auch in gesunden Personen schwankt die individuell vorhandene Menge an vWF deutlich und hängt unter anderem vom jeweiligen Genotyp des Patienten ab. Es sind bereits viele Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP, engl. Single Nucleotide Polymorphism), d.h. Variationen einzelner Basenpaare in einem komplementären DNA-Doppelstrang bekannt, wie SCARA5, STAB2, SIGLEC-5, CLEC4M, KNG1, STXBP5, TMLHE, LRP1, CIB1, und CIB4, welche die vWF-Aktivität beeinflussen (Antoni et al. 2011). Zudem spielen Metabolisierung, Entzündungsparameter, Geschlecht, Rasse, Alkoholkonsum, Cholesterin- und Insulinlevel, Vorerkrankungen und Dauermedikation eine Rolle (Conlan et al. 1993). Die Menge an vorhandenem vWF hängt aber auch von der jeweiligen Blutgruppe des Patienten ab. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit der Blutgruppe 0 bis zu 25 % weniger VWF:Ag und FVIII aufweisen (Jenkins und O'Donnell 2006), wodurch die HWZ des FVIII deutlich verkürzt wird (O'Donnell und Laffan 2001, Wang et al. 2017). Die durchschnittliche Menge an VWF:Ag bei Patienten mit der Blutgruppe 0 liegt etwa bei 50 I.E./dL (Sousa et al. 2007). Auch bei unseren Patienten mit der Blutgruppe 0 zeigte sich überwiegend ein ähnlicher, verminderter VWF:Ag-Spiegel von < 80 I.E./dL im Vergleich zu den übrigen Patienten, die nicht die BG 0 hatten (vergleiche Abb. 22). Der Grund konnte bisher

noch immer nicht abschließend geklärt werden, es wird jedoch vermutet, dass die Blutgruppe 0 einen Einfluss auf das Enzym ADAMTS13 hat, welches als Initiator der Proteolyse des vWF identifiziert wurde (McGrath et al. 2010) oder allgemeiner die Clearance von vWF beeinflusst. Dafür zeigten sich höhere FVIII-Aktivitätslevel in der Blutgruppe A (Abb. 17 und Tab. 4). Die Blutgruppe A2 verhält sich dabei allerdings ähnlich wie die Blutgruppe 0. Dies wird in der aktuellen Literatur nicht unterschieden, wodurch sich eine Verzerrung für die Blutgruppe A ergibt.

Die Blutgruppe hatte in unserem Modell allerdings keine Relevanz als Prädiktor für die HWZ. Dies steht auch im Kontrast zu der Aussage von Gallinaro et al. (2008), die besagt, dass die Blutgruppe einen großen Einfluss auf die Varianz der HWZ des vWF habe und dadurch indirekt auf die FVIII-HWZ. Es wird ebenfalls spezifiziert, dass die HWZ des vWF in Patienten mit der Blutgruppe 0 kürzer sei als bei Patienten mit einer anderen Blutgruppe. Lenting et al. (2015) konnten sogar zeigen, dass eine akkurate Berechnung der FVIII HWZ anhand der Blutgruppe, der vWF-Aktivität vor der Infusion und dem vWF Propeptid möglich war. Dies gilt in gleicher Weise für die Pharmakokinetik bei Kindern, wie von Swystun et al. (2019) gezeigt werden konnte. Daher ist die Irrelevanz der Blutgruppe in unserer Berechnung zu hinterfragen. Der Fehler kommt wahrscheinlich dadurch zustande, dass die Fallzahl zu gering ist, da in unserem Patientenkollektiv nur eine geringe Fallzahl von 9 Patienten untersucht wurden, welche die Blutgruppe 0 aufwiesen.

Auch in der Studie von Lalezari et al. (2013) wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von endogenem vWF zu einer Bindung an FVIII:C führt, die gemeinsam als stabiler Komplex vor dem körpereigenen Abbau geschützt sind und dadurch eine längere Clearance für den FVIII resultiert. Die aktuelle Literatur zeigt zudem, dass eine positive Korrelation zwischen dem Alter und dem vorhandenen vWF besteht (Wang et al. 2017), was wiederum den oben beschriebenen Zusammenhang mit der Clearance erklärt, da die steigenden Mengen von VWF:Ag mit dem Alter zu einer verlängerten HWZ (Abb. 25) und dadurch ebenfalls einer abnehmenden Clearance führt (Abb. 24). Es wurde gezeigt, dass die Menge an VWF:Ag bei einem Alter von > 50 Jahren physiologischerweise signifikant ansteigt. Exakt dies konnte auch anhand meiner Daten grafisch nachgewiesen werden (siehe Abb. 23), sodass die Selektion des Alters durch unsere Rückwärtsselektion hinter-

fragt werden muss. Sie wird höchstwahrscheinlich, wie bereits erwähnt, durch die Kolinearität zu dem Gewicht bedingt, die zu einer Elimination einer der beiden Variablen bei der Selektion führt, obwohl sie eine wichtige Rolle für die Berechnung der HWZ haben kann. Zudem ist die Variable Alter besonders bei übergewichtigen Patienten eine zuverlässigere Variable, da die Diskrepanz zwischen Verteilungsvolumen und Gewicht vermieden werden kann. Eine Überlappung der unterschiedlichen Einflüsse der Variablen in diesem komplexen Zusammenhang ist nicht unwahrscheinlich, sodass nicht immer die eine alleinige Determinante bestimmt werden kann, die für einen Effekt ursächlich ist (Garcia-Martínez et al. 2020).

In meiner Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen Aktivität des FVIII, VWF:Ag und der HWZ hergestellt (vgl. Abb. 18). Sousa et al. (2007) beschrieben eine Ko-Abhängigkeit des FVIII zum VWF:Ag. Auch dies zeigte sich in meinen Daten: bei sehr niedrigem vWF-Spiegel von  $< 50 - 100$  wurden auch niedrige FVIII-Aktivitätslevel von  $< 10$  gemessen, die in einer relativ kurzen HWZ von  $7 - 10$  h resultierte. Dies wurde auch von dem Spearman's rho Koeffizienten in Tabelle 5 bestätigt. Es stieg die Aktivität des FVIII mit höherem Alter an (Abb. 19), dies könnte ebenfalls an der Beziehung zwischen vWF und FVIII liegen, da ein direkter Zusammenhang zwischen dem Talspiegel des FVIII und dem Alter bisher nicht beschrieben wurde. Im Bonner Institut werden diese unterschiedlichen HWZ durch eine individualisierte Therapie mit entsprechend höheren FVIII-Dosierungen kompensiert.

Eine Vorhersage der FVIII-HWZ aufgrund der gemessenen vWF-Menge ist näherungsweise möglich und der vWF sollte regelhaft in der Prophylaxe-Therapie bestimmt werden, um das individuelle Therapieregime zu verbessern. Auch eine Ergänzung des MyPKFit-Tools um den aktuellen vWF zur Prädiktion der HWZ wäre denkbar.

#### 4.2.3 Vergleich zur Gesamtpopulation, Dosierung und Spritzintervall

Wenn man die gemessenen FVIII-Aktivitätsspiegel auf der Zeitachse nach erfolgter Injektion (Abb. 16) betrachtet, zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung mit der Kurve aus der Arbeit von Björkman et al. (2012) mit einem exponentiellen Abfall der Aktivität, jedoch mit einer großen, interindividuellen Variation in den ersten 24 Stunden nach Injektion. Eine Blutabnahme in diesem Zeitraum sollte daher einen wichtigen Hinweis auf die individuelle HWZ liefern können. Es ist festzuhalten, dass die HWZ unserer Patienten im Durchschnitt

unterhalb der normalen PK-Population liegt. Dies kann daran liegen, dass die Randkategorien in der IHIS-Population unterrepräsentiert sind, z.B. sind nur wenige Patienten in der Alterskategorie 0 - 1 und 60 - 69 Jahren erfasst worden. Dasselbe gilt für Patienten mit einem Gewicht von 40 - 50 kg und mehr als 100 kg. In der Gewichtsklasse 120 - 130 kg ist z.B. nur ein einziger Patient aufgeführt. Die Injektionsmengen werden, auch aufgrund der vorgefertigten Injektionsmengen pro Flasche, meist auf 500 oder 1000 Einheiten aufgerundet. Die Injektionsmenge der letzten Substitution muss bei jeder neuen Probe angegeben werden, sodass möglicherweise von dem Programm eine bewusste Höherdosierung angenommen und berücksichtigt wird; dies würde zu einer kürzeren HWZ führen. Inwiefern die Dosis der letzten Injektion jedoch für die Berechnung der HWZ eine Rolle spielt, ist aus dem Programm nicht ersichtlich.

Um die Berechnung der Einzeldosis auf dem Boden der berechneten HWZ zu initiieren, sollten Dosierungsintervall und Zieltalspiegel frei gewählt werden. Es wurde dabei meist ein zweitägiges Intervall gewählt, da dies häufig mit der Realität übereinstimmt, was sich auch anhand der Abbildungen 29 und 30 zeigen lässt. Dies war bei einer besonders langen oder kurzen HWZ nicht immer möglich, ohne auf ein tägliches Substitutionsschema auszuweichen, was im Hinblick auf die Patientencompliance als unvorteilhaft einzuschätzen ist. Alternativ musste der Zieltalspiegel gesenkt werden. Dabei war die minimale Voreinstellung des Talspiegels auf 1 % begrenzt. Weniger Aktivität ist für eine Prophylaxe nicht anzustreben oder zu tolerieren, da die Blutungsrate sonst sehr deutlich ansteigt (Dargaud 2018). In der oben beschriebenen Arbeit von Álvarez-Roman (2017) wurde bei 16 von 27 Patienten (knapp 60 %) ein Talspiegel von 1 % eingegeben, da ein guter Gelenkstatus vorlag und ein jährliches Blutungsrisiko (bleeding risk, BRisk) von  $< 1$  bestand, welches aufgrund des physischen Aktivitätslevel anhand des Broderick scores eingeteilt wurde (Broderick et al. 2012); für immerhin 10 von 27 Patienten (knapp 40 %) wurde mit einem Talspiegel von 2 % kalkuliert, da sie ein BRisk  $> 1$  aufwiesen, oder eine besondere PA und nur bei einem jungen Patienten wurde er auf 3 % angesetzt. Höhere Talspiegel wurden nicht angestrebt. Die Patienten litten alle unter einer schweren HA, bei 21 von 27 war ein exzellenter Gelenkstatus dokumentiert und der Median für das Alter betrug 16,1 Jahre. Im Vergleich dazu wurde bei ca. 40 % unserer Patienten ein Talspiegel von  $> 2$  %

angesetzt, also deutlich höher. Bei einem Altersmedian von 30,8 Jahren in unserem Patientenkollektiv und dem damit einhergehenden, aggravierten Gelenkstatus ist dies sicherlich ein sinnvolles Therapieziel.

In der Arbeit von Hermans et al. (2018) wurden rFVIII Konzentrate mit Standardhalbwertszeit (SHL) mit rFVIII mit extended half-life Produkten (EHL) bezüglich der Zeit zum Erreichen des Talspiegels verglichen. EHL-Produkte sind rFVIII-Konzentrate, die durch FVIII:C Fusion und PEGylierung eine verlängerte HWZ erreichen. Es zeigte sich, dass sowohl bei einem 3x wöchentlichen Spritzintervall als auch einem strikt 2-tägigen Intervall alle 48 Stunden bei einer Substitutionsmenge von 30, bzw. 40 I.E./kg KG nur etwa 20 % (entsprechend ca. 30 Patienten von 152) einen Zieltalspiegel von 3 % nicht unterschritten. Einen Zieltalspiegel von 5 % FVIII-Aktivität konnten nur ca. 5 % der Patienten mit der o.g. Spritzmenge erzielen, der Anteil der Patienten mit einem Talspiegel von 10 % war vernachlässigbar gering. Der Abfall von 60 % auf 20 % der Patienten, die noch einen Talspiegel von 1 % und 3 % erreichten, war sehr stark. Die EHL-Produkte fielen deutlich langsamer in ihrer Aktivität, sie reduzierte sich etwa jeweils um weniger als die Hälfte in den Schritten 1 %, 3 %, 5 % und 10 %. Um also höhere Talspiegel mit SHL rekombinanten Produkten zu erhalten, muss die Menge an substituiertem FVIII deutlich angehoben werden. Es muss zudem für einige Patienten ein 3 x wöchentliches Therapieregime hinterfragt werden, da sie nach einem 72-stündigen Intervall gegebenenfalls einen Talspiegel erreichen, der sie nicht mehr ausreichend vor Blutungen schützt und daher eine 48-stündige Infusion einen deutlichen Vorteil bietet, auch wenn dies häufigere Injektionen bedeutet. Auch dieses Szenario kann von MyPKFit berechnet werden.

Dass die beiden Variablen 'Dosierung' und 'Spritzintervall' bei der Berechnung eine Rolle spielen, spiegelt sich auch in dem Endmodell der Regressionsanalyse wider. Beide Variablen haben einen Einfluss auf die Größe 'HWZ' und bedingen einander. Auch dieser Zusammenhang wird ebenfalls von der verwendeten Formel festgelegt. Bei unseren Beispielpatienten zeigte sich, dass häufig nach 48 Stunden ein kritischer Talspiegel erreicht wird, sodass ein zweitägiges Spritzintervall noch immer den besten Schutz bieten sollte.

#### 4.2.4 Blutungsraten

Das vermehrte Auftreten von Blutungen ist das führende Symptom der schweren Hämophilie. Somit muss das Senken der jährlichen Blutungsraten das Hauptziel in der Therapie sein. Es wird dabei unterschieden nach der Art des Auftretens, das heißt ob spontan oder traumatisch, wobei die spontanen Blutungen, die physiologischerweise bei Gesunden nicht vorkommen, umso mehr als Ausdruck der Erkrankung und als Maß für den Therapieerfolg gelten. Außerdem wird die Lokalisation der Blutungen dahingehend spezifiziert, ob es sich um Gelenkblutungen handelt oder nicht. Da der durch Hämarthropathien bedingte Gelenkschaden die Spätkomplikation der Hämophilie darstellt, sind die Gelenkblutungen ein wichtiger Prädiktor für Schmerzen, Operationen und Lebensqualität im Verlauf des Patientenlebens. Selbst eine einzelne Gelenkblutung in der Adoleszenz kann gravierende Folgen für das betroffene Gelenk haben und die Entwicklung einer Arthrose anstoßen. In unserem Ahead Adhoc Bleeding Center wurden die Blutungsraten nach fünf Untergruppen aufgeschlüsselt: die gesamte Blutungsrate, die spontane vs. die traumatische, jährliche Blutungsrate, und die Gelenk- vs. Nicht-Gelenk-Blutungen. Dabei wurden alle Werte für die betreffende Alterskategorie einer HWZ betrachtet und ein Mittelwert daraus gebildet. Es zeigte sich eine altersabhängige Entwicklung der unterschiedlichen Blutungstypen. So traten traumatische Blutungen deutlich häufiger im Kindes- und Jugendalter auf, was durch ein erhöhtes Aktivitätsniveau hervorgerufen wird (vgl. Broderick et al. 2012). Auch in der Blutungsliste werden viele, derartige Blutungen dokumentiert, die durch Bagatelltraumata wie Stürze etc. induziert wurden. Auch die Varianz der Gelenkblutungen nimmt mit dem Alter ab. Die spontanen Blutungen sind im Vergleich dazu über die Jahre konstant mit einem Mittelwert von 1,2 und einem Median von nur 0,5 (vgl. Tab 10). Dies verwundert, da man einen Zusammenhang zwischen einer verlängerten HWZ mit weniger spontanen Blutungen vermutet. Dies konnte mit unseren Daten nicht gezeigt werden. Allerdings bedeutet dies, dass die betrachteten Patienten im Bonner Institut unabhängig von ihrer individuellen HWZ mit wenigen, spontanen Blutungen sehr gut eingestellt sind. In der Literatur werden die Blutungsraten selten so dezidiert wie in unserer Blutungsliste aufgeführt, meist wird nur die mediane, jährliche Blutungsrate angegeben. Diese liegt z.B. bei Dargaud et al. (2018) bei 3,3 für Erwachsenen und bei 3,1 für die kindliche Population. Dies entspricht etwa dem Median unserer Gesamtblutungsrate von 3,5.



In der Arbeit von Manco-Johnson et al. (2017) wurden explizit die traumatischen Blutungsraten untersucht und als halbjährliche Blutungsraten angegeben. In Hinblick auf die Daten, welche für diejenigen Patienten (2 – 29 Jahre) erhoben wurden, die eine regelmäßige Prophylaxe erhielten, ergab sich ein Rückgang der jährlichen Gelenkblutungen von 3,03 im Jahr 1999 auf 2,36 im Jahr 2010 über alle Altersklassen. Das bedeutet eine doppelt so hohe, jährliche Blutungsrate von 6, bzw. 4,7. Im Vergleich dazu liegt der Mittelwert der Gelenkblutungen in unserem Patientenkollektiv bei 2,36 und der Median 1,5. Ein ähnliches Verhältnis ergibt sich für die Gesamtblutungsraten. Diese wurden bei Manco-Johnson als 4,91 bzw. 4,07 für sechs Monate errechnet. Der jährliche Mittelwert lag für die AHEAD-Population bei 6,28 und der Median sogar nur bei 3,5.

Dass die Blutungsrate dabei erheblich von der individuellen FVIII-Aktivität des Patienten abhängt, zeigt sich in Abb. 38. Mit steigender Aktivität des FVIII sinkt die jährliche Blutungsrate. Der Graph aus unseren Daten ist deckungsgleich mit denen aus Valentino et al. (2016), auch bei unseren Patienten gibt es die vier Kategorien: hohe Aktivität – niedrige ABR, hohe Aktivität – hohe ABR, niedrige Aktivität – hohe ABR und niedrige Aktivität – niedrige ABR. Es gibt in unseren Daten nur vier Werte, die durch eine besonders hohe ABR bei hohen FVIII-Aktivitäten auffallen. Davon wurden drei bei erwachsenen Patienten erhoben. Der überwiegende Teil der Patienten hat eine ABR von  $< 2$  bei einer FVIII-Aktivität von 0 – 10 %. Es zeigt sich eine deutlich reduzierte ABR bei höheren FVIII-Spiegeln. In der Arbeit wurden zudem, wie in unserer Blutungsübersicht, nach traumatischen, spontanen, Gelenk- und Nicht-Gelenkblutungen unterschieden. Bei Valentino et al. wurde ebenfalls bestätigt, dass eine höhere FVIII-Aktivität einen höheren Schutz für die Patienten bedeutet. Und zwar für jede Art von Blutungen, insbesondere aber für die spontan auftretenden Blutungen. Dies ist deckungsgleich mit unseren Beobachtungen. Allerdings gilt dies v.a. für gut eingestellte, erwachsene HA-Patienten. In Abb. 40 sieht man, dass es bei Kindern bei gleicher FVIII-Aktivität zu deutlich mehr traumatischen Blutungen kommt. Dies erklärt sich durch die erhöhte physical activity bei Kindern.

Dem entsprechend verhält sich auch die Beziehung zwischen HWZ und der ABR, da die HWZ aus den eingegebenen Datensätzen über die gemessene FVIII-Aktivität von MyPKFit berechnet wurden und daher direkt miteinander korrelieren. Dabei fällt allerdings in unseren Daten auf, dass der Zusammenhang zwischen einer höheren HWZ und dem

Auftreten von Blutungen im Allgemeinen deutlich negativ korreliert ist (siehe Abb. 41), mit spontanen Blutungen allerdings kaum eine Korrelation erkennbar ist (siehe Abb. 42). Einerseits fällt es leichter bei einer längeren HWZ einen guten Talspiegel und damit geringere Blutungen zu erreichen. Wenn man aber nach dem Talspiegel einstellt, dann gibt man bei Patienten mit guter HWZ eine geringere Dosis, so dass dann ein protektiver Effekt der HWZ nicht mehr unbedingt zu sehen ist. Die Blutungen sind über alle HWZ gleichmäßig verteilt, Ausreißer kommen bei Patienten mit verschiedensten HWZ von 7,5 – 15 vor. Das Verhältnis der spontanen Blutungen und Gelenkblutungen zu dem Vorhandensein von vWF (vgl. Abb. 43 und 44) unterliegt jedoch wieder einer negativen Relation wie zu erwarten durch die stabilisierende Wirkung des vWF auf den FVIII und damit die HWZ.

Bei der expliziten Betrachtung der Blutungsraten fielen insgesamt acht Patienten mit besonders hohen Blutungsraten auf. Darunter waren fünf, die zu dem Zeitpunkt im Kleinkindalter waren mit einer Altersspanne von sechs Jahren (Geburtsjahrgang 2001 – 2007). Bei diesen wurden überwiegend traumatische Blutungen dokumentiert mit einem leichten bis maximal mittleren Schweregrad der Blutungen. Nur zwei der Patienten hatten zudem wenige Gelenkblutungen. Die drei übrigen Patienten waren zwischen 1987 und 1996 geboren. Davon besonders auffällig war der 1996 geborene Patient, der sowohl viele spontane als auch Gelenkblutungen verzeichnete. Er verfolgte ein 3 x wöchentliches Spritzschema mit jeweils 2.000 I.E. Es wurden häufig FVIII-Aktivitäten von  $< 1\%$  nach 48 h gemessen, sodass die Dosierung für einen Schutz des Patienten nicht ausreichen kann. MyPKFit berechnete für diesen Patienten eine HWZ von anfangs 6,9 h, später 9,3; er wurde im Alter von 6 - 19 Jahren betrachtet. Um einen maximalen Talspiegel von  $1\%$  zu erzielen, wurden im Kindesalter 500 I.E., in der Adoleszenz 2.000 – 3.000 I.E. alle 48, bzw. 72 h vom Programm empfohlen. In die Realität übertragen hätte daher eine Anpassung gemäß MyPKFit erfolgen sollen. Welche Gründe vorlagen, bei dem alten Spritzschema zu verbleiben, ist aus den reinen Daten nicht ersichtlich.

#### 4.2.5 Diskussion der Lagerausgänge

Die exemplarisch untersuchten Lagerausgänge pro Jahr für die o.g. Patienten A - E zeigten eine deutliche Abweichung von der von dem Programm empfohlenen Menge. Bei dem Lagerausgang wurde die gesamte Menge abgefragt, die für den Patienten ausgegeben wurde, dies beinhaltet sowohl den stationären Verbrauch bei Operationen als auch die

Heimselfbehandlung. Alle Rückgaben von überschüssigen Faktoren wurden vom Ausgang abgezogen, diese Rückgaben sind für die stationären Ausgaben mengenmäßig von Relevanz, bei der ambulanten Substitution nur eine seltene Ausnahme. Der Wert ist also korrigiert und spiegelt die Menge wider, die dem Patienten tatsächlich für Injektionen zur Verfügung stand.

So werden Patienten A, B und D im Vergleich zur MyPKFit-Berechnung höher, der Patient E niedriger dosiert. Nur bei dem Patienten C stimmten beide Angaben fast überein. Ein Grund dafür ist die berechnete HWZ, die zwar in der Tendenz mit der tatsächlichen Substitution übereinstimmt, je nachdem aber einen deutlichen Einfluss auf die Substitutionsmenge haben kann. Wenn man den berechneten Jahresverbrauch aus den Empfehlungen von MyPKFit also mit dem tatsächlichen Lagerausgang vergleicht, kann man Rückschlüsse auf eine tendenziell verlängerte oder verkürzte HWZ ziehen. Andererseits muss die tatsächliche Substitutionsmenge wie oben schon angesprochen kritisch betrachtet werden, da es sich hierbei nicht nur um den Grundbedarf des Patienten in der Prophylaxetherapie handelt. Sowohl Blutungen als auch elektive oder notfallmäßige Operationen gehen mit einem deutlich erhöhten Bedarf an Faktor VIII und damit Substitutionen einher, die sich auch in dem Jahresverbrauch niederschlagen. Den stationären Verbrauch und die Blutungsbehandlungen herauszufiltern war bei der Abfrage des Jahresverbrauchs nicht möglich. Von MyPKFit wird jedoch ausschließlich die Menge pro Substitution berechnet, woraus sich mit Hilfe des Injektionsintervalls eine Jahresmenge rein rechnerisch kalkulieren lässt. Eine zusätzliche Menge für die Behandlung von Blutungen ist darin nicht berücksichtigt. Somit sind die Zahlen nur bedingt vergleichbar. Dennoch zeigte sich eine ähnliche Tendenz in der von MyPKFit berechneten HWZ in Bezug auf den Jahresverbrauch/kg im Jahr 2012 (Abbildung 34) mit einer durchschnittlichen FVIII-Jahresmenge von 5.000 I.E./kg KG bei den erwachsenen Patienten wie in den rein retrospektiv erhobenen Daten über den Jahresverbrauch in der jeweiligen Alterskategorie (Abbildungen 31 - 33), wodurch gezeigt wird, dass die durchschnittlich empfohlene Menge ungefähr der tatsächlichen Substitutionsmenge entspricht. Und sie liegt damit höher als die in den Leitlinien von 2014 empfohlene Menge von 20 - 30 IE/kg KG für die Einmalsubstitution. Dies berücksichtigt ebenfalls nur die reine Prophylaxe und hat, wie bereits erwähnt, nur einen empfehlenden Charakter.

#### 4.2.6 Zieltalspiegel in Theorie und Praxis

Der Zieltalspiegel wurde für 60 % der Patienten auf 1 und 2 % angesetzt und wird in den meisten Studien üblicherweise als Talspiegel vorgegeben (Dargaud et al. 2018). Es konnte dabei aufgrund der Datenlage keine Rücksicht auf die körperliche Aktivität genommen werden und leitete sich rein von der berechneten Halbwertszeit ab. Die Berechnung eines physical activity (PA)-associated bleeding risk (BRisk) wie in der Arbeit von Álvarez-Román (2017b), führte bei höherer Aktivität oder Gelenkverletzungen zu einem Ansetzen des Zieltalspiegel auf 2 % (statt 1 %) bei einem BRisk  $> 1$ . Die Festlegung dieses Talspiegels ist aber laut Dargaud et al. (2018) nach wie vor willkürlich. Der fehlende Bezug zum Aktivitätslevel des Patienten kann dazu führen, dass sportlich aktive Patienten von dem MyPKFit-Programm nicht automatisch identifiziert und unterschätzt werden. Dies wird im klinischen Alltag ausgeglichen, indem Patienten mit einem hohen Aktivitätslevel, besonderen beruflichen Anforderungen oder Extremsportarten identifiziert und bewusst höher dosiert werden, bzw. der Talspiegel höher angesetzt wird. Ebenso wird bei bereits vorhandenen Gelenk Arthropathien oder chronischer Synovitis verfahren. Eine individuelle Eingabe der Patientendaten im Beisein des Patienten könnte zu einer verbesserten Einschätzung (Ansetzen des Talspiegels) und daraus resultierenden Berechnung führen und auch persönliche Wünsche zum Spritzintervall berücksichtigen. Der in meiner Untersuchung festgelegte Zieltalspiegel war in Abhängigkeit von der berechneten HWZ gewählt. Dabei war man nicht frei in seiner Wahl zwischen 1 - 5 %, bei sehr kurzen HWZ musste man z.B. entweder auf ein tägliches Spritzintervall wechseln, oder einen geringeren Talspiegel wählen. Wenn man sich für eine tägliche Injektion entschied, wurde automatisch ein höherer Talspiegel von z.B. 3 % vorgegeben. Dies zeigt sich in Abb. 21 sehr gut, je länger die HWZ war, desto höher konnte der Talspiegel gewählt werden. Gleiches galt für die gemessene FVIII-Aktivität (Abb. 20), da die HWZ aufgrund der Talspiegel aus der Prophylaxe berechnet wurden. Bei einer langen HWZ war auch die Konstellation möglich, dass trotz eines 2-tägigen Spritzschemas ein minimaler Talspiegels von 5 % erreicht wurde, ein Herabsetzen desselben war nicht möglich. Es wurde nicht bei allen Patienten grundsätzlich ein Talspiegel von  $> 3$  % angesetzt, um nicht unnötig hohe Substitutionsmengen zu generieren. Die gewählten Spiegel waren weder an die persönliche FVIII-Aktivität noch an die tatsächlich dokumentierten Substitutionsmengen angepasst, sondern

waren primär an die berechnete HWZ angelehnt. Zudem lagen keine Angaben zum Gelenkstatus der Patienten vor. Allerdings müsste man sich in der Realität zudem an dem Aktivitätsniveau des Patienten orientieren, um Gelenkblutungen zu verhindern. Dies ist auch aus ökonomischen Gesichtspunkten relevant, da die Kosten einer Blutung deutlich höher sind als die Anpassung der Prophylaxe, da während der Blutung über mehrere Tage zweimal täglich bis zu 4.000 IE infundiert werden müssen. Es konnte in der Arbeit von Iannazzo et al. (2017) gezeigt werden, dass die zurechtgeschnittene Prophylaxe mit MyPKFit dazu führte, dass die Menge an FVIII bei Patienten mit einem Talspiegel  $< 1\%$  erhöht, dafür aber bei deutlich mehr Patienten mit einem Talspiegel von  $> 5\%$  sogar gesenkt werden konnte, was am Ende zu einer Kostenersparnis führte. Letztendlich wurden Talspiegel im Bereich von  $1 - 5\%$  angestrebt, was einer moderaten Ausprägung der Hämophilie entspräche. Abgesehen davon resultieren aus einer besseren Kalkulation der Therapie automatisch Einsparungen durch eine resultierende, geringere Blutungsrate. Außerdem führen bereits vorhandene Gelenk Arthropathien und chronische Synovitis im höheren Patientenalter wieder zu einem höheren FVIII-Verbrauch und häufigeren Blutungen (Srivastava et al. 2020, Causemann 2014, Oldenburg 2015), sodass auch auf lange Sicht ein sinnvoller, eher höher orientierter FVIII-Verbrauch praktiziert werden sollte. Es sei nur am Rande erwähnt, dass dies auch aus sozioökonomischer Sicht relevant ist, um Fehlzeiten der Patienten auf der Arbeit (oder entsprechend der Schule) zu minimieren.

Bei unserer Patientenkohorte wurden bei 28 von insgesamt 274 ausgewerteten Messungen der FVIII-Aktivität ein Talspiegel von  $\leq 1$  gemessen. Nach der Vorgabe von Iannazzo wäre bei all diesen Patienten eine höhere Dosierung anzustreben.

#### 4.3 Anwendungsbeispiele und Einsatz in der Prophylaxe

Die genaue Betrachtung der AHEAD-Patienten im Ergebnisteil zeigt, dass die HWZ-Bestimmung eine gute Hilfestellung bei der Prophylaxe-Therapie wie folgt sein könnte:

Im direkten Vergleich zwischen MyPKFit-Empfehlung und Praxis zeigte sich für Patient B, dass er später gut eingestellt war, es wurden zweimalig Ileopsoasblutungen dokumentiert, sodass die Dosierung erhöht wurde, um weitere Blutungen zu vermeiden. Dies war erfolgreich, jedoch kam es im Verlauf zu mehreren Operationen bei fortgeschrittener Ge-

lenksarthrose in Hüft-, Knie- und Sprunggelenken. Er hat im Vergleich zu dem Patientenkollektiv eine sehr lange HWZ und es wurde ein regelmäßiges Spritzschema von 2000 I.E. alle 2 Tage oder 3 x wöchentlich verfolgt, worunter er klinisch gut eingestellt ist. Der bei MyPKFit vorgegebene Zieltalspiegel von 3 - 5 % wird in der realen Prophylaxe annähernd erreicht, da die 48-Recovery-Zeit bei etwa 3 % lag. Der Patient ist daher grundsätzlich ausreichend geschützt.

Umgekehrt verhält es sich mit Patient C. Er hat eine etwas kürzere HWZ als der Durchschnitt, unter seiner Substitution kam es kaum zu Blutungen. MyPKFit empfahl in diesem Fall eine geringere Dosierung als diejenige, die tatsächlich appliziert wurde, um ein FVIII-Aktivitätslevel von 1 %, später 2 % nicht zu unterschreiten. Auch die tatsächlich gemessenen Talspiegel lagen nach 48 Stunden bei 2 %, was einen guten Schutz vor Blutungen bieten sollte bei dem verfolgten, 2-tägigen Spritzintervall. Es ergaben sich keine spontanen Blutungen, aber multiple subkutane Hämatome, sodass die Dosierung gerechtfertigt ist. Zudem kam es zu einer traumatischen Blutung im Bereich der linken Großzehe, die bereits im beobachteten Zeitraum zu einer Arthrose führte, was im Alter von 18 Jahren sehr früh ist. Auch im Sinne dieser Prävention hat die Dosierung ihre Berechtigung. Eventuell hätte aber auch eine Umstellung von einer abendlichen auf eine morgendliche Substitution von insgesamt weniger FVIII denselben Erfolg erzielt, da somit mehr FVIII-Aktivität während der aktiveren Tagesstunden zur Verfügung gestanden hätte. Dies war dem Patienten und seinen Eltern jedoch leider nicht möglich. Die Compliance wurde mehrfach besprochen, ohne eine Anpassung zu erzielen. Bei Patient E ist die HWZ zunächst im Normbereich, später leicht über dem Durchschnitt. MyPKFit hätte eine höhere Dosierung empfohlen als in der Realität durchgeführt worden war. Bei diesem Patienten wurde während der Prophylaxe ein Zieltalspiegel von 2,7 % gemessen, der dem für MyPKFit vorgegebenen Talspiegel von 2, später 3 % entspricht. Beide Spritzintervalle – das reale und das errechnete – liegen bei zwei Tagen. Dies, und die Tatsache, dass es unter der Prophylaxe kaum zu Blutungen gekommen ist, bestätigt die praktizierte Substitution, die Dosierung und der Talspiegel scheinen ausreichend zu sein, um spontane Blutungen zu verhindern und eine Anpassung gemäß dem MyPKFIT-Programm ist nicht erforderlich. Bei diesem Patienten wäre nur aufgrund eines sportlich sehr hohen Anspruches möglicherweise eine Höherdosierung besonders an sportlich aktiven Tagen zu diskutieren, wie es

in den Tagebüchern auch dokumentiert wurde, um eine suffiziente Reduktion des Blutungsrisikos zu erreichen.

Für Patient D empfiehlt das Programm eine niedrigere Dosierung im Vergleich zu der tatsächlichen Substitution. Der Patient hat im Alter von 30 - 39 Jahren zunächst eine etwas längere HWZ als seine Altersgruppe, im Alter von 40 - 49 Jahren dann eine etwas kürzere HWZ. Das Tool MyPKFit empfahl zunächst eine Dosierung von 22,6 I.E./kg KG und später eine höhere Dosierung von 36,7 I.E./kg KG alle 48 Stunden, um einen Talspiegel von 3 %, später (paradoxe Weise) nur 2 % zu erreichen. Die Realität liegt bei ihm dazwischen mit einer tatsächlichen, täglichen Substitution von 26 I.E./kg KG, durch die ein Talspiegel von 8 % nach 24 Stunden in beiden Alterskategorien erreicht wird. Damit ist er sehr gut eingestellt. Der Patient erlitt kaum Blutungen, und wenn, dann vorwiegend durch traumatische Verletzungen. Er hatte nur eine spontane Gelenkblutung 2013, mehr wäre bei dem hohen Talspiegel auch nicht zu erwarten gewesen. Sollte der Patient keine außergewöhnlichen Ansprüche haben, die einen so hohen Talspiegel rechtfertigen, wäre eine niedrigere Dosierung zu überlegen. Auf der anderen Seite sind die Gelenke des Patienten jedoch schon deutlich vorgealtert, es liegen Arthropathien in Knie-, Hüft-, Sprunggelenken und Schultergelenken vor, die eine höhere Dosierung rechtfertigen. Eine noch höhere Dosierung, wie von MyPKFit für den Patienten in dieser Alterskategorie empfohlen wurde, scheint nicht unbedingt erforderlich zu sein.

Ein Negativbeispiel stellt Patient A dar. Er hat eine kurze HWZ und unter der Substitution kommt es immer wieder zu Blutungen, die allerdings fast überwiegend traumatisch verursacht sind. Er ist zu Beginn der Untersuchung noch ein Kleinkind, später ein Grundschulkind, was entsprechend ein hohes Aktivitätsniveau hat. Er erhält eine Prophylaxe mit 25,6 I.E./kg KG alle 1 - 2, manchmal drei Tage, welche in einem üblichen Bereich liegt, aber für diesen Patienten nicht auszureichen scheint. Die gemessene FVIII-Aktivität lag nach 24 Stunden noch bei guten 2 %, nach 48 Stunden wurden aber nur noch Werte  $\leq 1$  % gemessen, das Vorhandensein eines Hemmkörpers wurde vorsorglich ausgeschlossen. Die gehäuft auftretenden Blutungen wurden durch eine temporäre Anpassung der Prophylaxe therapiert. Aus den Tagebüchern geht hervor, dass die behandelnden Ärzte die Möglichkeit einer täglichen Substitution mit den Eltern besprochen haben. Die Mutter war

auch gewillt, dies umzusetzen, scheiterte aber schließlich an der Umsetzung und der Herausforderung, die eine tägliche Substitution eines Kleinkindes bringt, zumal sie zwei HA-betroffene Kinder hat. Auch das MyPKFit-Tool empfiehlt eine tägliche Substitution, um einen Talspiegel von 3 % zu erhalten. Die Dosierungsempfehlung im jüngeren Alter von MyPKFit liegt niedriger, was für diesen Patienten nicht adäquat wäre. In der älteren Alterskategorie ist die Empfehlung von MyPKFit allerdings höher als die tatsächliche Substitution. Eine tägliche Substitution bei Kindern im Alter von 0 - 9 Jahren ist, wenn möglich, zu vermeiden, andererseits muss – wie erfolgt – die Sicherheit des Patienten mit den Eltern eingehend besprochen werden. Man entschied sich dann für eine höhere Dosierung in einem 2-tägigen Spritzintervall.

Die Patientenbeispiele zeigen, dass die HWZ eines Patienten intraindividuell über die Zeit variieren kann. Während die PK eines Patienten in einer Alterskategorie noch exakt mit der übrigen Population übereinstimmt, kann die HWZ zehn Jahre später dennoch sowohl nach oben als auch nach unten abweichen. In der Regel steigt die Halbwertszeit intraindividuell mit steigendem Alter an. Dafür sind stetige Variablen verantwortlich wie etwa Alter, Gewicht oder Größe und damit einhergehende Faktoren wie Clearance und insbesondere die Menge an VWF:Ag. Aufgrund dessen ist ein regelmäßiges Hinterfragen und Überprüfen der Therapie einschließlich der Pharmakokinetik durch das Hämophilie-Zentrum weiterhin erforderlich. Mit 5 beispielhaft betrachteten Patienten ist natürlich keine valide Aussage über die Aussagekraft des Programmes möglich. Dazu ist eine langjährige Anwendung im Institut, mit den Patienten und unter regelhafter Überprüfung der Empfehlungen erforderlich. Zu dem Zeitpunkt, als die Daten dieser Arbeit eingegeben wurden, ging es zunächst auch um die Bestätigung und Verdeutlichung der bereits praktizierten, individualisierten Prophylaxe am Patienten in Form einer numerischen, mit anderen Patienten vergleichbaren HWZ, die man so zuvor nur aufwendig berechnen konnte.

#### 4.4 Fehleranalyse

In unserer Studie muss mit einer gewissen Unschärfe gerechnet werden, da die Studie retrospektiv die bereits erhobenen Daten aus dem Institut verwendet. Diese basieren auf den Patientenangaben und Tagebüchern, in denen die Substitution dokumentiert wird. Das bedeutet, es kann nicht überprüft werden, ob der tatsächliche Zeitpunkt der letzten Substitution exakt mit den Patientenangaben übereinstimmt. Auch Blutungsereignisse



wurden von den Patienten nicht vollständig angegeben, wie man den Patientenbeispielen aus dem Ergebnisteil dieser Arbeit entnehmen kann. Ein eigenständiges Ändern des Therapieregimes ist denkbar. Dies zeigte sich auch in der genaueren Betrachtung einzelner Patienten, die das Regime häufig wechselten. Die Ursache dafür kann nachträglich kaum ermittelt werden. Ein festes Spritzschema scheint für das MyPKFit nicht erforderlich, da nur Zeitpunkt der FVIII-Bestimmung und Zeitpunkt der letzten Injektion abgefragt wird. Ob der Patient am Tag vor der letzten Injektion seine vorletzte Injektion hatte oder einem dreitägigen Spritzschema folgt, wird leider nicht berücksichtigt. Damit kann ein kumulierender Effekt des FVIII von MyPKFit nicht erfasst werden.

Die Gewichtsangaben stammen zum einen Teil von den Patienten selbst. Auch wurde nicht bei jeder Bestimmung der FVIII-Aktivität das Gewicht ermittelt oder abgefragt. Eine Gewichtsschätzung erfolgte durch Mittelwertberechnung zwischen der letzten und der darauffolgenden Angabe. Auch dies kann zu einer gewissen Unschärfe in der gewichtsabhängigen Dosierung führen. Gerade im Kindesalter steigt das Gewicht nicht linear an, sondern folgt der Perzentilenkurve. Dies konnte hier bei fehlenden Eingaben nicht exakt rekonstruiert werden und es wurde auch im Kindesalter der Mittelwert zwischen zwei Eingaben berechnet. Da Kinder häufiger in die Sprechstunde einbestellt werden, kann diese Unschärfe jedoch vernachlässigt werden.

Des Weiteren ist der Abnahmezeitpunkt der Faktor VIII-Aktivität in unserem Datensatz zu hinterfragen. Von MyPKFit werden zwei Blutentnahmen abgefragt, welche 3 - 4 Stunden und 24 - 36 Stunden nach erfolgter Substitution entnommen und ausgewertet werden sollten. Dies war mit unserem Datensatz nicht möglich, da es sich jeweils nur um eine Blutentnahme handelte, zu welcher der zugehörige, letzte Injektionszeitpunkt anamnestisch erfragt, und das Zeitintervall berechnet wurde. Diese lagen daher recht breit gestreut zwischen 3 und 74 Stunden nach der Injektion. Im Ausgleich dafür wurden jedoch mehrere Messungen während einer bestimmten Alterskategorie eingegeben, sodass der Fehler durch die Einmal-Eingabe minimiert werden sollte. Wie groß dieser Fehler wirklich ist, könnte in einer prospektiven Studie bestimmt werden, in der die zweifache Abnahme nach einmaliger Substitution eines Patienten mit entsprechender Mehrfacheingabe wie in meiner Arbeit verglichen wird. Auch die Länge der Spritzintervalle unterlag in meiner Arbeit einer großen Standardabweichung, wie man auf den Abbildungen 45 - 51 sehen kann.

Der Abnahmezeitpunkt lag häufig mehr als 36 Stunden zurück, wurde jedoch von dem Programm akzeptiert. Somit war weder die Forderung nach einer Abnahme kurz nach Injektion noch eine zweite Abnahme am Folgetag erfüllt.

Zudem ist die Gültigkeit der Berechnungen für Kinder noch nicht ausreichend untersucht, der Hersteller empfiehlt daher die Anwendung ab 16 Jahren und ab 45 kg KG (Takeda 2022). Die Berechnungen von MyPKFit sind daher im klinischen Alltag kritisch zu hinterfragen und anzupassen. Die vorliegenden Daten sind auch in Hinsicht auf die kindlichen Alterskategorien unterrepräsentiert. Die Patienten < 10 Jahren machen einen Anteil von 26,6 % aus. Aufgrund der engeren Unterteilung der Alterskategorien in 2-Jahres-Schritten sinkt dadurch auch die Anzahl der Beispielpatienten für die einzelnen Kategorien. Zur Bestimmung der HWZ bei Kindern wurden in der Arbeit von Álvarez-Román (2017) Blutabnahmen an fünf unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführt. In meiner Arbeit lagen oft weniger Messpunkte vor. Gleiches gilt für die adoleszenten Patienten. Der Anteil der Patienten zwischen 10 - 19 Jahren beträgt 21,4 %. Während der Adoleszenz konnten in dieser Arbeit eine hohe Spannbreite der HWZ beobachtet werden. Die Standardabweichung liegt im Alter > 20 Jahren mit > 2 höher als in der Kindheit. Diese Standardabweichung liegt in unserem Beispiel auch in der Alterskategorie 14 - 15 Jahren vor. In dem Alter kann mithilfe des Programms MyPKFit ggf. eine Prognose für die Entwicklung der HWZ im höheren Alter, d.h. im Vergleich zum Gesamtkollektiv verlängert oder verkürzt, gestellt werden.

Retrospektiv wäre eine Anlehnung des vorgegebenen Talspiegels, der in das Programm eingegeben wurde, an der in der Prophylaxe gemessenen FVIII-Aktivität des einzelnen Patienten sinnvoll gewesen. Dadurch hätten auch die Variablen wie Dosierung und auch das Spritzschema an die Realität angepasst werden können und der Vergleich zwischen berechneten und gemessenen Größen angestellt werden können. Man hätte im Nachhinein eine exakte Überprüfung der erfolgten Therapie durchführen können. So ist der Talspiegel nur ein indirekter Ausdruck der vom MyPKFit-ausgegebenen, individuellen HWZ.

#### 4.5 Bewertung des Tools MyPKFit

Das Programm MyPKFit war sehr intuitiv aufgebaut und ermöglichte den unmittelbaren Gebrauch nach einer kurzen Unterweisung. Die Eingabe der Daten führte umgehend zu der Berechnung einer HWZ, die auch mit steigender Anzahl von Eingaben nur wenig variierte und von der Erstberechnung abwich. Das Programm MyPKFit erstellte zudem einen individuellen Graphen, der die Messungen des Patienten auf seiner HWZ-Kurve abbildete und den Vergleich zur Gesamtpopulation verdeutlichte. Es wurden automatisch weitere Parameter wie die Clearance und das Volumen im Steady State berechnet. An diesem Punkt bietet das Programm dem Benutzer an, eine Vielzahl von Szenarien zu erstellen. Wählbar ist sowohl der Talspiegel, der mit der Prophylaxe erreicht werden soll, als auch das Spritzintervall, an das die Dosierungsempfehlung angepasst wird. Man ist dabei nicht völlig frei in seiner Entscheidung, da die HWZ dafür eine entscheidende Rolle spielt. Jedoch kann dies als großer Vorteil angesehen werden, da man so in der Prophylaxe besser auf die Wünsche des Patienten eingehen kann und Behandlungspläne und -ziele visualisieren kann. Ich bin überzeugt, dass dies zu einem besseren Krankheitsverständnis, Sensibilisierung für Zeiten mit niedrigem Talspiegel, sowie einer verbesserten Compliance des Einzelnen durch ein Mitbestimmen der Therapie führt. Auch in der Heimtherapie mit dem mobilen Algorithmus kann eine entsprechende Warnung vor niedrigen FVIII-Aktivitätsleveln dem Patienten bei der Entscheidung zu einer vorzeitigen Substitution oder angepassten Verhaltensweise helfen.

Die Patientenbeispiele zeigen eine gute Übereinstimmung der Therapieempfehlung und der tatsächlichen und der von MyPKFit kalkulierten Talspiegel. Die Berechnung der HWZ gibt einen guten Hinweis auf die individuelle Pharmakokinetik und ist ein wichtiger Anhaltspunkt insbesondere zu Beginn der Therapie und kann eine Erklärung für stattgehabte Blutungen bieten. Die Therapie kann nach nur zwei Blutabnahmen genau geplant und die Spritzpläne mit dem Patienten entworfen, abgesprochen und auf individuelle Bedürfnisse hin angepasst werden. Das Programm gibt eine Handlungsempfehlung aus, die aber natürlich in der Realität überprüft und im Hinblick auf die Anamnese kritisch hinterfragt und vom behandelnden Arzt bestätigt werden muss. Dies wird auch explizit in der FDA-Zulassung gefordert (FDA 2018). Dabei sollte die Entscheidung weiterhin von der Klinik und den tatsächlich gemessenen FVIII-Talspiegeln mitbestimmt werden, da das Programm in

seinen Ergebnissen und möglichen Szenarien auch Einschränkungen in der Wahl von Talspiegel und Substitutionsintervall aufweist. Z.B. kann die PK eines Patienten eine tägliche Substitution nahelegen, um einen guten Zieltalspiegel zu erreichen. Wenn aber, wie in unserem Patientenbeispiel, der Patient noch ein Kind ist, mit gegebenenfalls geringem Aktivitätslevel, kann man niedrigere Spiegel in Kauf nehmen, um die Belastung einer täglichen, intravenösen Substitution zu vermeiden. Dies ist im Einzelfall mit dem Patienten bzw. bei Kindern mit den Eltern zu besprechen. Grundsätzlich ist die Protektion durch bessere Talspiegel zu priorisieren.

In der WFH-Leitlinie von 2020 wurde ebenfalls auf die Vor- und Nachteile einer zurechtgeschnittenen Therapie eingegangen, die entweder auf der Pharmakokinetik oder dem Blutungsphänotyp des Patienten basiert ist. Für die pharmakokinetische Berechnung der HWZ spricht laut der Autoren, dass eine Reduktion der Blutungsrate zuverlässig herbeigeführt werden kann, sowie eine individuelle Anpassung jederzeit möglich ist, besonders auch in Hinblick auf das steigende Alter und die sich verändernde Pharmakokinetik des Patienten. Als Nachteile wurde eine mögliche, nicht erforderliche Höherdosierung angeführt, sowie eine reine Beschränkung auf die HWZ als einseitig dargestellt. Dies ist in der Realität aber durch eine gemeinsame Festlegung des Therapie-Regimes mit dem Patienten möglich, indem Blutungen, Aktivitätslevel des Patienten, Höhe der Faktorenspiegel und besondere Anforderungen des Patienten erfragt und berücksichtigt werden können.

Auch sollte eine genaue Untersuchung der jährlichen Blutungsrate (ABR) unter der von MyPKFit empfohlenen Substitutionsmenge erfolgen und mit herkömmlichen Blutungsraten verglichen werden, um so auch den klinischen und langfristigen Erfolg der Prophylaxe zu überprüfen. Laut Takeda und Mingot-Castellano (2018) konnte durch den Einsatz von MyPKFit in einer Studie die jährliche Blutungsrate signifikant gesenkt werden, dabei FVIII-Substitutionsmenge in 18 Fällen reduziert, in 14 Fällen erhöht werden. Dies findet sich auch in meiner Arbeit, eine signifikante Einsparung ist nicht zu erwarten im Vergleich der realen und empfohlenen Substitutionsmengen. Die Blutungsraten können in der vorliegenden Arbeit nicht verglichen werden, da die Daten retrospektiv erhoben wurden. Nur eine Umstellung auf die MyPKFit-Substitution und ein direkter Vergleich mit den Vorjahren könnte dies bestätigen oder widerlegen.

Der wohl größte Nachteil des Programms ist der noch stark eingeschränkte Zulassungsbereich. Es kann von der Firma Takeda bis heute ausschließlich das Monitoring der on demand-Therapie mit Advate® gewährleistet werden. Dies liegt sicher auch im Interesse des Unternehmens, das dadurch sicherlich einen Marktvorteil genießt. Auch gibt es keine Zulassung für die Behandlung von Patienten mit einer Hemmkörper-Anamnese oder mit vWS und bei Blutungen muss Rücksprache mit der behandelnden Gerinnungsambulanz gehalten werden. Des Weiteren ist eine Ausweitung der Prophylaxe-Empfehlungen auf Kinder <16 Jahren, Patienten mit < 45kg KG, sowie Erwachsene > 108 kg KG zu fordern.

Um eine individuelle, patientenorientierte und zurechtgeschnittene Therapie zu entwickeln, ist das Wissen um die HWZ ein wichtiger Schritt. Diese wird von MyPKFit zuverlässig berechnet. Um ein vollständiges Verständnis für die individuell benötigte Substitutionsmenge zu bekommen, sind die persönliche Blutungsrate, die körperliche Aktivität und der Gelenkstatus zu berücksichtigen. Auch die Aufklärung der Patienten ist wichtig, um eine Treue zum Therapieregime zu erreichen und der Lebensqualität und den persönlichen Anforderungen anzupassen (Dargaud et al. 2018).

## 5. Zusammenfassung

Die schwere Hämophilie A (HA) ist eine seltene und kostenintensive Erkrankung, die eine Substitution des fehlenden Faktor VIII erfordert. Dieser wird zur Prophylaxe vor gelenkschädigenden Blutungen regelmäßig intravenös appliziert. Ziel der Prophylaxe ist es, den natürlichen Talspiegel des Patienten von  $< 1\%$  auf  $1 - 5\%$  anzuheben. Die Herausforderung dabei ist weiterhin, das Maß zwischen der unbedingten Vermeidung von Blutungsereignissen und einer nicht zweckmäßigen Überdosierung zu finden. Die Schätzung der Substitutionsmenge erfolgt im Bonner Institut nach dem klinischen Verlauf, dem Gelenkstatus und dem Aktivitätsniveau des Patienten und wird höchstens zur initialen Berechnung näherungsweise gewichtsbasiert. Dennoch kommt es unter der bisherigen Therapie zu schweren Blutungen, sodass eine optimierte Therapie unbedingt erforderlich ist. Die Populationskinetik mit der Bayes'schen Analyse ermöglicht, eine Berechnung der HWZ anhand von nur zwei Messungen aus der regulären Prophylaxe-Therapie durchzuführen. Die Patienten werden ihr Leben lang in einem Hämophilie Zentrum betreut. Die Wirksamkeit einzelner Präparate kann am besten anhand von Studien-Erhebungen durchgeführt werden. Dazu gehört auch die AHEAD-Studie (Advate<sup>®</sup> in HaEmophilia A outcome Database), eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Phase 4-Langzeitstudie, welche von 2010 bis 2014 an den deutschen Hämophilie-Zentren durchgeführt wurde. Die 77 Bonner AHEAD-Patienten, welche unter schwerer Hämophilie A leiden die FVIII-Präparate Advate<sup>®</sup> und/oder HYLEA<sup>®</sup> substituierten, wurden in dieser Arbeit von mir untersucht. Von Shire Plc. (jetzt Takeda) wurde der Algorithmus ‚MyPKFit‘ entwickelt, welcher anhand des oben genannten Modells eine Schätzung/Berechnung der individuellen Halbwertszeit eines Patienten zulässt. Dies könnte die Behandlung von Hämophilie Patienten deutlich verbessern.

Die Daten aus Patiententagebüchern und FVIII-Bestimmungen wurden in das Programm eingegeben, wodurch man eine individuell berechnete HWZ mit einer Substitutionsempfehlung erhielt. Es konnte bestätigt werden, dass Gewicht und Clearance wichtige Variablen zur Bestimmung der HWZ sind, das Alter spielt vermutlich auch eine Rolle, jedoch eher in Bezug auf die damit fallende Clearance, die auf der steigenden Menge an VWF:Ag mit dem Alter beruht, welches den FVIII vor dem proteolytischen Abbau schützt. Blutgruppe und Mutationstyp scheinen univariat keinen Einfluss auf die HWZ zu haben, dies

ist aber in Hinblick auf die aktuelle Literatur zumindest für die Blutgruppe kritisch zu hinterfragen, da dort ein Zusammenhang zwischen der HWZ von Patienten mit der Blutgruppe 0 festgestellt werden konnte. Dies beruht auf einem natürlichen, geringeren vWF-Spiegel bei Patienten mit der Blutgruppe 0. Letzterer Zusammenhang konnte auch bei meinen Patienten gezeigt werden. Grund dafür ist vermutlich die geringe Fallzahl in unserem Kollektiv. Auch die Körpergröße und das Patientenalter zeigten in unserem multivariaten Modell keinen signifikanten Einfluss. Dies kann jedoch an der engen Korrelation von Gewicht und Größe; sowie Gewicht und Alter liegen. Bei unserer Rückwärtsselektion wurde diese Korrelation zur HWZ dem Gewicht zugeschrieben. Die deskriptive Betrachtung zeigte in unserem Patientenkollektiv ähnliche Ergebnisse wie in der Gesamtpopulation mit einer leicht verkürzten HWZ im Vergleich zur Population der MyPKFit Patienten über alle Alterskategorien. Die Patientenbeispiele bestätigen, dass das Wissen um die individuelle HWZ in der Prophylaxe durchaus eine wertvolle Information darstellt, welche die enge Arzt-Patienten-Beziehung mit Erhebung von Gewichtsschwankungen, Änderungen im Aktivitätsverhalten und die Blutungsanamnese sinnvoll ergänzen kann. Dennoch sind weitere Untersuchungen, insbesondere bei Kindern mit HA und Patienten mit extremen Werten bezüglich Gewicht und Größe erforderlich, um das Tool MyPKFit auch für diese Patientengruppe auszureifen und auch mit wenigen Eingaben qualitative hochwertige Analysen durchführen zu können.

## 6. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Altersstruktur der 77 Bonner AHEAD-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nach Einschluss in die Studie. Bei zwei Patienten war eine HWZ-Berechnung nicht möglich. Diese wurden hier ausgeschlossen. Es handelt sich daher um die gültigen Prozenzte. Es zeigt sich eine besonders hohe Anzahl an Teilnehmern im Alter von 20 - 49 Jahren 27
- Abb. 2: Verteilung der Altersstruktur der 77 Bonner AHEAD-Patienten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung nach Einschluss in die Studie unterteilt in Lebensdekaden 28
- Abb. 3: Boxplot-Diagramm zur Entwicklung des Gewichtes in Abhängigkeit vom Alter 29
- Abb. 4: Streudiagramm zur Korrelation der Variablen Größe und Gewicht. Diese korrelieren positiv miteinander. Ein niedrigeres Körpergewicht ist stärker mit der Größe korreliert als ein höheres Körpergewicht 30
- Abb. 5: In dieser Abbildung wird die Entwicklung der Körpergröße in Bezug auf die Alterskategorien veranschaulicht. Es zeigt sich ein stetiger Anstieg in der Adoleszenz mit einem Plateau im Erwachsenenalter 31
- Abb. 6: Dieses Boxplot-Diagramm (mit Median und Interquartilsabstand der HWZ) zeigt die von dem MyPKFit Programm berechneten HWZ für alle Patienten in Abhängigkeit von der Alterskategorie während der Erstuntersuchung 33
- Abb. 7: Es besteht eine positive Korrelation zwischen HWZ und Körpergewicht, wobei eine Abhängigkeit zum Alter zu bestehen scheint. Der HWZ-Anstieg bei den Kindern (< 20 Jahren) ist fast linear 35
- Abb. 8: Gezeigt ist die Abhängigkeit der Clearance von dem Körpergewicht in Hinblick auf das Alter (> 20 und < 20 Jahren) 36
- Abb. 9: Die Korrelation der HWZ mit dem BMI der > 20-jährigen zeigt ebenfalls eine positive Korrelation, jedoch mit einer sehr großen Streuung 37
- Abb. 10: Entwicklung der Clearance mit zunehmendem Alter. Diese nimmt stetig ab und halbiert sich von 0,05 - 0,06 dl/Std/kg auf 0,02 dl/Std/kg 38



- Abb. 11: Das Streuungsmaß von HWZ und Clearance zeigt eine negative Korrelation. Mit zunehmender Clearance fällt die HWZ fast linear 39
- Abb. 12: Es besteht eine negative Korrelation (Streuung) zwischen der Clearance und dem Körpergewicht der Patienten 39
- Abb. 13: Grafische Darstellung der Einzeldosisempfehlung nach MyPKFit in den Alterskategorien. Der leichte Rückgang der Menge Faktor VIII pro kg mit steigendem Alter ist ersichtlich, die Standardabweichung besonders im Kindesalter zwischen 4 - 7 sehr hoch 43
- Abb. 14: Verteilung der Blutgruppen in dem beobachteten Patientenkollektiv. Bei einem Patienten ist die Blutgruppe nicht bekannt. Es werden daher die gültigen Prozente, bezogen auf 76 Patienten dargestellt 44
- Abb. 15: Verteilung der FVIII-Zieltalspiegel für die MyPKFit-Berechnungen. Es wurde überwiegend (83,6 %) ein niedriger Talspiegel von 1 - 3 % gewählt 46
- Abb. 16: Bei der Korrelation der gemessenen FVIII-Talspiegel zu der Zeit seit der letzten Injektion zeigt sich ein umgekehrt exponentieller Verlauf der Streuung 47
- Abb. 17: Es zeigen sich höhere FVIII-Aktivitäten in Blutgruppe A und AB, der Median der einzelnen Blutgruppen unterliegt nicht so großen Abweichungen wie der Interquartilsabstand 48
- Abb. 18: Je geringer die FVIII-Aktivität, die in unserer Population gemessen wurde, desto kürzer war die von MyPKFit berechnete HWZ im Streudiagramm. Zudem sind höhere VWF:Ag-Spiegel mit einer höheren FVIII-Aktivität vergesellschaftet, sowie umgekehrt. Dies wird durch die Trendgerade veranschaulicht 49
- Abb. 19: Die Verteilung der im Bonner Institut gemessenen Realwerte aus dem IHIS (FVIII-Aktivität) steigen mit den Lebensjahren an 50
- Abb. 20: Bei der Korrelation der gemessenen Talspiegel der FVIII-Aktivität zeigte sich einen linearen Bezug zu den gewählten Talspiegeln (%) für das MyPKFit Tool. Je höher die individuelle FVIII-Aktivität und je länger die Spritzintervalle (h), die vom Institut gewählt

wurden, desto höhere Talspiegel können angesetzt bzw. erreicht werden. Die Trendgeraden veranschaulichen den Verlauf, unterteilt in die Spritzintervalle (insbesondere täglich und alle 2 Tage korrelieren mit höheren Zieltalspiegeln) 52

Abb. 21: Das Boxplot-Diagramm zeigt die Verteilung der von MyPKFit berechneten HWZ zu dem gewählten Zieltalspiegel. Je kürzer die HWZ war, desto eher musste man niedrigere Talspiegel wählen 54

Abb. 22: Es zeigt sich deutlich ein niedrigerer Median der VWF:Ag-Spiegel in der Blutgruppe 0 im Vergleich zu den anderen Blutgruppen. Die Streuung ist fast identisch 55

Abb. 23: Diese Abbildung zeigt einen linearen Anstieg des vWF mit steigendem Alter, jedoch mit einer sehr hohen Streuung in allen Alterskategorien 56

Abb. 24: Die Korrelation von VWF:Ag-Spiegel mit der von MyPKFit berechneten Clearance ergab wie erwartet eine negative Korrelation 57

Abb. 25: Der stabilisierende Faktor von vWF auf die (berechnete) HWZ durch Bildung eines Komplexes mit FVIII zeigt sich sehr schön durch eine positive Korrelation miteinander, obwohl die Werte des vWF nicht für die Berechnung berücksichtigt werden 58

Abb. 26: Es fällt eine positive, lineare Korrelation zwischen den gemessenen VWF:Ag-Spiegeln und den für das MyPKFit Tool gewählten Zieltalspiegeln auf. Die Trendgeraden sind nach dem Spritzintervall (h) unterteilt 59

Abb. 27: Prozentuale Verteilung der FVIII-Mutationstypen auf die Population der 77 Bonner AHEAD-Patienten 60

Abb. 28: Verteilung der individuellen HWZ in Bezug auf die verschiedenen FVIII-Mutationsformen der 77 Bonner AHEAD Patienten 61

Abb. 29: Verteilung der Stunden bis zum Erreichen des FVIII-Talspiegels. Es zeigt sich eine hohe Spannweite von 79 Stunden mit einem Ausreißer, der den Zieltalspiegel erst nach 114 Stunden erreicht. Der Median liegt bei knapp 60 Stunden 62

- Abb. 30: Es besteht eine positive Korrelation (Streuung) zwischen HWZ und Erreichen des FVIII-Talspiegels. Die Standardabweichung ist überall gleich stark ausgeprägt 63
- Abb. 31: Verteilung des gewichtsabhängigen FVIII-Verbrauchs im Jahres 2012 in Bezug auf das Patientenalter. Der Median liegt ab einem Alter von >12 Jahren durchschnittlich bei 5.000 IE/kg/Jahr, in der Kindheit deutlich höher 65
- Abb. 32: Verteilung des gewichtsabhängigen Verbrauchs im Jahres 2013 in Bezug auf das Patientenalter 66
- Abb. 33: Dargestellt ist die Korrelation zwischen der HWZ und dem FVIII-Jahresverbrauch pro kg KG im Jahr 2012 bei Erwachsenen und Kindern. Die Trendgerade fällt mit abnehmender HWZ und zunehmendem Verbrauch 67
- Abb. 34: Dargestellt ist die Korrelation zwischen der HWZ und dem FVIII-Jahresverbrauch pro kg KG im Jahr 2012 bei Erwachsenen und Kindern 69
- Abb. 35: Der Interquartilsabstand und der Median der jährlichen Gesamt-Blutungsraten nehmen mit steigendem Alter ab 71
- Abb. 36: Auch die Streuung und Anzahl (Median) traumatischer Blutungen pro Jahr sinken mit dem Alter 72
- Abb. 37: Die jährlichen Gelenkblutungen sind über die Alterskategorien gleichmäßiger verteilt 72
- Abb. 38: Die FVIII-Aktivitäten korreliert mit der Anzahl der gesamten Blutungen, wie man an der fallenden Trendgeraden erkennt. Die Korrelations-Punkte sind entsprechend der Abnahmezeitpunkte nach ca. 12, 24, 48 und 72 h unterteilt 73
- Abb. 39: Die spontanen, jährlichen Blutungsraten wurden gegen die vorhandene FVIII-Aktivität aufgetragen und die Werte unterteilt nach Kindern und Erwachsenen (> 20 Jahre) 74
- Abb. 40: Auch die traumatisch aufgetretenen Blutungen scheinen mit der FVIII-Aktivität zu korrelieren. Es wurde erneut zwischen Erwachsenen und Kindern unterschieden 75

- Abb. 41: Eine längere HWZ führt zu einer geringeren, jährlichen Blutungsrate. Die Trendgerade fällt entsprechend 76
- Abb. 42: Spontane Blutungen korrelieren kaum mit der HWZ. Es werden vermehrt jährliche Blutungsraten von 0 - 2 bei einer HWZ zwischen 7,5 und 17,5 h beobachtet 77
- Abb. 43: Die Menge des vorhandenen VWF:Ag korreliert mit weniger Gelenkblutungen 77
- Abb. 44: Die Anwesenheit von VWF:Ag korreliert außerdem mit geringeren, spontanen Blutungsraten von < 2/Jahr 78
- Abb. 45: Individuelle HWZ-Kurve des Patienten A im Alter von 4 - 5 Jahren 85
- Abb. 46: HWZ des Patienten B in der Alterskategorie 30 - 39 Jahren. Die rot markierten Daten wurden im Alter von 20 – 29 Jahren gemessen und für die Berechnung der entsprechenden HWZ verwendet 88
- Abb. 47: HWZ-Berechnung für Patient C im Alter von 16 - 19 Jahren. Die Eingaben für die nächste Kategorie (20 - 29 Jahre) sind hier noch nicht eingegeben worden 91
- Abb. 48: MyPKFit-Profil für Patient D im Alter von 30 - 39 Jahren. Die Kurve liegt im perfekten Mittel der Gesamtpopulation 93
- Abb. 49: MyPKFit-Profil für Patient D im Alter von 30 - 39 Jahren. Die Kurve liegt im perfekten Mittel der Gesamtpopulation. Bei einer Blutung zum Zeitpunkt der Blutabnahme wurden die Werte händisch ausgeschlossen (nicht eingeschlossene Probedaten) 94
- Abb. 50: Berechnung der HWZ im Alter von 14 - 15 Jahren für den Patienten E auf der Grundlage einer Messung der FVIII-Aktivität 50 Stunden nach Injektion 97
- Abb. 51: Die erhobenen Messpunkte in der Alterskategorie 16 - 19 liegen exakt auf der HWZ-Linie der Gesamtpopulation und zeigen einen typischen, exponentiellen Verlauf der FVIII-Kurve von Patient 98

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Statistische Nenngrößen der HWZ in Abhängigkeit von der Alterskategorie. Die Berechnung ist für die Alterskategorie 60 - 69 nicht möglich, da nur ein Patient in diesem Alter untersucht wurde. Des Weiteren war bei 4 Patienten keine Errechnung der HWZ für die entsprechende Alterskategorie bei Erstvorstellung möglich	34
Tab. 2: Statistische Nenngrößen zum Vergleich der Einzeldosis pro kg KG in Abhängigkeit von der Alterskategorie. Es zeigt sich, dass mit höherem Alter im Durchschnitt kontinuierlich weniger Einheiten pro Kilogramm substituiert werden müssen	41
Tab. 3: Statistische Nenngrößen bei der Betrachtung der individuellen HWZ in Bezug auf die Blutgruppe 0 versus nicht-0 bei den >20-jährigen	454
Tab. 4: FVIII-Aktivität in Abhängigkeit von der Blutgruppe	48
Tab. 5: Spearman's rho Koeffizient für die Variablen HWZ (aus MyPKFit), der gemessenen FVIII-Aktivität und dem VWF:Ag, die während der Standardprophylaxe erhoben wurden	50
Tab. 6: Korrelation der VWF:Ag-Spiegel WF-Antigen-Level mit der FVIII-Aktivität und der von MyPKFit berechneten HWZ	51
Tab. 7: Statistische Nenngrößen der FVIII-Aktivität aus unserer IHIS-Datei in Bezug auf die tatsächlichen Spritzintervalle und die für das MyPKFit gewählten Zieltalspiegel	53
Tab. 8: Jeweiliger Median und IQR für den FVIII-Jahresverbrauch/kg in Bezug auf das Patientenalter in den Jahren 2012 – 2014	68
Tab. 9: Die Korrelation zwischen der FVIII-Aktivität und der gesamten, jährlichen Blutungsrate ist negativ	74
Tab. 10: Mit Hilfe des Ahead Adhoc Bleeding Center wurde eine Übersicht über die unterschiedlichen, jährlichen Blutungsraten altersübergreifend erstellt	78
Tab. 11: Gezeigt werden die statistischen Werte, die für die Baseline-Daten der Patienten über den stetigen Variablen erhoben wurden	79

Tab. 12: Schätzwerte der Regressionskoeffizienten aller relevanten Variablen für das Outcome „HWZ“

## 8. Literaturverzeichnis

Aldedort LM, Miners A, Bohn R, Borrero P, Goudemand J, Hoots K, Kavakli K, Lee C, Roberts J, Schramm W, Szucs T, Wasserman J, Alvarez. Economic aspects of haemophilia care. In: Haemophilia 1999; 5 (3): S. 216-219.

Álvarez-Román MT, Fernandez-Bello I, De la Corte-Rodríguez H, Hernández-Moreno AL, Martín-Salces M, Butte-Coll N, Rivas-Pollmar MI, Rivas-Muñoz S, Jiménez-Yuste V. Experience of tailoring prophylaxis using factor VIII pharmacokinetic parameters estimated with myPKFiT in patients with severe haemophilia A without inhibitors. In: Haemophilia 2017; 23: S. 50-54.

Álvarez-Román MT, Berrueco-Moreno R, Bonanad-Boix S, Canaro-Hirnyk M, García-Candel F, López-Fernández MF, Mingot-Castellano ME, Moretó-Quintana A, Núñez-Vázquez R, Paloma-Mora MJ, Palomo-Bravo A, Rodríguez-López M, Santamaría Ortiz A, Soto-Ortega I, Jiménez-Yuste V. Pharmacokinetic characterization of the population with hemophilia A in Spain, using an online medical application based on a published population model and a Bayesian algorithm. In: Ibero American Journals Clinical Pharmacology 2017b;.

Antoni G, Oudot-Mellakh T, Dimitromanolakis A et al. Combined analysis of three genome-wide association studies on vWF and FVIII plasma levels. In: BMC Med Genet (2011); 12: S. 102. (Published 2011 Aug 2).

BÄK. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle (2020), in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung. Online verfügbar unter [https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user\\_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien\\_BAEK\\_zur\\_Therapie\\_mit\\_Blutkomponenten\\_und\\_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle\\_2020.pdf](https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf), zuletzt geprüft am 06.06.2022 um 09:31 Uhr

Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. In: Lancet. 2012; 379 (9824): S. 1447-1456.

Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. In: *Clinical Pharmacokinetics* 2001; 40 (11): S. 815-832.

Björkman S, Folkesson A, Jönsson S. Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A. In: *Eur J Clin Pharmacol.* 2009; 65 (10): S. 989-998.

Björkman S. Evaluation of the TCIWorksBayesian computer program for estimation of individual pharmacokinetics of FVIII. In: *Haemophilia* 2011; 17: S. 239-240. (Epub 2010 Aug 22).

Björkman S, Oh M, Spotts G et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. In: *Blood* 2012; 119 (2): S. 612-618.

Broderick CR, Herbert RD, Latimer J, Barnes C, Curtin JA, Mathieu E, Monagle P, Brown S A. Association between physical activity and risk of bleeding in children with hemophilia. In: *JAMA* 2012; 308 (14): S. 1452-1459.

Causemann C. Querschnittuntersuchung zum altersabhängigen Gelenkstatus und Konzentratverbrauch von Patienten mit einer schweren Hämophilie A oder B im Jahr 2010. Veröffentlicht an der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität in Bonn (2014)

Chapin JC, Hajjar KA. Fibrinolysis and the control of blood coagulation. In: *Blood Rev.* 2015; 29 (1): S. 17-24. (Epub 2014 Sep 16).

Chelle P, Yeung CHT, Bonanad S et al. Routine clinical care data for population pharmacokinetic modeling: the case for Fanhdi/Alphanate in hemophilia A patients; In: *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2019; 46 (5): S. 427-438.

Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, Björkman S, Oh M, Fritsch S, Schroth P, Spotts G, Astermark J, Ewenstein B, on behalf of the rAHF-PFM study group. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2009), 7, S. 413–420. (Epub 2008 Dec 20).



Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. In: *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (1): S. 83-89.

Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Björkman S, International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working Group. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. In: *Haemophilia.* 2011; 17 (1): S. 2-10. (Epub 2010 Aug 22).

Conlan MG, Folsom AR, Finch A, Davis CE, Sorlie P, Marcucci G, Wu KK. Associations of factor VIII and von Willebrand factor with age, race, sex, and risk factors for atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. In: *Thromb Haemost.* 1993; 70 (3): S. 380-5.

Dargaud Y, Delavenne X, Hart DP, Meunier S, Mismetti P. Individualized PK-based prophylaxis in severe haemophilia. In: *Haemophilia* 2018; 24 (Suppl. 2): S. 3–17.

De Podestá Haje D, Ono F, De Oliveira GB et al. Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. In: *Haemophilia* 2011; 17 (2): S. 228-232.

EHC. Novel treatments in haemophilia and other bleeding disorders: A periodic European Haemophilia Consortium's Review. Online verfügbar unter [https://www.ehc.eu/wp-content/uploads/EHC-NPR-2022-Vol1\\_Final.pdf](https://www.ehc.eu/wp-content/uploads/EHC-NPR-2022-Vol1_Final.pdf), zuletzt aktualisiert Mai 2022, zuletzt geprüft am 16.07.2023 um 19:28 Uhr

Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, De Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. In: *Haemophilia* 2002; 8 (6): S. 745–752.

Gallinaro L, Cattini MG, Sztukowska M, Padrini R, Sartorello F, Pontara E, Bertomoro A, Daidone V, Pagnan A, Casonato A. A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. In: *Blood.* 2008; 111 (7): S. 3540-3545. (Epub 2008 Feb 1).

Garcia-Martínez I, Borràs N, Martorell M, Parra R, Altisent C, Ramírez L, Álvarez-Román MT, Nuñez R, Megias-Vericat JE, Corrales I, Alonso S, Vidal F. Common Genetic Variants in ABO and CLEC4M Modulate the Pharmacokinetics of Recombinant FVIII in Severe Hemophilia A Patients. In: *Thromb Haemost.* 2020; 120 (10): S. 1395-1406. (Epub 2020 Jul 29).

Heinrich P C, Müller M, Graeve L. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie.* 9., vollständig überarbeitete Auflage (2014). Berlin Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-17972-3>

Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. Body weight and fat mass index as strong predictors of factor VIII in vivo recovery in adults with hemophilia A [published correction appears in *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2012 Jan);10(1): S. 165. In: *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2011; 9 (9): S. 1784-1790.

Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. In: *Haemophilia* 2016; 22 (3): S. 361-367.

Hermans C, Mahlangu J, Booth J et al. Pharmacokinetic modelling and validation of the half-life extension needed to reduce the burden of infusions compared with standard factor VIII. In: *Haemophilia* 2018; 24 (3): S. 376-384.

Hoyer LW. The factor VIII complex: structure and function. In: *Blood* 1981; 58: S. 1–26.

Iannazzo S, Cortesi P A, Crea R, Steinitz K, Mantovani L G, Gringeri A. Cost-effectiveness analysis of pharmacokinetic-driven prophylaxis vs. standard prophylaxis in patients with severe haemophilia A. In: *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017; 28 (6): S. 425-430.

ICON (2020): NONMEM®, ICON's nonlinear mixed effects modelling tool, the industry standard for population PK/PD analysis. Online verfügbar unter <https://www.icon-plc.com/innovation/nonmem/>, zuletzt aktualisiert 2022, zuletzt geprüft am 06.06.2022 um 10:27 Uhr

Ingram GI. Calculating the dose of factor VIII in the management of haemophilia. In: *British Journal of Haematology* 1981; 48 (2): S. 351-354.

Iorio A, Keepanasseril A, Foster G, Navarro-Ruan T, McEneny-King A, Edginton AN, Thabane L, WAPPS-Hemo co-investigator network. Development of a Web-Accessible Population Pharmacokinetic Service-Hemophilia (WAPPS-Hemo): Study Protocol. In: JMIR Res Protoc. 2016; 5 (4): S. 239.

Jenkins PV, O'Donnell JS. ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? In: Transfusion 2006; 46 (10): S. 1836-1844.

Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, Oldenburg J, Spotts G, Steinitz-Trost K, Gringeri A, for the AHEAD Study Group. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate® in HaEmophilia A outcome Database) study. In: Haemophilia. 2018a; 24 (1): S. 85-96. (Epub 2017 Oct 17).

Khair K, Oldenburg J, Baldacci E, Kurnik K, Parra R, Huth-Kühne A, Klamroth R, Purcell J, Chiu GR, Bronck H on behalf of the AHEAD Study Groups. Four-Year Bleeding Frequency in Hemophilia A Patients on Prophylaxis: Data From the AHEAD Study in 22 Countries. Poster presented at the Blood 2018 Annual Scientific Meeting; October 21–24, (2018b); Brisbane, Australia

Knoebl P, Thaler J, Jilma P, Quehenberger P, Gleixner K, Sperr WR. Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia A. In: Blood. 2021; 137 (3): S. 410-419.

Lalezari S, Martinowitz U, Windyga J, Enriquez MM, Delesen H, Schwartz L, Scharer I. Correlation between endogenous VWF:Ag and PK parameters and bleeding frequency in severe haemophilia A subjects during three-times-weekly prophylaxis with rFVIII-FS. In: Haemophilia. 2014; 20 (1): S. 15-22. (Epub 2013 Nov 20).

Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance: connecting the far ends. In: Blood. 2015; 125 (13): S. 2019-2028. (Epub 2015 Feb 23).

Lippi G, Favaloro EJ, Franchini M, Guidi GC. Milestones and perspectives in coagulation and hemostasis. Semin Thromb Hemost. 2009; 35 (1): S. 9-22. (Epub 2009 Mar 23).

Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC, Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, US Hemophilia Treatment Center Network. Prophylaxis usage, bleeding rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. In: *Blood* 2017; 129 (17): S. 2368-2374. (Epub 2017 Feb 9).

Mannhalter Ch. Molekularbiologie und Hämostase [Molecular biology and haemostasis]. *Hamostaseologie*. 2008; 28 (5): S. 272-288.

Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years. In: *Haemophilia*. 2000; 6 (Suppl 1): S. 60-67.

Mannucci PM. Hemophilia: treatment options in the twenty-first century. In: *J Thromb Haemost*. 2003; 1 (7): S. 1349-1355.

Mannucci PM. Back to the future: a recent history of haemophilia treatment. In: *Haemophilia*. 2008; 14 (Suppl 3): S. 10-18.

Mazurkiewicz-Pisarek A, Płucienniczak G, Ciach T, Płucienniczak A. The factor VIII protein and its function. In: *The Journal of the Polish Biochemical Society and of the Polish Academy of Sciences*, Vol. 63, No 1/2016, S. 11–16

Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFiT®. In: *Haemophilia*. 2018; 24 (5): S. 338-343. (Epub 2018 Jul 20).

Nilsson IM. Blödarsjuka--förr och nu [Haemophilia--then and now]. In: *Sydsven Medicin-hist Sällsk Arsskr*. 1994; 31: S. 33-52.

McGrath RT, McKinnon TA, Byrne B et al. Expression of terminal alpha2-6-linked sialic acid on von Willebrand factor specifically enhances proteolysis by ADAMTS13. In: *Blood*. 2010; 115 (13): S. 2666-2673.

Oldenburg J, Barthels M. Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie [Congenital coagulopathies and coagulation factor inhibitors]. In: *Hamostaseologie*. 2008; 28 (5): S. 335-347.

Oldenburg J, Kurnik K, Huth-Kuhne A, Zimmermann R, Abraham I, Klamroth R. AHEAD. Advate® in HaEmophilia A outcome Database. In: *Hamostaseologie* 2010; 30 (Suppl 1): S. 23-25.

Oldenburg J, Zimmermann R, Huth-Kuhne A, Kurnik K, Klamroth R, Abraham I et al. Recruitment update of AHEAD. In: *Hamostaseologie* 2013; 33 (Suppl 1): S. 56-60.

Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. In: *Blood* 2015; 125 (13): 2038–2044. (Epub 2015 Feb 23).

O'Donnell J, Laffan MA. The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor. In: *Transfusion Medicine, Official Journal of the British Blood Transfusion Society* 2001; 11 (4): S. 343-351.

Preijers T, van Moort I, Fijnvandraat K et al. Cross-evaluation of Pharmacokinetic-Guided Dosing Tools for Factor VIII. In: *Thromb Haemost.* 2018; 118 (3): S. 514-525.

Peyvandi F, Berger K, Seitz R et al. Kreuth V initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. In: *Haematologica.* 2020; 105 (8): S. 2038-2043.

Rietbrock S, Weiss M. Pharmakokinetik als Grundlage der Therapie. In: Rietbrock N., Staib A.H., Loew D. (eds) *Klinische Pharmakologie* (1996). Steinkopff. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-97796-1\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-642-97796-1_5)

Roosendaal G, Vianen ME, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Cartilage damage as a result of hemarthrosis in a human in vitro model. In: *J Rheumatol.* 1997; 24 (7): S. 1350-1354.

Schramm W, Scharrer I. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliekommission, Update 1999. In: *Hämophilieblätter* 2000; 34: S. 62–65

Shire (2018a): Shire launches MyPKFit™ for Advate® [Antihemophilic factor (recombinant)] in the U.S. Online verfügbar unter <https://globenewswire.com/news-release/2018/03/05/1414744/0/en/SHIRE-LAUNCHES-MYPKFIT-TM-FOR-ADVATE-ANTIHEMOPHILIC-FACTOR-RECOMBINANT-IN-THE-U-S.html>, zuletzt aktualisiert 2022, zuletzt geprüft am 06.06.2022 um 13:46 Uhr

Shire (2018b): ADVATE. [Antihemophilic Factor (Recombinant)] Dosing and Reconstitution. Online verfügbar unter <http://www.advatepro.com/us/dosing-reconstitution>, zuletzt aktualisiert Januar 2022, zuletzt geprüft am 06.06.2022 um 13:31 Uhr

Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B, Forsyth A, Geraghty S, Hoots K, Abshire T, Curtis R, Forsberg A, Huszti H, Wagner M, White GC 2<sup>nd</sup>. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. In: *Blood* 2004; 103: S. 2467–2473. (Epub 2003 Nov 13).

Sousa NC, Anicchino-Bizzacchi JM, Locatelli MF, Castro V, Barjas-Castro ML. The relationship between ABO groups and subgroups, factor VIII and von Willebrand factor. In: *Haematologica* 2007; 92 (2): S. 236-239.

SPSS Inc. (2005): Linear Mixed-Effects Modeling in SPSS: An Introduction to the MIXED Procedure. Online verfügbar unter <https://csass.ucsc.edu/self-study%20courses/SPSS-Mixed.pdf>, zuletzt aktualisiert 2018, zuletzt geprüft am 06.06.2022 um 12:08 Uhr

Srivastava A, Santagostino E, Dougall A et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. In: *Haemophilia*. 2020; (Epub 2020 Aug 3)

Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Michael Soucie J, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. In: *Haemophilia* 2010; 16 (1): S. 20–32.

Swystun LL, Ogiwara K, Rawley O et al. Genetic determinants of VWF clearance and FVIII binding modify FVIII pharmacokinetics in pediatric hemophilia A patients. In: *Blood*. 2019; 134 (11): S. 880-891.

Takeda (2020): Announcement of a merger (simple merger/short-form merger) with a wholly-owned subsidiary. Online verfügbar unter <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2020/announcement-of-a-merger-simple-mergershort-form-merger-with-a-wholly-owned-subsiary/>, zuletzt aktualisiert August 2020, zuletzt geprüft am 16.07.2023 um 18:13 Uhr

Takeda (2022): Advate® - About myPKFit. Online verfügbar unter <https://www.advate.com/mypkfit>, zuletzt aktualisiert August 2022, zuletzt geprüft am 15.07.2023 um 02:25 Uhr

U.S. FOOD & DRUG Administration (FDA): BK170028: myPKFit for ADVATE®. Online verfügbar unter <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/substantially-equivalent-510k-device-information/bk170028-mypkfit-advate/>, zuletzt aktualisiert September 2018, zuletzt geprüft am 15.07.2023 um 13:36 Uhr

Valentino LA, Pipe SW, Collins PW, Blanchette VS, Berntorp E, Fischer K, Ewenstein B M, Oh M, Spotts G. Association of peak factor VIII levels and area under the curve with bleeding in patients with haemophilia A on every third day pharmacokinetic-guided prophylaxis. In: *Haemophilia* 2016; 22 (4): S. 514-520. (Epub 2016 Mar 1).

Wang Z, Dou M, Du X, Ma L, Sun P, Cao H, Ye S, Jiang P, Liu F, Lin F, Zhang R, Li C. Influences of ABO blood group, age and gender on plasma coagulation factor VIII, fibrinogen, von Willebrand factor and ADAMTS13 levels in a Chinese population. In: *PeerJ*. 2017; 5: S. 3156

Zakas PM, Gangadharan B, Almeida-Porada G, Porada CD, Spencer HT, Doering CB. Development and characterization of recombinant ovine coagulation factor VIII. In: *PLoS One*. 2012; 7 (11): S. 49481. (Epub 2012 Nov 9).

Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, Veldman A, St Ledger K, Feussner A, Sidhu J. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe hemophilia A. In: *J Thromb Haemost*. 2017; 15 (6): S. 1106-1114. (Epub 2017 Apr 21).

## 9. Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. J. Oldenburg und Dr. T. Albert für die Ermöglichung der Dissertation, für die Übernahme der Betreuung dieser Promotionsarbeit, die Überlassung des Themas und für jede Diskussion und Hilfestellung während dieser Arbeit.

Für die Hilfe bei der Auswertung der Daten danke ich Frau J. Nadal aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) des Universitätsklinikums Bonn.

Des Weiteren danke ich der Takeda Pharmaceutical Company für den online Zugang zum MyPKFit Portal.

Allen Angehörigen des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin danke ich für ihre freundliche Hilfe und Unterstützung.