

# **Prophylaxe beim von Willebrand-Syndrom Typ 3**

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

Véronique Hornick  
aus Luxemburg (Luxemburg)

2013

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Oldenburg
2. Gutachter: Prof. Dr. med. D. C. Wirtz

Tag der Mündlichen Prüfung: 06.03.2013

Aus dem Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin  
des Universitätsklinikums Bonn  
Direktor: Prof. Dr. med. J. Oldenburg

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis und Glossar.....</b>	<b>5</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>- 6 -</b>
1.1 von Willebrand-Syndrom – Definition und Prävalenz .....	- 6 -
1.2 Geschichte des vWS.....	- 7 -
1.3 von Willebrand-Syndrom – Typ 3 und von Willebrand-Faktor (vWF).....	- 8 -
1.4 Klinik, Diagnostik und Therapiekonzept des schweren vWS.....	- 11 -
1.5 Zielsetzung .....	- 16 -
<b>2 Patienteneinteilung und Methoden .....</b>	<b>- 17 -</b>
2.1 Ablauf der Studie .....	- 17 -
2.2 Patienteneinteilung.....	- 18 -
2.3 Datengrundlage .....	- 19 -
2.4 Blutungshäufigkeit, -typ und -schweregrad .....	- 19 -
2.5 Erfassung der Blutungsfolgen .....	- 19 -
2.6 Verbrauch an Faktorkonzentrat.....	- 22 -
2.7 Lebensqualität .....	- 22 -
<b>3 Ergebnisteil.....</b>	<b>23</b>
3.1 Behandlungszeitraum und Lebensalter der Patienten .....	24
3.2 Häufigkeit und Typ der Blutungen .....	26
3.3 Ursachen für die Einleitung einer Dauerbehandlung.....	29
3.4 Gelenkschäden durch Gelenkblutungen.....	30
3.5 Veränderung der Gelenk-Scores unter Bedarfs- bzw. Dauerbehandlung .....	38
3.6 Dosis des Faktorkonzentrats .....	77
3.7 Lebensqualität der Patienten .....	97
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>100</b>
4.1 Behandlungsstrategien bei Hämophilie A und vWS.....	100
4.2 Behandlungszeitraum und Lebensalter der Patienten .....	102
4.3 Häufigkeit und Typ der Blutungen .....	104
4.4 Ursachen für die Einleitung einer Dauerbehandlung und daraus hervorgehende Ziele einer Prophylaxe.....	106

4.5	Gelenkschäden durch Gelenkblutungen.....	108
4.6	Veränderung der Gelenk-Scores unter Bedarfs- bzw. Dauerbehandlung .....	114
4.7	Dosis des Faktorkonzentrats .....	117
4.8	Lebensqualität .....	121
4.9	Prophylaxe des vWS - Typ 3 im Vergleich zur Hämophilie A.....	123
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>126</b>
<b>6</b>	<b>Anlage I: Fragebogen zur Lebensqualität.....</b>	<b>130</b>
<b>7</b>	<b>Anlage II: Gelenk-Scores der Ellbogengelenke (<i>Abb. II-1 bis II-4</i>) und Hüftgelenke (<i>Abb. II-5 bis II-8</i>).....</b>	<b>135</b>
<b>8</b>	<b>Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>147</b>
<b>9</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>149</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>158</b>

## Abkürzungsverzeichnis und Glossar

DB	Dauerbehandlung
DDAVP	1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin
FVIII	Faktor VIII
FVIII:C	Faktor VIII-Aktivität (Chromogener Test: indirekte Quantifizierung mit Farbstoff)
FVIII:N	Faktor VIII-Aktivität (Clotting Test: Quantifizierung durch Gerinnsel)
GP-Ib	Glykoprotein Ib
GP IIb/IIIa	Glykoprotein IIb/IIIa
TEG r+k	Thrombelastogramm (r = Reaktionszeit, k = Thrombusbildungszeit)
vWD	von Willebrand Disease
vWF	von Willebrand-Faktor
vWS	von Willebrand-Syndrom
vWF:Ag	Antigen des von Willebrand-Faktors
vWF:RiCoF	Ristocetin-Cofaktor-Aktivität des von Willebrand-Faktors
Ristocetin:	Protein, das in vitro mit dem von Willebrand-Faktor einen Komplex bildet, der im Blut Plättchenaggregation auslöst (Budde et al., 2004)
Surrogat-Marker:	Messwert, der als Ersatz für einen klinischen Endpunkt eingesetzt wird. Ein klinischer Endpunkt ist ein Merkmal, das ausdrückt, was ein Patient fühlt [Lebensqualität], wie er funktioniert [Morbidität] oder überlebt [Mortalität]. Von einem Surrogat-Marker oder -Endpunkt wird erwartet, dass er den klinischen Nutzen [einer Intervention oder Behandlung] vorhersagt (Biomarkers Definitions Working Group, 2001)
Target-Gelenk:	Gelenk, in dem 4 oder mehr Blutungen während der vergangenen 6 Monate stattgefunden haben oder, in das es zeitlich unbegrenzt 20 mal eingeblutet hat (Sumner and Williams, 2004)

# 1 Einleitung

## 1.1 von Willebrand-Syndrom – Definition und Prävalenz

Das vWS ist eine Bluterkrankheit, die durch quantitative (Typ 1 und 3) und / oder qualitative (Typ 2) Veränderungen des von Willebrand-Faktors (vWF) hervorgerufen wird. Es ist die häufigste vererbte Bluterkrankheit, die, im Gegensatz zur klassischen Hämophilie, Männer und Frauen gleichermaßen betrifft. Die Prävalenz wird mit 0,8 bis 1,3 % angegeben, wobei es sich dabei in der Regel um milde Typ 1-Verläufe handelt. Klinisch relevant ist das vWS jedoch nur bei etwa 1/8000. Die Neigung zu Blutungen beim vWS ist sehr variabel. Zwischen einer beinahe ausschließlichen Störung der primären Hämostase und der überwiegenden Störung der sekundären Hämostase sind sämtliche Varianten möglich. Dies ist vor allem durch die unterschiedlichen klinischen Formen beim vWS - Typ 2 (mit qualitativen Veränderungen des vWF) bedingt. Hingegen findet man beim Typ 1 (rein quantitative Verminderung des vWF) und beim Typ 3 (völliges Fehlen des vWF) durchaus eine Korrelation des vWF-Spiegels mit der klinischen Symptomatik (Schneppenheim, 2004). *Tab. 1* stellt die Einteilung des vWS schematisch dar.

**Tab. 1: Einteilung des von Willebrand-Syndroms**

<b>Typ 1</b> Partieller quantitativer Defekt des von Willebrand-Faktors	<b>Typ 2M</b> Qualitative Variante mit verminderter Interaktion des von Willebrand-Faktors mit Thrombozyten, die nicht durch ein Fehlen großer Multimere verursacht wird
<b>Typ 2A</b> Qualitative Variante mit verminderter Interaktion des von Willebrand-Faktors mit Thrombozyten, die durch ein Fehlen großer Multimere verursacht wird	<b>Typ 2N</b> Qualitative Variante mit deutlich verminderter Affinität zum FVIII
<b>Typ 2B</b> Qualitative Variante mit erhöhter Affinität des von Willebrand-Faktors zum Glykoprotein Ib der Thrombozyten	<b>Typ 3</b> Kompletter quantitativer Defekt des von Willebrand-Faktors

in Anlehnung an: Schneppenheim und Budde, 2006

## 1.2 Geschichte des vWS

Den zeitlichen Verlauf der geschichtlichen Entwicklung des vWS stellt *Tab. 2* dar. Bereits 1876 berichtete der Gießener Frauenarzt F. A. Kehrer über die „Hämophilie beim weiblichen Geschlechte“. Es war das Verdienst des finnischen Internisten Erik Adolf von Willebrand das neue Krankheitsbild am Beispiel einer Bluterfamilie von den Aland-Inseln 1926 unter dem Namen „Hereditäre Pseudohämophilie“ zu beschreiben, was auf die im Gegensatz zur Hämophilie verlängerte Blutungszeit und den autosomalen Erbgang hindeutete. 1933 wurden in einer gemeinsamen Arbeit mit dem Leipziger Hämatologen Jürgens weitere Entdeckungen, u. a. die verminderte Agglutinationsneigung der Thrombozyten, dieser neuen Blutungskrankheit publiziert, was zur Ablösung des Begriffes „Hereditäre Pseudohämophilie“ durch den Namen „Konstitutionelle Thrombopathie von Willebrand-Jürgens“ führte. Mit der Zeit wurde klar, dass die im internationalen Sprachgebrauch von Willebrand-Syndrom (vWS) benannte Blutungskrankheit die häufigste hereditäre Blutungsneigung ist, allerdings mit erheblicher Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes.

**Tab. 2: Geschichte des vWS**

1876	F. A. Kehrer: "Hämophilie beim weiblichen Geschlechte"
1926	E. A. von Willebrand: "Hereditäre Pseudohämophilie"
1933	von Willebrand, Jürgens: "Konstitutionelle Thrombozytopathie von Willebrand-Jürgens"
1953	Alexander, Goldstein: Assoziation zw. niedrigem FVIII und verlängerter Blutungszeit
1959	Nilsson und Kollegen: Cohn-Fraktion verkürzt Blutungszeit und verlängert HWZ des FVIII
1971	Zimmerman und Mitarbeiter: Immunologischer Nachweis des "FVIII-assoziierten Antigens"
1985	Publikation der kodierenden Genfrequenz des vWF

in Anlehnung an Schneppenheim und Budde, 2006

1953 beobachteten Alexander und Goldstein eine Assoziation zwischen niedrigem FVIII und einer verlängerten Blutungszeit bei Patienten mit vWS. 1959 konnten Nilsson und Kollegen zeigen, dass die Infusion der Cohn-Fraktion I-0 (hauptsächlich angewendetes Medikament bis Mitte der 1980er Jahre) die Blutungszeit verkürzte und dass die Halbwertszeit des FVIII bei Patienten mit vWS nach einer Infusion der Cohn-Fraktion I-0 länger war als bei Patienten mit Hämophilie A. Diese und weitere Beobachtungen veranlassten zur Postulierung eines die Blu-

tungszeit korrigierenden Plasmafaktors, der klar vom FVIII abzugrenzen war. 1971 wurde von Zimmerman und Mitarbeitern dieser neue Faktor erstmals immunologisch nachgewiesen und zunächst als FVIII-assoziiertes Antigen bezeichnet. Die kodierende Gensequenz des vWF wurde 1985 publiziert und ermöglichte die molekulare Diagnostik, was zur Entdeckung der multifunktionellen Natur des vWF, und so zur Erklärung der ausgeprägten Heterogenität des vWS beitrug (Schneppenheim und Budde, 2006).

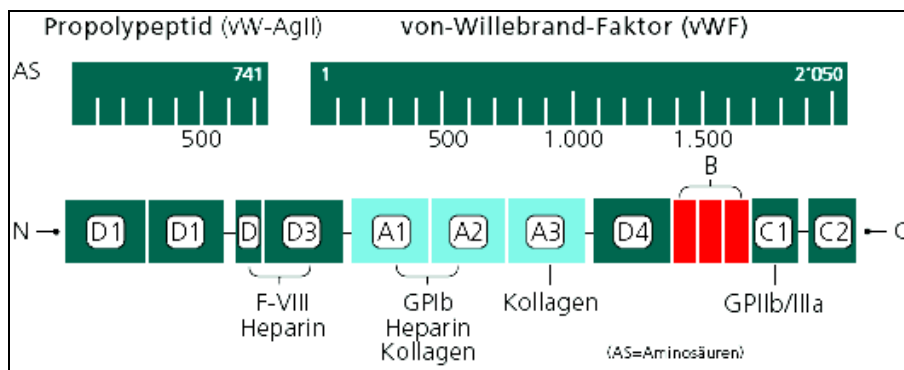
### **1.3 von Willebrand-Syndrom – Typ 3 und von Willebrand-Faktor (vWF)**

Der Typ 3 des vWS ist die schwerste Form der Blutungsneigung. Sie ist sehr selten (Prävalenz 0,25 / 100.000 [Nichols et al., 2008]) und betrifft nur einen kleinen Anteil aller vWS-Patienten (1-3 % [Franchini et al., 2007]). Das schwere vWS wird autosomal-rezessiv vererbt und ist durch völliges Fehlen von vWF in Plasma und Thrombozyten, sowie durch sehr niedrige FVIII - Spiegel im Plasma gekennzeichnet (Sadler et al., 2000). Alle vWS - Typ 3 - Patienten sind symptomatisch, im Gegensatz zu den Patienten mit vWS Typ 1 oder 2, bei denen häufig asymptomatische Verläufe zu beobachten sind. Der vWF wird ausschließlich in Endothelzellen und in Megakaryozyten synthetisiert. Es handelt sich um ein multimeres Glykoprotein mit komplexer Funktion in der primären und in der sekundären Hämostase. Der Ausfall oder die Einschränkung seiner Funktion kann somit einerseits zu einer thrombozytär-vaskulären Störung und andererseits zu einer plasmatischen Gerinnungsstörung führen (Schneppenheim und Budde, 2006).

Das kodierende Gen des vWF befindet sich auf Chromosom 12p13.2 (Mancuso et al., 1991). Das primäre Produkt, das vWF-Monomer, wird zunächst glykosyliert, sulfatiert und im Endoplasmatischen Retikulum über Disulfid-Brücken am carboxyterminalen Ende des Proteins, der „Cystin knot like domain“ (CK-Domäne), dimerisiert. Die weitere Polymerisierung der vWF-Dimere erfolgt am aminoterminalen Ende durch ein vWF-Propeptid, das später abgespalten wird. Eine Änderung der Aminosäuresequenz dieses Propeptids sowie Mutationen in der CK-Domäne können zu Multimerisierungsdefekten und somit zu einem vWS - Typ 2 führen. In den Golgi- und Postgolgi-Kompartimenten erreicht der vWF durch weitere Polymerisierung seine Endgröße von bis zu 40.000 kDa (Schneppenheim und Budde, 2006).

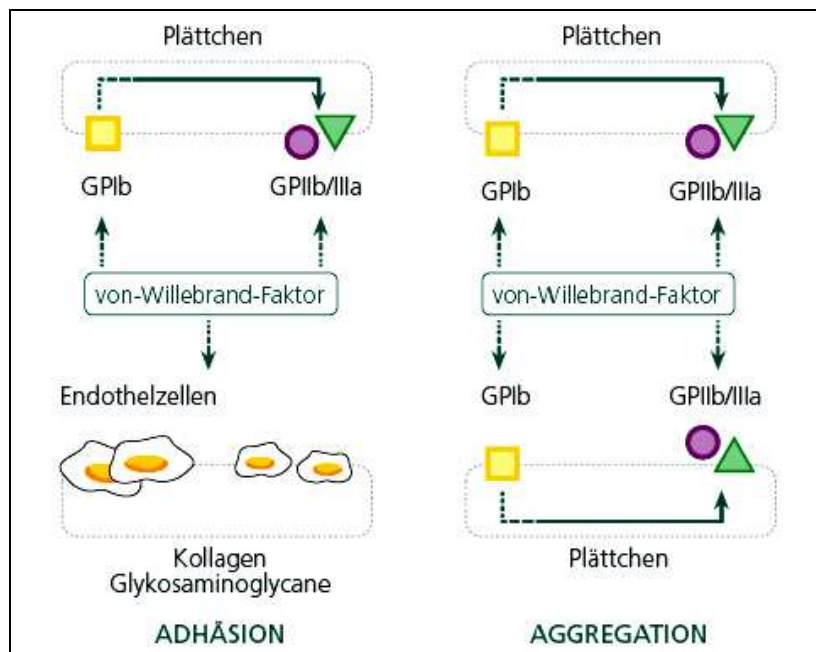
Der komplette vWF enthält Bindungsstellen für FVIII, Kollagen, Heparin und die Thrombozytenglykoproteine GP-Ib und GP IIb/IIIa (*Abb. 1*).



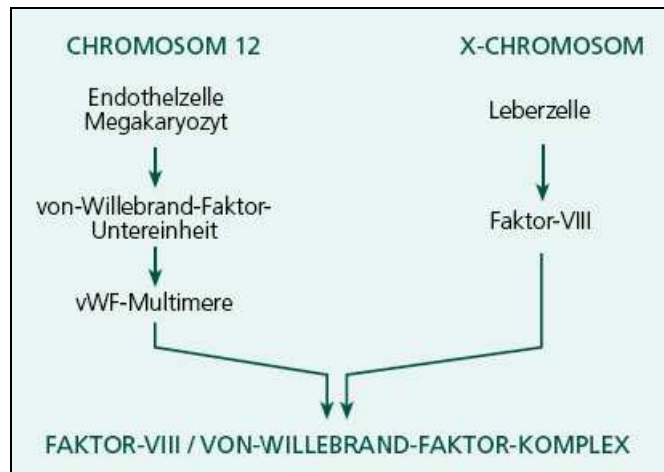


**Abb. 1: Schematische Darstellung des Präpro-von-Willebrand-Faktor-Polypeptids**  
(nach Meyer et Girma, 1993)

Er spielt somit eine Rolle in der Thrombozytenaggregation und der Adhäsion von Thrombozyten an subendotheliales Kollagen (primäre Hämostase, *Abb. 2*) sowie in der Stabilisierung des FVIII und Verlängerung seiner Plasmahalbwertszeit durch Hemmung des proteolytischen Abbaus (sekundäre Hämostase, *Abb. 3*) (Vlot et al., 1998).

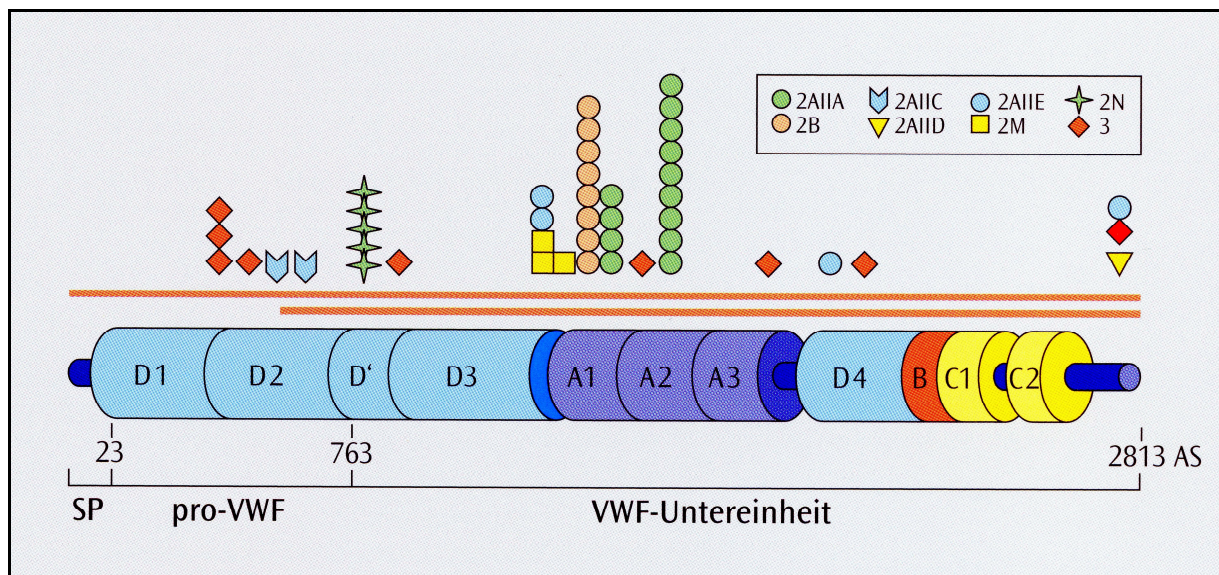


**Abb. 2: Funktion des vWF bei der Adhäsion von Plättchen an subendotheliales Kollagen und bei der Plättchenaggregation** (nach Meyer et Girma, 1993)



**Abb. 3: Bildung des FVIII- / vWF-Komplexes** (nach Hoyer, 1981)

Abhängig von der Lokalisation einer Genmutation entstehen somit Defekte an unterschiedlichen Bindungsstellen des Glykoproteins, welche die Differenzierung der Subtypen und die Vielfältigkeit der Klinik beim vWS erklären (Abb. 4).



Genstruktur und Proteinstruktur mit der Lokalisation der Genmutationen des von Willebrand-Faktors der verschiedenen Typen des von Willebrand-Syndroms bei Patienten aus Deutschland. Die verschiedenen Symbole entsprechen unterschiedlichen Typen des vWS, wie in der Legende angegeben. Die beiden unterschiedlich langen liegenden Balken oberhalb der Proteinstruktur entsprechen großen Deletionen des vWF-Gens bei zwei Patienten mit vWS - Typ 3.

**Abb. 4: Lokalisation der Genmutationen des VWF** (nach Schneppenheim, 2004)

Beim Typ 3 wurden verschiedenste Mutationen (Sadler, 1994), verteilt über das ganze Gen, identifiziert (Baronciani et al., 2000). Messparameter für die Aktivität des vWF sind insbesondere der Ristocetin-Cofaktor (Erläuterung s. Abkürzungsverzeichnis und Glossar), die Kollagenbindungsaktivität und der verzögerte Abbau des FVIII („Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008]). Beim schweren vWS sind diese Aktivitätsparameter nicht nachweisbar, weil kein vWF im Plasma vorliegt und die Speicherorganellen der Endothelzellen (Weibel-Palade-Körperchen) und der Thrombozyten ( $\alpha$ -Granula) leer sind (Schneppenheim und Budde, 2006).

#### 1.4 Klinik, Diagnostik und Therapiekonzept des schweren vWS

Der komplette Mangel an vWF hat zur Folge, dass der schwere Typ des vWS sich einerseits durch häufige Blutungen des thrombozytär-vaskulären Typs (v. a. Nasen- und Schleimhautblutungen, Menorrhagien), andererseits, als Ausdruck des begleitenden FVIII-Mangels, durch hämophilieartige Blutungen des plasmatischen Typs (Hämatome, Muskel- und Gelenkeblutungen) auszeichnet (Oldenburg und Riess, 2002). Eine verlängerte Blutungszeit und eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) in Zusammenhang mit der Klinik können den Verdacht auf ein vWS lenken. Zur Diagnose ist die Bestimmung des vWF-Antigens und der vWF-Aktivität erforderlich. Ein Typ 3 wird diagnostiziert, wenn das vWF-Antigen kleiner ist als 1 IE / dl (Federici und Mannucci, 2007). Zur detaillierten Typencharakterisierung sind weitere Untersuchungen, wie die der vWF-Multimere, notwendig.

*Tab. 3* verschafft einen Überblick über die klinischen und Labor-Parameter des vWS, und *Abb. 5* erläutert die Verwendung dieser Parameter in einem diagnostischen Algorithmus.

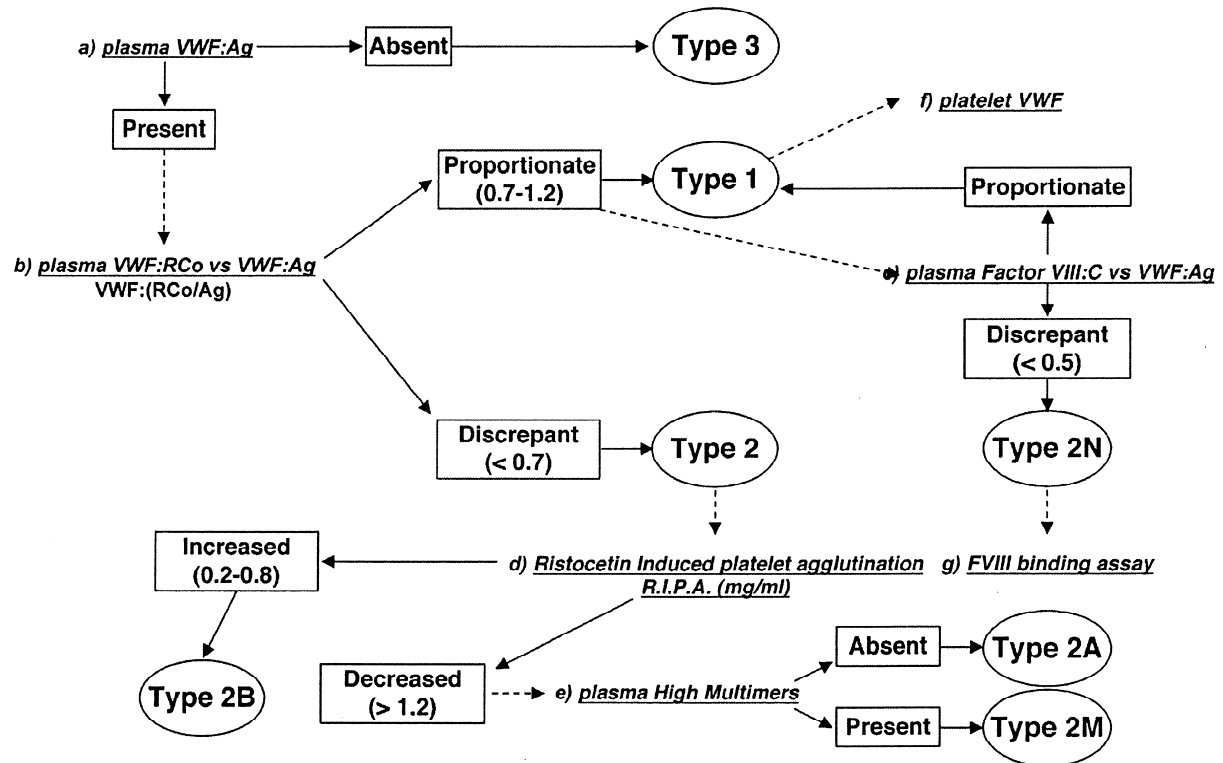
**Tab. 3: Clinical and laboratory parameters used for vWD diagnosis**

Patients at risk for vWD:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Clinical history: lifelong mucocutaneous and postoperative bleeding, to be collected with appropriate questionnaires to calculate the Bleeding Severity Score (BSS)</li><li>• Screening tests: prolonged bleeding time (maybe normal); normal platelet count; prolonged Partial Thromboplastin Time (PTT) (maybe normal).</li></ul>
Diagnosis and definition of vWD type:
<ul style="list-style-type: none"><li>• vWF antigen (a)</li><li>• vWF:Ristocetin cofactor activity (b)</li><li>• Factor VIII (c)</li><li>• vWF multimeric structure on low resolution gels (e)</li></ul>

Characterization of vWD type:

- Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA) (d)
- vWF multimeric structure on high resolution gels (e)
- Platelet vWF content (f)
- Factor VIII-binding assay (g)

For the use of these tests see the diagnostic flowchart reported in *Abb. 5* (nach Federici und Mannucci, 2007)



Flowchart proposed for the diagnosis of different von Willebrand disease (vWD) types. Type 3 vWD can be diagnosed in case of unmeasurable vWF:Ag (a). A proportionate reduction of both vWF:Ag and vWF:RCo with a RCo/Ag ratio  $>0,7$  suggests type 1 vWD (b). If the vWF:RCo/Ag ratio is  $<0,7$  type 2 is diagnosed. Type 2B vWD (d) can be identified in case of heightened ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) ( $<0,8$  mg/mL), whereas types 2A and 2M cause low RIPA ( $>1,2$  mg/mL). Multimeric analysis in plasma (e) is necessary to distinguish between type 2A vWD (lack of the largest and intermediate multimers) and type 2M vWD (all the multimers present). Type 2N vWD can be suspected in case of discrepant values for FVIII (c) and vWF:Ag (ratio  $< 0,5$ ), and diagnosis should be confirmed by the specific test (g) of vWF:factor VIII binding capacity (vWF:FVIII B). In type 1 vWD the ratio between Factor VIII and vWF:Ag is always  $\geq 1$  and the severity of the type 1 vWD phenotype can usually be evaluated from platelet vWF (f) measurements.

**Abb. 5: Diagnostischer Algorithmus des vWS** (nach Federici und Mannucci, 2007)

Gelenkblutungen kommen fast ausschließlich beim Typ 3 des vWS vor. Sie erfordern eine zeitnahe Behandlung, besser noch vorbeugende Maßnahmen, um bleibende Gelenkschäden bis hin zur Gelenkzerstörung zu verhindern. Während die prophylaktische Gabe von Faktorkonzentrat schon seit Jahren als Standardbehandlung in der Prävention der hämophilen Arthropathie gilt (Berntorp, 1994), bleibt das optimale Therapieschema in der Bewältigung von Gelenkblutungen bei Patienten mit vWS - Typ 3 noch zu definieren (Cohen et al., 2001).

Bisher werden in der Behandlung des vWS überwiegend 2 Medikamente eingesetzt: Bei leichteren Verlaufsformen des vWS kann das Vasopressin-Analogon Desmopressin (DDAVP) intravenös, subkutan oder nasal appliziert werden. Es entleert die körpereigenen vWF- und FVIII-Speicher und erhöht deren Blutspiegel während 6-8 Stunden um das Fünf- bis Siebenfache (Federici et al., 2004a). Beim Typ 3 ist dieses Medikament unwirksam, weil die Speicher bereits leer sind (Mannucci, 2000 und 2001). Insbesondere beim Typ 1 ist es gut wirksam; seine Anwendung ist durch die Tachyphylaxie (die Speicher entleeren sich schneller, als sie sich wieder auffüllen, was mit einem Verlust der Wirkung einhergeht) jedoch eingeschränkt (Mannucci et al., 1992). Als weitere Therapie-Möglichkeit, und bei allen Subtypen wirksam, steht vWF-haltiges FVIII-Konzentrat (Haemate® wurde in der Therapie des vWS als Goldstandard anerkannt [Federici und Mannucci, 2007]) zur Verfügung. Es stellt die Therapie der Wahl bei den Typen 2 und 3 (Mannucci, 2001) (Initialdosis zur Prophylaxe: 20-30 IE / kg Körpergewicht 2- bis 3-mal / Woche) sowie bei akuten schweren Blutungen (20-40 IE / kg Körpergewicht, bei lebensbedrohlicher Blutung 40-70 IE / kg Körpergewicht) dar („Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ [Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008]). Selten entwickeln vWS - Typ 3 - Patienten Anti-vWF-Alloantikörper, möglicherweise in Zusammenhang mit sehr großen (Mannucci und Federici, 1995) oder homozygoten Gendelektionen (Shelton-Inloes et al., 1987). Zahlreiche, von Coppola et al. in einer Übersichtsarbeit zusammengefasste Studien zur Prophylaxe bei Hämophilie-Patienten, auf die wir im Folgenden detailliert eingehen werden, stimmen darin überein, dass die prophylaktische Verabreichung von Faktorkonzentrat Gelenkblutungen und ihre gelenkzerstörenden Folgen verhütet und deswegen, besonders in der Kindheit, mindestens bis zum Ende der Hauptwachstumsphase (Fischer, 2002b; Gruppo, 2003; Hay, 2007; Manco-Johnson, 2007; Royal, 2002; Steen, 2003; van den Berg, 2002), indiziert ist (Coppola et al., 2009). Bis zu welchem Lebensalter die Prophylaxe weitergeführt werden soll, wird noch diskutiert. Reife Gelenke scheinen zwar weniger empfindlich zu sein als die Gelenke eines wachsenden Kindes;

das Risiko für Gelenkblutungen bleibt bei Patienten mit Hämophilie oder schwerem vWS jedoch auch im Erwachsenenalter bestehen (Berntorp und Petrini, 2005). Außerdem gibt es indirekte Beweise dafür, dass Gelenkschäden beim Erwachsenen durch eine Prophylaxe gestoppt und vermieden werden können (Sumner und Williams, 2004).

Da es diesbezüglich an Studien über das schwere vWS gänzlich fehlt, beziehen wir uns in dieser Dissertation auf den **Vergleich mit Hämophilie A - Patienten**. Bisher wird bei vWS - Typ 3 - Patienten in jedem Fall individuell, abhängig von der Inzidenz, des Schweregrades und der Lokalisation der Blutungen, entschieden, ob eine Bedarfsbehandlung ausreicht oder ob eine Prophylaxe zur Verhütung weiterer Blutungen notwendig ist. Die Infusionsfrequenz und -dosis wird anhand von Erfahrungswerten bestimmt und dem weiteren Krankheitsverlauf entsprechend angepasst. Im Gegensatz zur Hämophilie wird eine Prophylaxe beim vWS in vielen Ländern nur in wenigen Fällen durchgeführt (Berntorp und Petrini, 2005; Lethagen, 2006). Wie oben angedeutet, leiden die vWS - Typ 3 - Patienten einerseits unter häufigen Blutungen des thrombozytär-vaskulären Typs, welche bei Hämophilie-Patienten kaum vorkommen. Diese Blutungen können den Gesundheitszustand und die Lebensqualität, insbesondere im Kindesalter, signifikant beeinträchtigen (Berntorp und Petrini, 2005). Zusätzlich treten bei den Typ 3 - Patienten hämophilieartige Haut-, Muskel- und besonders Gelenkblutungen auf, die durch Funktionseinschränkung zu körperlicher Behinderung führen können (Hoyer, 1994). Diese Patienten sind somit Kandidaten für eine Langzeitprophylaxe (Abshire, 2006; Makris, 2006).

Die Ziele der Hämophilie-Therapie (Tab. 4) und die jahrelange Erfahrung in der Prophylaxe bei Hämophilie-Patienten sollten auf Patienten mit vWS - Typ 3 übertragbar sein.

**Tab. 4: Ziele der Hämophilie-Therapie**

<b>Entscheidend für die Indikation und die Dosierung des Faktorkonzentrates sind:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>die Ziele der Hämophilie-Therapie</b>, insbesondere:</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- die Verhütung von Blutungen,</li><li>- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,</li><li>- die Erhaltung und / oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,</li><li>- die Integration des Betroffenen in ein normales soziales Leben.</li></ul>

• **weitere Kriterien, die die Hämophilie-Therapie beeinflussen:**

1. das Patientenkollektiv

- Lebensalter (z. B. Kleinkinder und Säuglinge benötigen wegen des höheren Plasmavolumens eine höhere Dosis / kg Körpergewicht),
- Vorgeschichte,
- Schweregrad,
- Hemmkörperbildung,
- individuell unterschiedliche Recovery und Halbwertszeit,
- Nebenwirkungen der Therapie,

2. die klinische Situation

- Häufigkeit und Ort der Blutung,
- jeweiliger Zustand der Gelenke,
- Begleiterkrankungen (Leberleiden, insbesondere HCV und HBV; HIV),
- Behandlungsanlass,

3. soziale Situation, Patientenwille sowie ärztliche Erfahrung.

nach den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“  
(Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008)

In der Praxis besteht bei vWS - Typ 3 - Patienten eine ausgeprägte Diskrepanz zwischen dem Einsatz einer Prophylaxe und der Frequenz von Blutungen mit Gelenkbeteiligung - nach Sumner und Williams 7,6 % vs. 38 %, was den Verdacht auf eine mögliche Unterversorgung dieser Patientengruppe nahelegt (Sumner und Williams, 2004). Zusätzlich weisen Berntorp und Petrini darauf hin, dass in manchen Fällen, insbesondere bei Kindern, eine Prophylaxe selbst in Abwesenheit von Gelenkbeteiligung notwendig ist, wenn Frequenz und Stärke der Schleimhautblutungen die Teilnahme an gewöhnlichen Aktivitäten, und somit eine normale soziale Entwicklung, zu verhindern drohen (Berntorp und Petrini, 2005).

## 1.5 Zielsetzung

Da die Klinik des schweren vWS im Vergleich zur Hämophilie variabler ist, soll im Rahmen dieser Arbeit versucht werden **Gemeinsamkeiten und Unterschiede** der beiden Krankheitsbilder (**vWS und Hämophilie**) zu verdeutlichen und daraus resultierende Konsequenzen für die Therapie der vWS - Typ 3 - Patienten herauszuarbeiten. Weiterhin soll untersucht werden, **welche Typ 3 - Patienten besonders von einer Prophylaxe profitieren und zu welchem Zeitpunkt** damit begonnen werden sollte. So sollte die Frage beantwortet werden, ob in entwickelten Ländern mit adäquaten Gesundheitsressourcen eine Langzeitprophylaxe nicht ebenso als Behandlungsstandard für Kinder mit schwerem vWS angebracht erscheint, wie es für Kinder mit schwerer Hämophilie empfohlen wird (Berntorp et al., 2003).

Angesichts des bestehenden Datenmangels ist es von größter Bedeutung, weitere Daten über die **Hauptblutungslokalisationen**, die **Gelenkbeteiligung** und den **Krankheitsverlauf** der vWS - Typ 3 - Patienten unter Bedarfs- bzw. unter Dauerbehandlung zu generieren. Ziel der Arbeit wäre die Erfassung

- der Patientendaten und der Behandlungszeiträume,
- der Blutungstypen und der Blutungshäufigkeit,
- der Ursachen für die Einleitung einer Dauerbehandlung,
- der Argumente für bzw. gegen eine Dauerbehandlung (vs. Bedarfsbehandlung),
- der Gelenkschäden, die durch Gelenkeinblutungen entstehen,
- der Gelenkveränderungen unter Bedarfs- bzw. Dauerbehandlung,
- des Verbrauchs an Faktorkonzentrat.

Ergänzend soll diese Studie nicht nur auf die objektive Wirkung der Behandlung mit Faktorkonzentrat eingehen, sondern daneben auch die **Lebensqualität** und den **Grad der Zufriedenheit** der Patienten unter Dauerbehandlung analysieren.



## 2 Patienteneinteilung und Methoden

### 2.1 Ablauf der Studie

Der Krankheitsverlauf bei den Patienten wurde anhand aller vorhandenen Patientendaten – Patientenakte mit Krankenhausberichten, Telefonkartei mit Zusammenfassung aller Untersuchungen und Telefongespräche betreffend die vWS - Typ 3 - Patienten im Hämophilie-Zentrum, Röntgenbilder und Protokolle der orthopädisch-klinischen Untersuchungen, Blutungs- und Injektionsprotokolle, laborchemische Ergebnisse, Lieferdaten des Faktorkonzentrats, Patienten-Fragebögen – im Detail studiert.

So konnten die **Blutungslokalisationen und ihre Intensität** bestimmt und die jeweils durchgeführte Behandlung analysiert werden, mit dem Ziel, anhand des klinischen Verlaufs und in Anlehnung an die wissenschaftliche Literatur, Argumente für oder gegen eine Dauerbehandlung zu finden. Die Leerwerte der **Gerinnungsparameter** (FVIII- / vWF-Werte ohne Substitution) wurden sowohl in der Gruppe der Patienten mit Dauerbehandlung als auch bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung untersucht, um eventuelle laborchemische Unterscheidungskriterien zwischen den beiden Gruppen herauszukristallisieren. Die **Blutungshäufigkeit** konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 20,69 Jahren (zwischen 4,5 und 35 Jahren) pro Patient ermittelt werden. Anhand der Telefonkartei konnte nachvollzogen werden, wie gut die **Patientencompliance** und das Ansprechen auf die Therapie waren. Gegebenenfalls wurde eine Umstellung der Therapie von einer Bedarfs- hin zu einer Dauerbehandlung notwendig. Diese Ermittlungen lieferten uns Informationen über die Ursachen und über den Zeitpunkt der **Einleitung einer Dauerbehandlung** und wurden wiederum mit den Ergebnissen der Literatur konfrontiert.

Der **klinische Verlauf** unter Dauerbehandlung wurde weiter verfolgt. Die Blutungshäufigkeit und die Gelenkblutungshäufigkeit unter Dauerbehandlung wurden mit der Häufigkeit ihres Auftretens unter vorheriger Bedarfsbehandlung verglichen, sofern der Patient nicht von Anfang an prophylaktisch behandelt worden war. Der **Gelenkstatus** und dessen Veränderungen durch Gelenkblutungen sowie die Entwicklung unter Dauerbehandlung wurden anhand von Röntgenbildern und klinischen Untersuchungsbefunden analysiert und mit Hilfe des Pettersson-Scores (radiologischer Score) und des Gilbert-Scores (orthopädisch-klinischer Score), welche weiter unten beschrieben werden, objektiviert. Mit Hilfe dieser Daten sollte bestimmt werden, ob die

Blutungshäufigkeit und die Progression der Gelenkschäden sich unter Dauerbehandlung verringern würden.

Das **Patientenbefinden** wurde, so weit wie möglich, der Telefonkartei entnommen. So konnten im Einzelfall besondere Lebensumstände, psychosoziale Probleme, Arbeitsunfähigkeit oder Minderung der Erwerbstätigkeit beleuchtet werden. Wie die Patienten mit ihrer Krankheit zurechtkommen, was sie fühlen und wie zufrieden sie mit ihrer Behandlung sind, ist Gegenstand des Fragebogens. Hier wird außerdem thematisiert, ob und in welchem Grad die Patienten bei alltäglichen oder sportlichen Aktivitäten eingeschränkt sind.

## 2.2 Patienteneinteilung

Die 24 vWS - Typ 3 - Patienten wurden nach ihrer Behandlungsform in die folgenden beiden Gruppen eingeteilt: 15 Patienten mit Dauerbehandlung und 9 Patienten ohne Dauerbehandlung (mit Bedarfsbehandlung). Unter den **Patienten mit Dauerbehandlung** kann man unterscheiden zwischen den Patienten der **Gruppe a)**, die frühzeitig eine Prophylaxe bekommen haben, noch bevor Gelenkschäden entstehen konnten („primäre“ Prophylaxe, z. B. im Falle einer Einführung der Dauerbehandlung sofort nach dem ersten Gelenkblutungsereignis), und den Patienten der **Gruppe b)**, bei denen zum Zeitpunkt der Einleitung der Prophylaxe bereits eine oder mehrere Gelenkschädigungen vorlagen („sekundäre“ Prophylaxe). Im Rahmen dieser Arbeit definieren wir die „primäre“ und „sekundäre“ Prophylaxe bei unserem Patientenkollektiv anhand des Pettersson-Gelenk-Scores (Erläuterung etwas weiter unten) zu Beginn der Prophylaxe: Befand sich der Score zu diesem Zeitpunkt zwischen 0 und 2, gehört der Patient der Gruppe a) an. War der Score größer als 2, wird der Patient in Gruppe b) eingestuft. Bei den **Patienten ohne Dauerbehandlung** sind die Patienten der **Gruppe x)** – eine Bedarfsbehandlung scheint auszureichen – von den Patienten der **Gruppe y)** – der Übergang zu einer Dauerbehandlung ist empfehlenswert – abzugrenzen.

Diese Einteilung der Patienten in unterschiedliche Gruppen soll bestehende Gemeinsamkeiten und Unterschiede deutlich machen und zeigen, dass trotz der individuell sehr unterschiedlich verlaufenden Krankheitsgeschichten einige allgemeine Aussagen über die Prophylaxe des vWS - Typs 3 zu machen und Schlussfolgerungen daraus zu ziehen sind.

## **2.3 Datengrundlage**

Es handelt sich um eine retrospektive klinische Studie über 24 an schwerem vWS erkrankte Patienten, die sowohl physische als auch psychische Aspekte des Krankheitsbildes einbezieht. Alle zwischen 1971 und 2002 im Hämophilie-Zentrum der Universität Bonn aufgenommenen Patienten mit vWS - Typ 3 wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patientendaten wurden ab dem jeweiligen Zeitpunkt der Erstaufnahme bis zum Ende des Jahres 2006 ausgewertet. Von einer Ausnahme abgesehen, befinden sich alle Patienten bis zum heutigen Datum noch in kontinuierlicher Behandlung in Bonn.

## **2.4 Blutungshäufigkeit, -typ und -schweregrad**

Blutungshäufigkeit und Blutungstyp wurden einerseits anhand der Patientenprotokolle, andererseits aus den Einträgen der Telefonkartei und der Krankenhausberichte über den genannten Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 20,69 Jahren pro Patient ermittelt. Insbesondere bei den Gelenkblutungen wurde darauf geachtet, nur die als „mittelschwer“ und „schwer“ dokumentierten, also eindeutigen Einblutungen einzubeziehen. Kriterium hierfür war die Kontaktaufnahme mit einem Arzt (Dokumentation der Blutung in der Telefonkartei).

Die Blutungsneigung der Patienten mit Bedarfsbehandlung wurde derjenigen der Patienten unter Dauerbehandlung gegenübergestellt. In der Patientengruppe mit Dauerbehandlung konnte in den meisten Fällen zusätzlich zwischen dem Zeitraum vor der Einleitung der Dauerbehandlung (währenddem eine Bedarfstherapie bestand) und dem Zeitraum nach Beginn der Prophylaxe unterschieden werden. Dies ermöglicht die Erfassung intraindividuelle Veränderungen der Blutungsneigung unter Dauerbehandlung.

## **2.5 Erfassung der Blutungsfolgen**

Der Status der Sprung-, Knie-, Ellbogen- und Hüftgelenke der Patienten wurde, insofern röntgenologische und orthopädisch-klinische Untersuchungen durchgeführt worden waren, in 5-Jahres-Intervallen in Zusammenarbeit mit der orthopädischen Abteilung der Universitätsklinik Bonn ausgewertet. Hier kam die „Klinische und röntgenologische Gradierung hämophiler Gelenke“ des Orthopaedic Advisory Committee der World Federation of Haemophilia (1981) zur Objektivierung des morphologischen Gelenkzustandes und der Gelenkfunktion nach standardi-

sierten Kriterien zur Anwendung. Die röntgenologischen Scores (**Pettersson-Scores**) befinden sich im Bereich zwischen 0 (intaktes Gelenk) und 13 (vollkommen destruiertes Gelenk oder Totalendoprothese). Dabei werden folgende Veränderungskriterien beachtet: Osteoporose, verbreiterte Epiphysenfugen, subchondrale Unregelmäßigkeiten, Verschmälerung des Gelenkspaltes, subchondrale Zysten, Gelenkerosionen, Gelenkinkongruenz und Gelenkdeformität. Jedes dieser Kriterien kann mit 0-1 Punkt, manche mit 2 Punkten bewertet werden (*Tab. 5*). Eine manifeste Arthropathie besteht bei einem Gelenk mit einem Pettersson-Score von mehr als 2 Punkten. Ein Score von 1-2 Punkten deutet auf beginnende Gelenkschädigungen hin.

**Tab. 5: Radiologische Klassifikation der hämophilen Arthropathie**

<b>Veränderungskriterien</b>	<b>Score</b>
• Osteoporose:	0-1
• Verbreiterte Epiphysenfugen:	0-1
• Subchondrale Unregelmäßigkeiten:	0-2
• Verschmälerung des Gelenkspaltes:	0-2
• Subchondrale Zysten:	0-2
• Gelenkerosionen:	0-1
• Gelenkinkongruenz:	0-2
• Gelenkdeformität:	0-2
<b>Möglicher Gelenk-Score:</b>	<b>0-13 Punkte</b>

(nach Pettersson et al., 1980)

in Anlehnung an: WHF' Orthopaedic Advisory Committee, July 1981, San José – Costa Rica

Bei den klinischen Scores (**Gilbert-Scores**) differieren die möglichen Maxima je nach Gelenk, da jeweils unterschiedliche Veränderungskriterien in die Auswertung einbezogen werden. Dazu gehören Gelenkschwellung, Muskelatrophie, Achsenfehler, Gelenkreiben, Bewegungseinschränkung, Kontraktur und Gelenkinstabilität. Diese Kriterien werden ggf. mit 0-1, 0-2, bzw. „0 oder 2“ Punkten bewertet. So variiert der klinische Score der Sprunggelenke zwischen 0 und 9 Punkten, der Score der Kniegelenke zwischen 0 und 12 Punkten, der Score der Ellbogengelenke zwischen 0 und 7 Punkten und derjenige der Hüftgelenke zwischen 0 und 5 Punkten (*Tab. 6*).

**Tab. 6: Orthopädisch-klinische Klassifikation der hämophilen Arthropathie**

Veränderungskriterien	Score			
• Gelenkschwellung:	0 oder 2			
• Muskelatrophie:	0-1			
• Achsenfehler:	0-2			
• Reiben:	0-1			
• Bewegungseinschränkung:	0-2			
• Kontraktur:	0 oder 2			
• Instabilität:	0-2			
Gelenkabhängiger Score:	Sprunggelenk	Knie	Ellbogen	Hüfte
• Gelenkschwellung:	0 oder 2	0 oder 2	0 oder 2	/
• Muskelatrophie:	/	0-1	/	/
• Achsenfehler:	0-2	0-2	/	/
• Reiben:	0-1	0-1	0-1	0-1
• Bewegungseinschränkung:	0-2	0-2	0-2	0-2
• Kontraktur:	0 oder 2	0 oder 2	/	0 oder 2
• Instabilität:	/	0-2	0-2	/
<b>Möglicher Gelenk-Score:</b>	<b>0-9 Punkte</b>	<b>0-12 Punkte</b>	<b>0-7 Punkte</b>	<b>0-5 Punkte</b>

in Anlehnung an: WHF' Orthopaedic Advisory Committee, July 1981, San José – Costa Rica

Um neben den Scores einzelner Gelenke auch den röntgenologischen Gelenkzustand eines Patienten insgesamt zu beurteilen, haben wir für jeden Patienten einen „**Gesamt-Pettersson-Score**“, bestehend aus der Summe der Pettersson-Scores jeweils beider Sprung-, Knie-, Ellbogen- und Hüftgelenke, aufgestellt. Jedem Gelenk mit fehlender Symptomatik und der Annahme, dass in diesem Gelenk keine Beschwerden vorliegen, wird ein Pettersson-Score von 0 zugeschrieben. Der Gesamt-Pettersson-Score liegt zwischen 0 und 104 (8 x 13) Punkten und vermittelt einen Gesamteindruck des Gelenkstatus der einzelnen Patienten. Auf diese Weise wird ein Vergleich zwischen den verschiedenen Patientengruppen möglich.

Zur Bestimmung und zum Vergleich der Entwicklung der Gelenk-Scores auf längere Zeit, definieren wir im Rahmen dieser Arbeit den „**Progressionsfaktor**“ als Quotienten der Differenz des (röntgenologischen bzw. klinischen) Scores zum entsprechenden Zeitintervall der Veränderung. Steigt also ein Score innerhalb von 10 Jahren um 1 Punkt an, besteht für das betroffene Gelenk ein Progressionsfaktor von  $1/10 = 0,1$ . Verbessert sich ein Score innerhalb eines bestimmten Zeitraumes, wird die Differenz zwischen dem späteren (tieferen) und dem früheren (höheren) Score, also der Progressionsfaktor, negativ.

## **2.6 Verbrauch an Faktorkonzentrat**

Der jährliche Verbrauch an Faktorkonzentrat ging zuverlässig aus den Lieferdaten hervor und wurde auf das jeweilige Körpergewicht bezogen. Mit Hilfe der Patientenprotokolle konnte festgestellt werden, ob Konzentrat während eines Krankenhausaufenthaltes oder ambulant bzw. im Rahmen der Heimselbstbehandlung verabreicht wurde. Für jeden Patienten wurde eine durchschnittliche wöchentliche Dosis über alle Behandlungsjahre hinweg ermittelt. Anschließend wurde der Verbrauch innerhalb der verschiedenen Patientengruppen – Bedarfsbehandlung, primäre Prophylaxe, sekundäre Prophylaxe – miteinander verglichen, mit dem Ziel Aussagen über die Wirtschaftlichkeit der verschiedenen Behandlungsformen machen zu können. Daneben wurden punktuelle Verbrauchssteigerungen herausgefiltert und ihren Ursachen zugeordnet.

## **2.7 Lebensqualität**

Schließlich haben alle Patienten einen standardisierten Fragebogen zur Lebensqualität hämophiler Patienten (Haem-A-QoL) erhalten, den wir mit einigen spezifischen Fragen zu vWS-typischen Blutungen und deren Behandlung ergänzt haben. Der erste Teil des Fragebogens enthält Fragen zur körperlichen Gesundheit der Patienten, zu ihren Gefühlen hinsichtlich ihrer Blutungsneigung und zur Einstellung zu sich selbst. Es wird thematisiert, wie die Patienten im Alltag zurechtkommen und ob sie in den Bereichen „Arbeit und Schule“ sowie „Sport und Freizeit“ aufgrund ihrer Erkrankung Beeinträchtigungen erfahren haben. Im zweiten Teil werden Fragen zur Behandlungsform, zum Behandlungsaufwand und zu den Zukunfts- und Familienplänen der Patienten gestellt. Mit der letzten Frage soll in Erfahrung gebracht werden, inwiefern nach Auffassung der Patienten die prophylaktische Substitution mit Faktorkonzentrat die Blutungssymptome lindert. Der komplette Fragebogen wird in *Anlage I* wiedergegeben.

### 3 Ergebnisteil

Es wurden insgesamt 24 Patienten mit dem Typ 3 des vWS von der Studie erfasst. Angesichts der Seltenheit dieses vWS - Typs (Prävalenz  $\sim 0,25 / 100.000$  [Nichols et al., 2008]) stellt diese Patientengruppe jedoch einen erheblichen Anteil der an vWS - Typ 3 erkrankten Personen in Deutschland dar. In absoluten Zahlen bedeutet das, dass in Deutschland insgesamt mit ca. 200 Patienten mit vWS - Typ 3 zu rechnen ist, von denen 24 ( $\sim 10\%$ ) im Hämophilie-Zentrum der Universität Bonn behandelt werden. Die retrospektive Untersuchung des Krankheitsverlaufs dieser Patienten erlaubt somit wichtige Aussagen über dieses schwerwiegende Krankheitsbild.

Von den 24 untersuchten Patienten sind 15 weiblich und 9 männlich. Sie wurden im medianen Lebensalter von 10,5 Jahren (bei einer Variationsbreite von 0-46 Jahren) im Hämophilie-Zentrum zur Behandlung aufgenommen. 15 Patienten wurden vor ihrem 18. Lebensjahr aufgenommen, davon 12 vor dem 10. Lebensjahr und 4 Patienten vor ihrem 2. Lebensjahr.

15 Patienten erhielten nach einem Zeitraum von im Median 2 Jahren (0-34 Jahre) und im medianen Lebensalter von 9 Jahren (zwischen 3 und 55,5 Jahren) eine prophylaktische Dauerbehandlung (d. h. regelmäßige Injektionen von Faktorkonzentrat, i. d. R. zwischen 1- bis 3-mal pro Woche), während die restlichen 9 Patienten bei einer Bedarfsbehandlung (=Blutungsbehandlung) blieben.

Die Gerinnungsparameter der Patienten weisen im Median folgende Leerwerte auf: FVIII:C = 2,0 %, FVIII:N = 2,35 %, vWF:Ag = 3,0 %, vWF:RiCoF < 6,0 %, TEG r = 19 s, TEG k = 8 s, TEG r+k = 27 s. *Tab. 7* zeigt, dass bezüglich dieser Parameter kaum Differenzen zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Dauertherapie bestehen.

**Tab. 7: Gerinnungsparameter (Leerwerte) der vWS - Typ 3 - Patienten**

	<b>F.VIII:C (%)</b>	<b>F. VIII:N (%)</b>	<b>vWF:Ag (%)</b>	<b>vWF:RiCoF (%)</b>	<b>TEG r (s)</b>	<b>TEG k (s)</b>	<b>TEGr+k (s)</b>
<b>Median des gesamten Patientenkollektivs</b>	2	2,35	3	<6,0	19	8	27
<b>Median der Patienten unter Dauerbehandlung</b>	2	2,6	3	<6,0	20	8	27
<b>Median der Patienten unter Bedarfsbehandlung</b>	2	1,5	3	<6,0	18	8	27

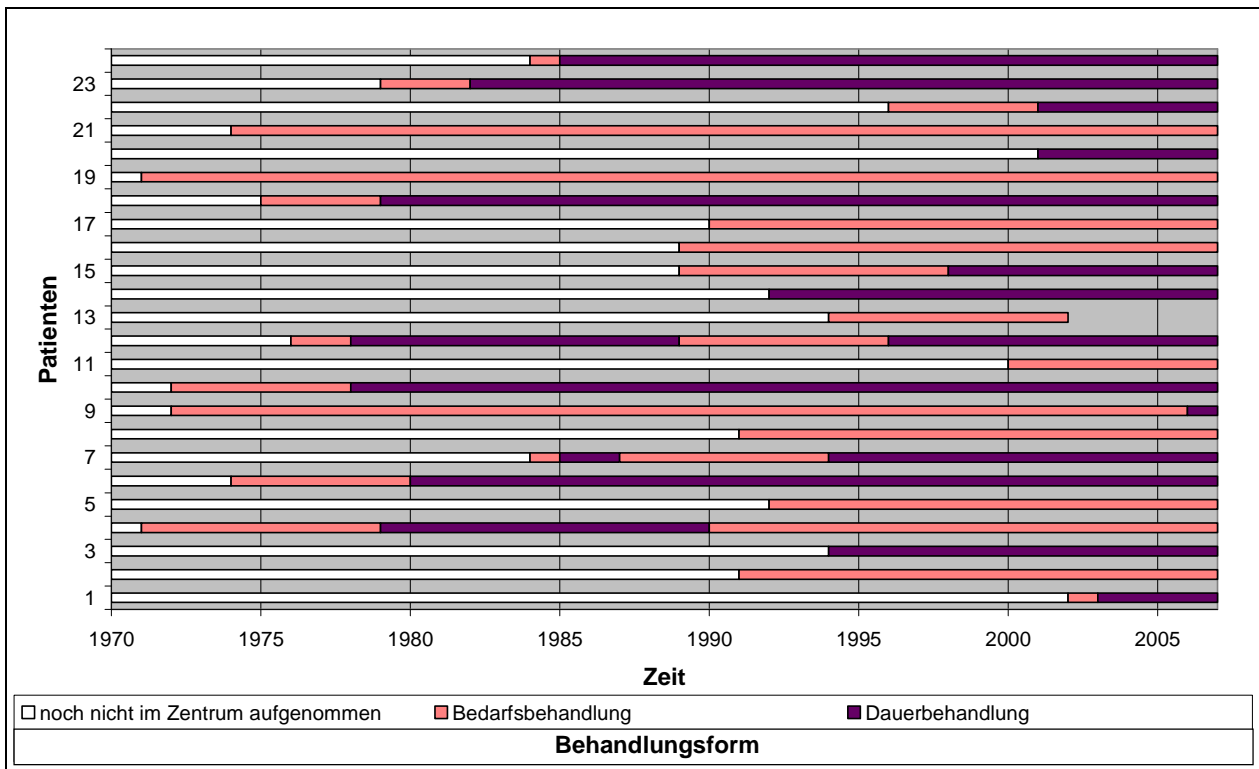
Wir haben über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von 496,5 Jahren (im Durchschnitt 20,69 Beobachtungsjahre pro Patient) die Häufigkeit und Lokalisation der Blutungen, die Gelenkveränderungen unter Bedarfs- und unter Dauerbehandlung, den jeweiligen Verbrauch an Faktor-konzentrat und den Zeitraum der Behandlung sowie die Lebensqualität aller Patienten untersucht mit dem Ziel Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen (männlich vs. weiblich, Dauerbehandlung vs. Bedarfsbehandlung) darzustellen und Konsequenzen für die Behandlung der vWS - Typ 3 - Patienten aufzuzeigen.

### **3.1 Behandlungszeitraum und Lebensalter der Patienten**

Teilt man die 24 Patienten in die beiden Gruppen „Patienten mit Dauerbehandlung“ und „Patienten ohne Dauerbehandlung“, so entfallen von dem genannten Zeitraum der Gesamtbeobachtung von 496,5 Jahren 335,5 Jahre auf die **Patientengruppe mit Dauerbehandlung** (n=15). Das entspricht im Durchschnitt 22,37 Beobachtungsjahren pro Patient. Während insgesamt 221 Jahren wurde bei diesen Patienten tatsächlich eine Prophylaxe durchgeführt (durchschnittlich 14,73 Jahre Prophylaxe pro Patient). Die bleibenden 114,5 Behandlungsjahre stellen den Zeitraum vor der Einleitung der Dauerbehandlung oder während einer Unterbrechung der Dauerbehandlung dar (während dieser Zeit wurde eine Bedarfsbehandlung durchgeführt). Die **Patientengruppe ohne Dauerbehandlung** (n=9) wurde insgesamt 161 Jahre (durchschnittlich 17,89 Jahre Bedarfsbehandlung pro Patient) beobachtet.

Der zeitliche Behandlungsverlauf der Patienten ist in *Abb. 6* dargestellt.





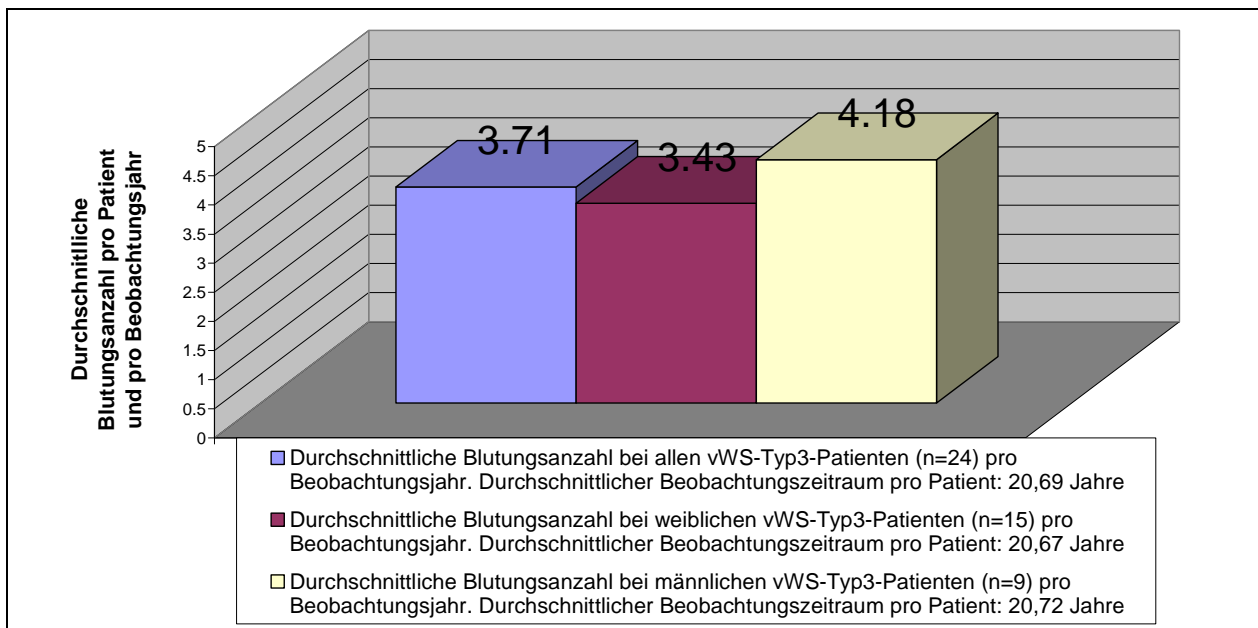
**Abb. 6: Behandlungsverlauf der vWS - Typ 3 - Patienten**

Bei den Patienten, die eine Dauerbehandlung erhielten, wurde diese in 3 Fällen sofort nach der Aufnahme des Patienten im Hämophilie-Zentrum eingeführt. In weiteren 3 Fällen wurde die Dauerbehandlung nach maximal einem Jahr eingeleitet. Im Median verging ein Zeitraum von 2 Jahren (0 bis 34 Jahre), bis die Patienten von einer Bedarfs- zu einer Dauerbehandlung übergingen. Im weiteren Verlauf haben die Patienten 7 und 12 nach einem Zeitraum von 2 bzw. 11 Jahren ihre Dauerbehandlung unterbrochen, um jedoch nach jeweils 7 Jahren Bedarfsbehandlung wieder auf die prophylaktische Behandlungsform zurückzugreifen. Patient 4 hingegen ist nach 11 Jahren Prophylaxe (bislang) endgültig auf eine Bedarfsbehandlung umgestiegen.

Das Lebensalter der Patienten mit Dauerbehandlung betrug zu Beginn der Prophylaxe im Median 9 Jahre (zwischen 3 und 55,5 Jahren), wobei diese Patientengruppe im medianen Lebensalter von 7 Jahren (0 bis 46 Jahre) im Zentrum aufgenommen wurde. Die Patienten mit Bedarfsbehandlung befanden sich zum Zeitpunkt der Aufnahme im medianen Alter von 11 Jahren (3 bis 45,5 Jahre).

### 3.2 Häufigkeit und Typ der Blutungen

Insgesamt haben wir bei den 24 vWS-Typ3-Patienten im Gesamtbeobachtungszeitraum von 496,5 Jahren 1708 Blutungen gezählt. Im Durchschnitt blutete jeder Patient 3,71-mal pro Beobachtungsjahr. Im Geschlechtsvergleich waren Frauen 3,43-mal im Jahr und Männer 4,18-mal im Jahr betroffen (Abb. 7).



**Abb. 7: Durchschnittliche Blutungsanzahl pro Patient und pro Beobachtungsjahr im Geschlechtsvergleich**

Zu den häufigsten Blutungstypen gehörten Nasenbluten (83,3 % der Patienten), Hämatome (83,3 %), Schleimhautblutungen (95,8 %), Muskelblutungen (62,5 %), Gelenkblutungen (70,8 %) und Menorrhagien (73,3 % der Frauen). Weniger häufige Blutungslokalisationen bei den 24 Typ 3 - Patienten waren Blutungen im Magen-Darm-Trakt (37,5 % der Patienten), Blutungen aus kleinen Wunden (20,8 %) und nach Zahnextraktion (45,8 %), postoperative Blutungen (29,2 %), Hämaturie (16,7 %) und intrazerebrale Blutungen (16,7 %). Im Durchschnitt waren in 7 von diesen 12 Blutungskategorien männliche Patienten häufiger betroffen, während in 4 Kategorien die Frauen überwogen und in 1 Kategorie (postoperative Blutungen) kein Geschlechtsunterschied bestand. Von den 5 häufigsten Blutungstypen waren in 4 Kategorien männliche Patienten häufiger betroffen (Abb. 8, Abb. 9).

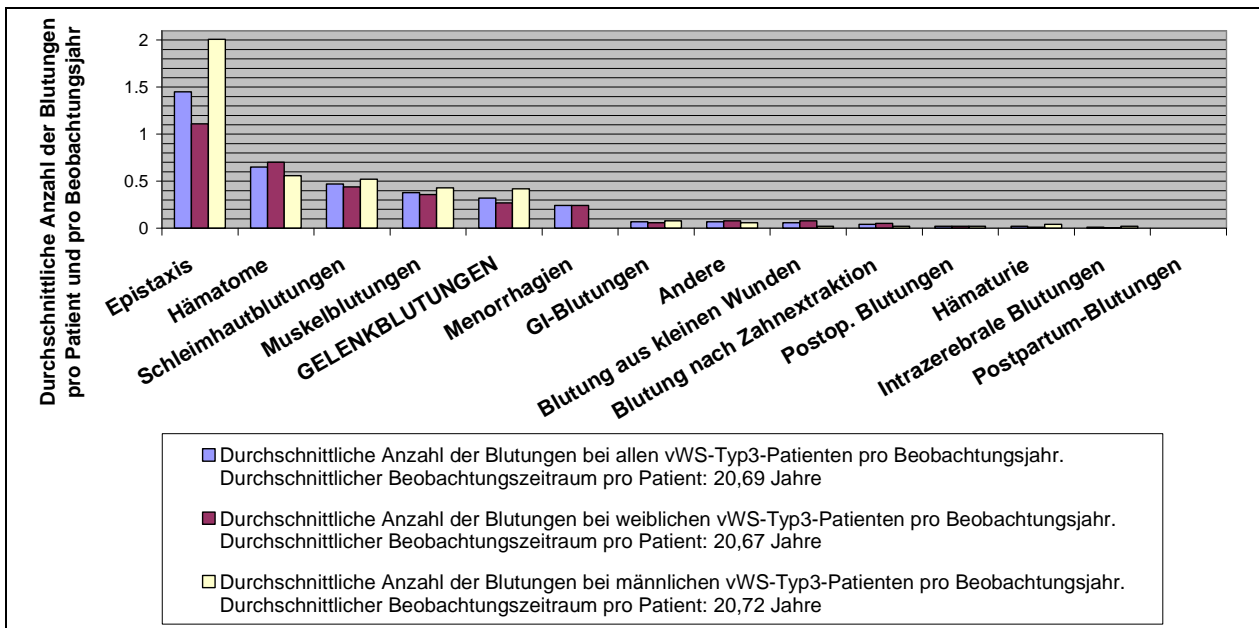


Abb. 8: Durchschnittliche Blutungshäufigkeit und Blutungslokalisierung im Geschlechtsvergleich (I)

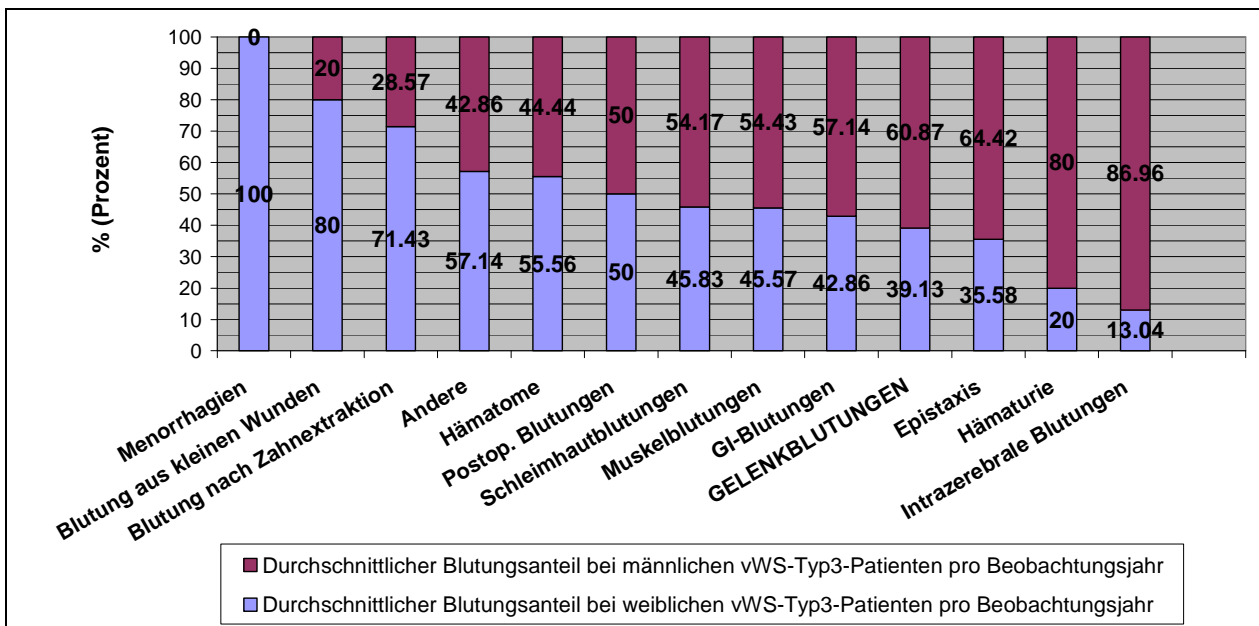
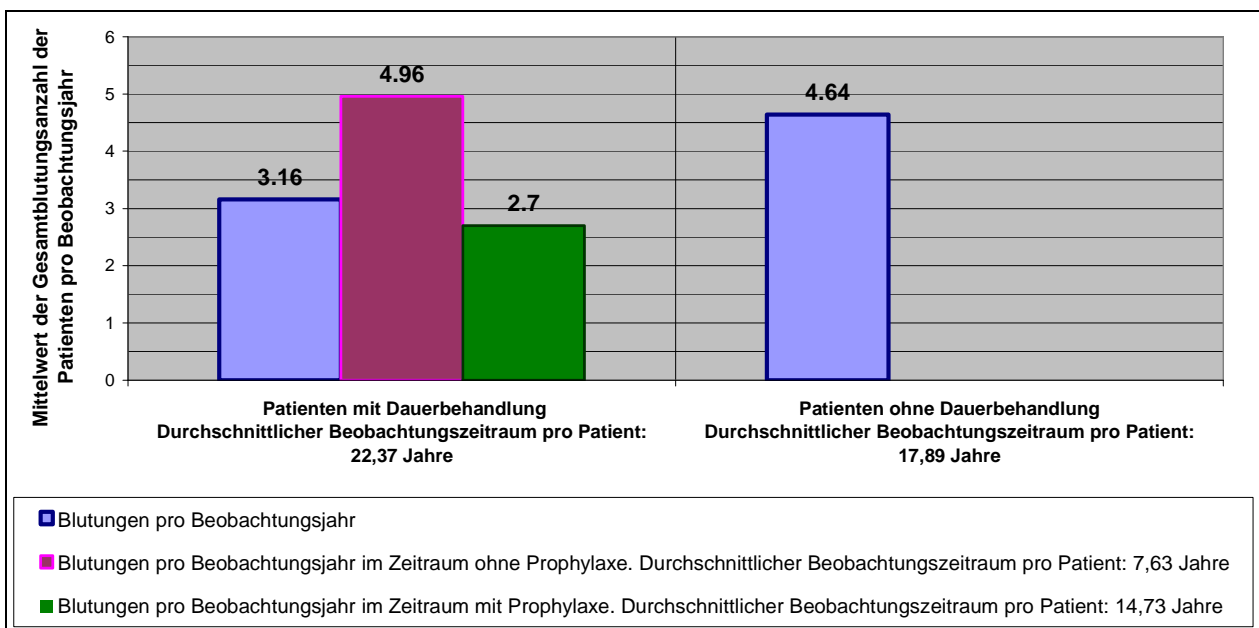


Abb. 9: Durchschnittliche Blutungshäufigkeit und Blutungslokalisierung im Geschlechtsvergleich (II)

Vergleicht man die Blutungshäufigkeit zwischen den beiden Gruppen „Patienten mit Dauerbehandlung“ und „Patienten ohne Dauerbehandlung“, so zählt man in der erstgenannten Patientengruppe 3,16 Blutungen pro Beobachtungsjahr und pro Patient, im Gegensatz zu 4,64 bei den Patienten ohne Dauerbehandlung. Da die Prophylaxe in der Patientengruppe mit Dauerbehandlung, abgesehen von 3 Fällen, nicht sofort im Anschluss an die Aufnahme ins Hämophilie-Zentrum erfolgte, konnten wir bei diesen Patienten die Blutungshäufigkeit im Zeitraum vor dem Beginn der Prophylaxe mit derjenigen unter Prophylaxe vergleichen. Hier stellten wir fest, dass im Zeitraum der Bedarfsbehandlung (also in der Zeit vor Beginn der Prophylaxe sowie ggf. während einer unterbrochenen Dauerbehandlung) durchschnittlich 4,96 Blutungen pro Beobachtungsjahr und pro Patient stattfanden, während die Zahl unter Dauerbehandlung sich auf 2,70 beschränkte (Abb. 10).



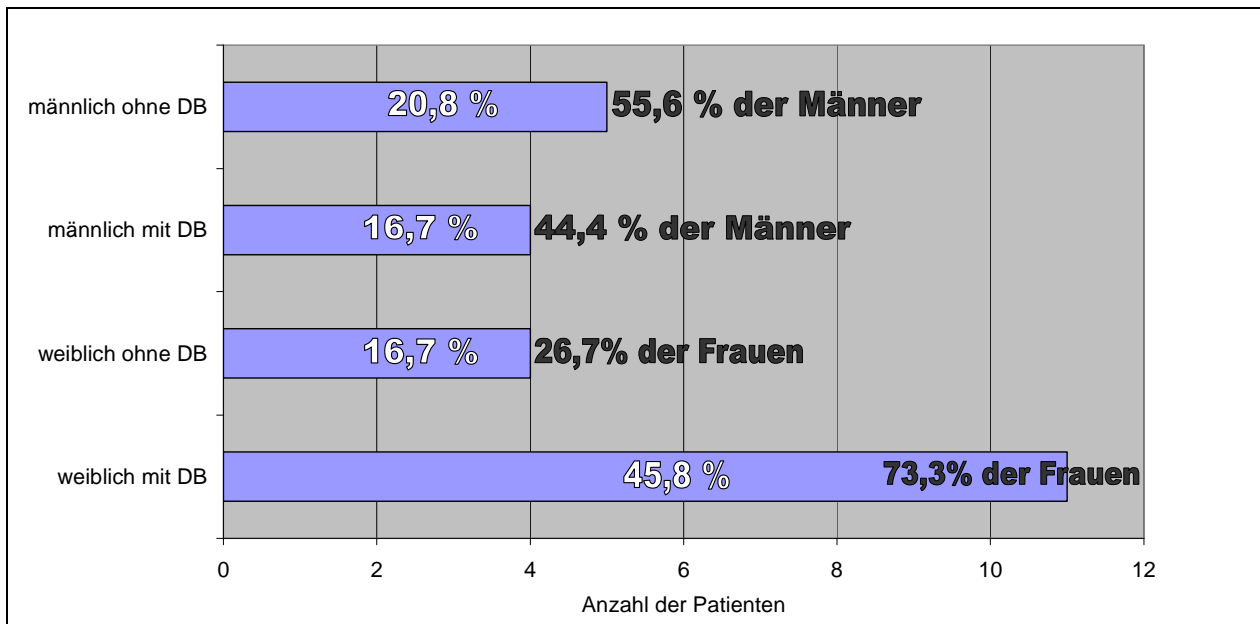
**Abb. 10: Durchschnittliche Blutungsanzahl pro Beobachtungsjahr – Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Dauerbehandlung**

Diese Reduktion der Blutungshäufigkeit unter Dauerbehandlung konnte insbesondere für die häufig vorkommenden Nasen- und Schleimhautblutungen nachgewiesen werden: **Die durchschnittliche Häufigkeit, sowohl der Nasen- als auch der Schleimhautblutungen, konnte unter Dauerbehandlung um mehr als die Hälfte reduziert werden.** Fasst man beide Blutungstypen zusammen, betrug in der Patientengruppe mit Dauerbehandlung die durchschnittliche Anzahl der Nasen- und Schleimhautblutungen im Zeitraum der Bedarfsbehandlung 3,07 pro

Beobachtungsjahr, verglichen mit 1,42 unter Dauerbehandlung. In der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung zählten wir 2,30 Nasen- und Schleimhautblutungen pro Beobachtungsjahr.

### 3.3 Ursachen für die Einleitung einer Dauerbehandlung

Bei 15 der 24 Patienten (11 Frauen und 4 Männer) wurde eine Dauerbehandlung mit vWF-haltigem FVIII-Konzentrat eingeleitet (seit seiner Einführung 1984 in die klinische Praxis in Europa wird weitgehend auf das Präparat Haemate® zurückgegriffen [Federici und Mannucci, 2007]), während bei 9 Patienten (4 Frauen und 5 Männer) lediglich eine Bedarfs- oder Blutungsbehandlung besteht. *Abb. 11* macht deutlich, dass proportional gesehen mehr weibliche als männliche vWS - Typ 3 - Patienten eine Dauerbehandlung im Hämophilie-Zentrum Bonn erhalten.



**Abb. 11: Behandlungstyp und Geschlecht der vWS - Typ 3 - Patienten**

Die Hauptursache für den Beginn der Dauerbehandlung waren bei 7 Patienten (46,7 %, 4 Frauen und 3 Männer) Gelenkblutungen sowie daraus hervorgehende Folgeschäden, bei 4 Patienten (26,7 %, 3 Frauen und 1 Mann) allgemein häufige Blutungen (besonders Nasen- und Schleimhautblutungen), bei 2 Patienten (13,3 %, 2 Frauen) innere Blutungen im Magen-Darm-Trakt und bei 2 Patienten (13,3 %, 2 Frauen) gynäkologische Blutungen (*Abb. 12*).

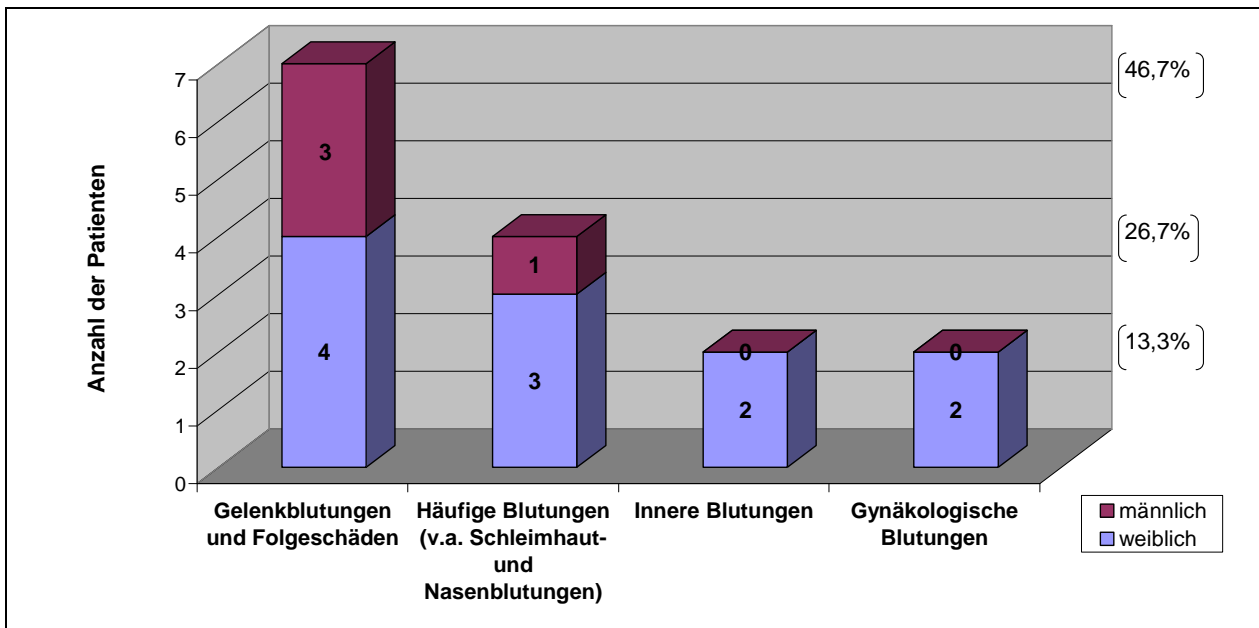


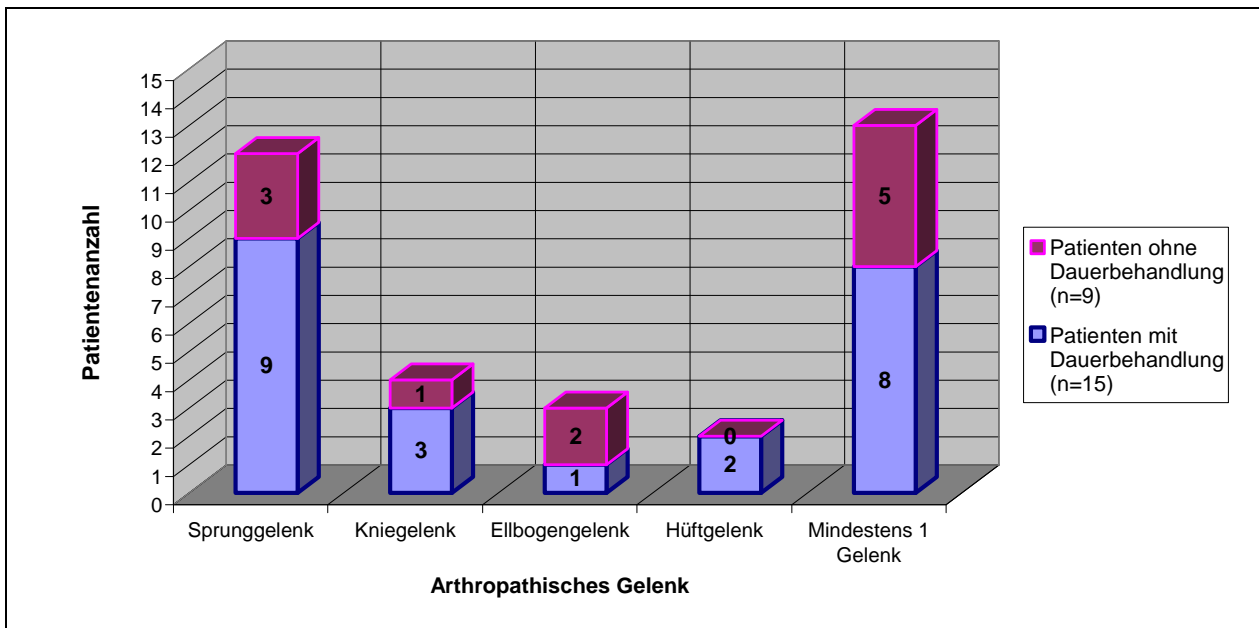
Abb. 12: Grund für den Beginn einer Dauerbehandlung

### 3.4 Gelenkschäden durch Gelenkblutungen

Bei jedem Patienten wurden sowohl röntgenologisch als auch klinisch die Gelenke untersucht, die häufig von Blutungen betroffen sind oder schon seit der Kindheit beschädigt waren. Arthropathien bestehen in abnehmender Häufigkeit in den Sprunggelenken, Kniegelenken, Ellbogen- und Hüftgelenken.

Von den 24 untersuchten Patienten ist bei 13 Patienten (54,2 %) mindestens eines der genannten Gelenke manifest arthropathisch, d. h. es besteht ein **Pettersson-Röntgen-Score** von mehr als 2 Punkten. Von diesen 13 Patienten erhalten 8 Patienten (61,5 %) eine Dauerbehandlung, die bei 5 Patienten aufgrund von Gelenkblutungen und –schädigungen eingeführt wurde. Die anderen 5 Patienten bei denen eine Arthropathie besteht, werden bislang lediglich bedarfsbehandelt. Bei 5 der 24 untersuchten Patienten sind beginnende Gelenkschäden (Pettersson-Röntgen-Score 1-2) zu erkennen. Lediglich bei 6 Patienten sind bislang überhaupt keine Gelenkschädigungen nachgewiesen.

Abb. 13 zeigt, welche Gelenke der vWS - Typ 3 - Patienten am häufigsten von Arthropathien betroffen sind.





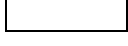
**Abb. 13: Manifeste Arthropathien der vWS - Typ 3 – Patienten (Röntgen-Score > 2)**

Bei 12 von 24 Patienten (50 %) ist mindestens eins der beiden Sprunggelenke beschädigt. Bei 4 Patienten (16,7 %) ist zumindest ein Kniegelenk betroffen. Es folgen die Ellbogengelenke, die bei 3 Patienten (12,5 %) beschädigt sind, und schließlich die Hüftgelenke, welche bei 2 Patienten (8,3 %) Arthropathien aufweisen.

Abb. 14 stellt eine Übersicht der untersuchten, gesunden und beschädigten Gelenke der betroffenen Patienten dar.

Betroffenes Gelenk:	Sprunggelenk		Kniegelenk		Ellbogengelenk		Hüftgelenk	
	R	L	R	L	R	L	R	L
Patient 3								
Patient 4					n.u.	n.u.		
Patient 5							n.u.	n.u.
Patient 6			n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Patient 8								
Patient 9								
Patient 10					n.u.	n.u.		
Patient 11							n.u.	n.u.
Patient 12							n.u.	n.u.
Patient 14								
Patient 15							n.u.	n.u.
Patient 16					n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Patient 17					n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Patient 18								
Patient 19					n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Patient 20			n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Patient 21					n.u.	n.u.		
Patient 23					n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
Patient 24								

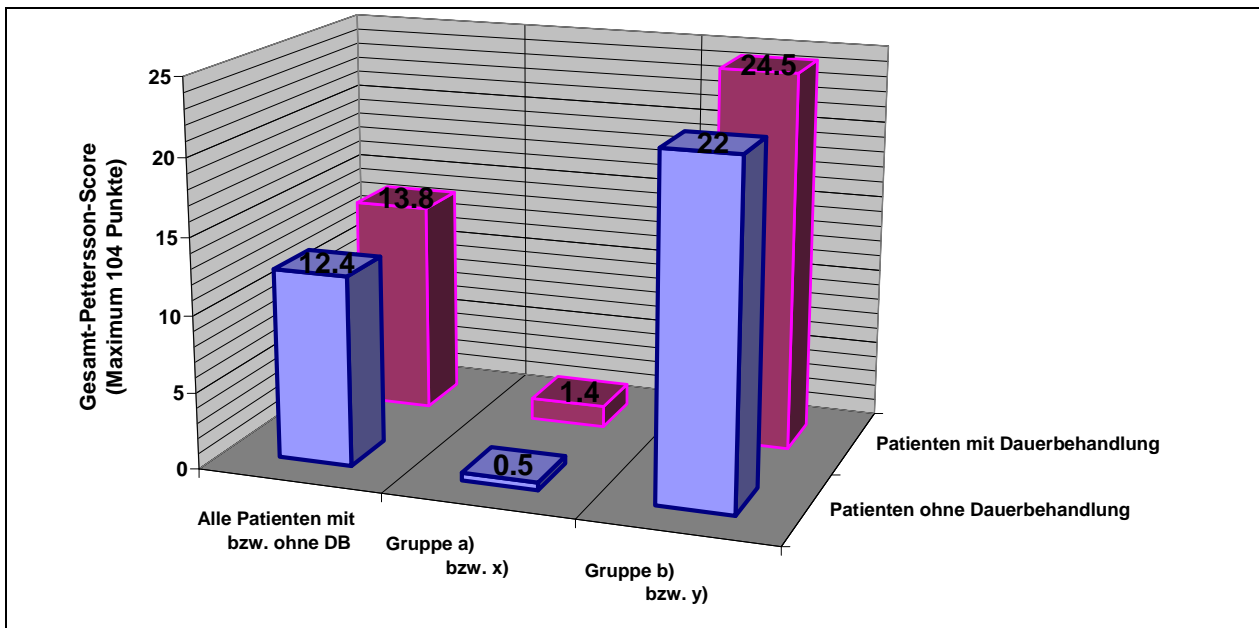
  

<b>Legende:</b>	R	= rechts
	L	= links
		= Röntgen-Score > 2
		= Röntgen-Score 1-2
		= Röntgen-Score 0
	n.u.	= Gelenk nicht untersucht

**Abb. 14:** Arthropathische Gelenke der vWS - Typ 3 - Patienten

Wenn man davon ausgeht, dass alle nicht röntgenologisch untersuchten Gelenke aus dem Grund nicht untersucht wurden, weil weder klinische Symptome noch sonstige Hinweise auf Gelenkschädigung vorlagen, kann man bei diesen Gelenken einen Pettersson-Score von 0 voraussetzen. Das ermöglicht die Bestimmung eines **Gesamt-Pettersson-Scores** (bestehend aus der Summe der Scores der Sprung-, Knie-, Ellbogen- und Hüftgelenke eines Patienten), der einen Gesamteindruck des jeweiligen Gelenkstatus vermittelt. Es handelt sich also um die Summe der Scores von jeweils 8 Gelenken mit einem Maximum von  $8 \times 13 = 104$  Punkten. Je höher der Gesamt-Pettersson-Score, desto schlechter der Gelenkzustand des Patienten. *Abb. 15* stellt die Mittelwerte der aktuellsten Gesamt-Pettersson-Scores in den Patientengruppen mit bzw. ohne Dauerbehandlung dar. Das mittlere Lebensalter dieser Patienten beträgt 36 bzw. 35 Jahre.





**Abb. 15: Gesamt-Pettersson-Score in den unterschiedlichen Patientengruppen**

Die Patientengruppe mit Dauerbehandlung weist nach durchschnittlich 22,37 Behandlungsjahren im Hämophilie-Zentrum einen mittleren Gesamt-Pettersson-Score von 13,8 (von maximal 104) Punkten auf. Der entsprechende Score der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung ergibt einen ähnlichen Wert mit 12,4 Punkten nach durchschnittlich 17,89 Behandlungsjahren.

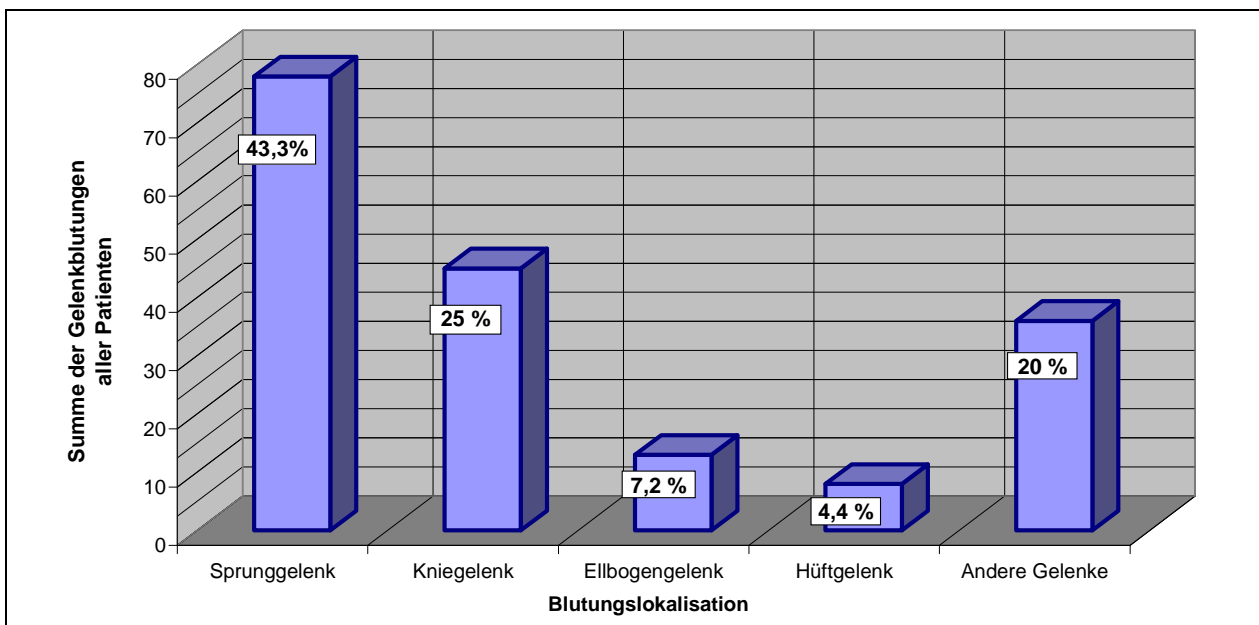
Um dieses Ergebnis weiter zu differenzieren, haben wir die beiden Patientengruppen jeweils in 2 Untergruppen unterteilt. Die Gruppen a) und b) stellen die Untergruppen der Patienten mit Dauerbehandlung dar. Zur Gruppe a) gehören die Patienten, die zum Zeitpunkt der Einleitung der Dauerbehandlung noch keine Gelenkschäden aufwiesen („primäre“ Prophylaxe, z. B. im Falle einer Einführung der Dauerbehandlung sofort nach dem ersten Gelenkblutungsereignis). Gruppe b) hingegen umfasst die Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Einführung der Dauerbehandlung bereits manifeste Gelenkschäden (aufgrund früherer Einblutungen) bestanden („sekundäre“ Prophylaxe) (ausführlichere Erläuterung s. Kapitel 2.2 „Patienteneinteilung“). Die Patienten ohne Dauerbehandlung teilen sich in die Gruppen x) und y) auf, je nachdem ob eine Prophylaxe als Folge der Untersuchung der Knie-, Sprung-, Ellbogen- oder Hüftgelenke zum aktuellen Zeitpunkt für sinnvoll (Gruppe y)) oder nicht notwendig (Gruppe x)) erachtet wird.

Errechnet man die mittleren Gesamt-Pettersson-Scores in diesen Untergruppen (Abb. 15), stellt man fest, dass der **Gesamtgelenkzustand der Patienten mit frühzeitiger primärer Prophylaxe (Gesamt-Pettersson-Score 1,4) nach einem durchschnittlichen Behandlungszeitraum von**

**22,71 Jahren (davon 14,93 Jahre Prophylaxe) erheblich günstiger ist** als der Gesamtgelenkzustand der Patienten mit sekundärer Prophylaxe (Gesamt-Pettersson-Score 24,5) nach durchschnittlich 22,06 Behandlungsjahren (davon 14,56 Jahre Prophylaxe). In der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung befinden sich die Gelenke der Gruppe x) in wesentlich besserem Zustand als die der Gruppe y), was die logische Folge der Definition der beiden Gruppen ist.

Insgesamt haben bei allen Patienten während des Beobachtungszeitraums in Bonn 180 Gelenkblutungen stattgefunden. Das wären im Durchschnitt 7,5 Gelenkblutungen pro Patient, verteilt über einen Zeitraum von durchschnittlich 20,69 Jahren, also 0,36 Gelenkblutungen pro Patient und pro Jahr. Schränkt man diese Datenerhebung ein auf die 17 Patienten, bei denen im durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 24,03 Jahren tatsächlich diese 180 Gelenkblutungen stattgefunden haben (bei 2 Patienten sind Gelenkblutungen ausschließlich vor der Aufnahme ins Hämophilie-Zentrum aufgetreten), kommt man im Mittel auf 0,44 Gelenkblutungen pro Patient und pro Jahr.

Die Häufigkeitsverteilung der Einblutungen in die verschiedenen Gelenklokalisationen, die in *Abb. 16* dargestellt ist, entspricht interessanterweise der Häufigkeitsverteilung der Arthropathien der vWS - Typ 3 - Patienten (Sprunggelenke > Kniegelenke > Ellbogengelenke > Hüftgelenke).



**Abb. 16: Gelenkblutungen der vWS - Typ 3 – Patienten**

Die Gelenke, die also besonders oft von Blutungen betroffen sind, sind am häufigsten arthropathisch geschädigt. Dem in der Abbildung gezeigten hohen Anteil an Blutungen in „andere Gelenke“ ist keine allgemeine Bedeutung zuzumessen, weil er hauptsächlich auf einen Patienten zurückzuführen ist (Patient 21), bei dem sehr häufig Zehen- und Fingergelenkblutungen (u. a.) vorkamen. Nimmt man diesen Patienten aus der Auswertung heraus, beträgt der Anteil an Blutungen in „andere Gelenke“ lediglich 10,6 %.

Im Folgenden soll geklärt werden, ob der Zusammenhang zwischen Gelenkblutungen und Gelenkschäden, der in der Hämophilie unumstritten ist (Hoyer, 1994), ebenso bei den vWS - Typ 3 - Patienten feststellbar ist.

Bei unseren Patienten kam es in 19 der insgesamt 32 arthropathischen Gelenke zu mittelschweren oder schweren Gelenkeinblutungen während ihrer Behandlung im Hämophilie-Zentrum. Bei 8 der restlichen 13 Gelenke sind Blutungen in der Kindheit dokumentiert. Bei den übrigen 5 Gelenken erscheinen frühere nicht diagnostizierte oder nicht dokumentierte Einblutungen wahrscheinlich, z. B. aufgrund anamnestischer Angaben („Schwellung“).

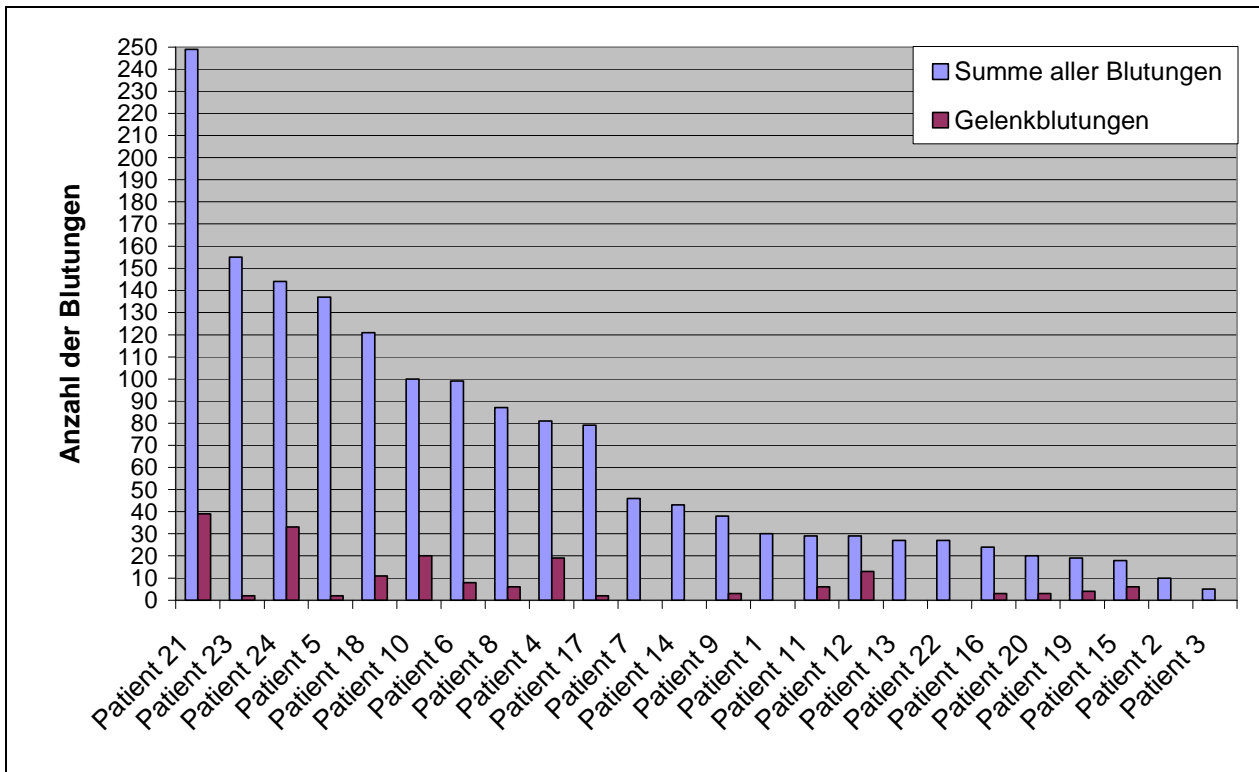
Bei den 6 Patienten ohne Gelenkschädigung haben, mit Ausnahme von einem Patienten (Patient 17: 2 Gelenkblutungsereignisse), keine Gelenkblutungen stattgefunden. Umgekehrt haben die Patienten, bei denen nie Gelenkblutungsereignisse aufgetreten sind (n=5) keine röntgenologisch erkennbaren Gelenkschädigungen (*Tab. 8*).

**Tab. 8: Gelenkblutungen und Gelenkschäden der vWS - Typ 3 – Patienten**

	<b>Gelenkblutungen insgesamt</b>	<b>Gelenkschäden</b>	<b>Behandlungsform</b>
<b>Patient 21</b>	39	Sprung- und Kniegelenksarthropathie	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 24</b>	33	<i>beginnende</i> Sprung- und Kniegelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 10</b>	20	Sprung-, Knie- und Hüftgelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 4</b>	19	<i>beginnende</i> Sprung-, Knie-, Hüftgelenksarthropathie	Dauerbehandlung, Stop seit 1990
<b>Patient 12</b>	13	Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung mit 7-jähriger Unterbrechung
<b>Patient 18</b>	11	<i>beginnende</i> Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 6</b>	8	<i>beginnende</i> Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 8</b>	6	Ellbogengelenksarthropathie	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 11</b>	6	Sprunggelenksarthropathie	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 15</b>	6	Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 19</b>	4	Sprunggelenksarthropathie	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 9</b>	3	Sprung- und Kniegelenksarthropathie	Dauerbehandlung erst seit Kurzem
<b>Patient 16</b>	3	<i>beginnende</i> Sprunggelenksarthropathie	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 20</b>	3	Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 5</b>	2	Sprung- und Ellbogengelenksarthropathie	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 17</b>	2	/	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 23</b>	2	Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 1</b>	<b>0</b>	/	Dauerbehandlung
<b>Patient 2</b>	<b>0</b>	/	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 3</b>	Gelenkblutungen in der Kindheit!	Sprung-, Knie-, Hüft- und Ellbogengelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 7</b>	<b>0</b>	/	Dauerbehandlung mit 7-jähriger Unterbrechung
<b>Patient 13</b>	<b>0</b>	/	Bedarfsbehandlung
<b>Patient 14</b>	Gelenkblutungen in der Kindheit!	Sprunggelenksarthropathie	Dauerbehandlung
<b>Patient 22</b>	<b>0</b>	/	Dauerbehandlung

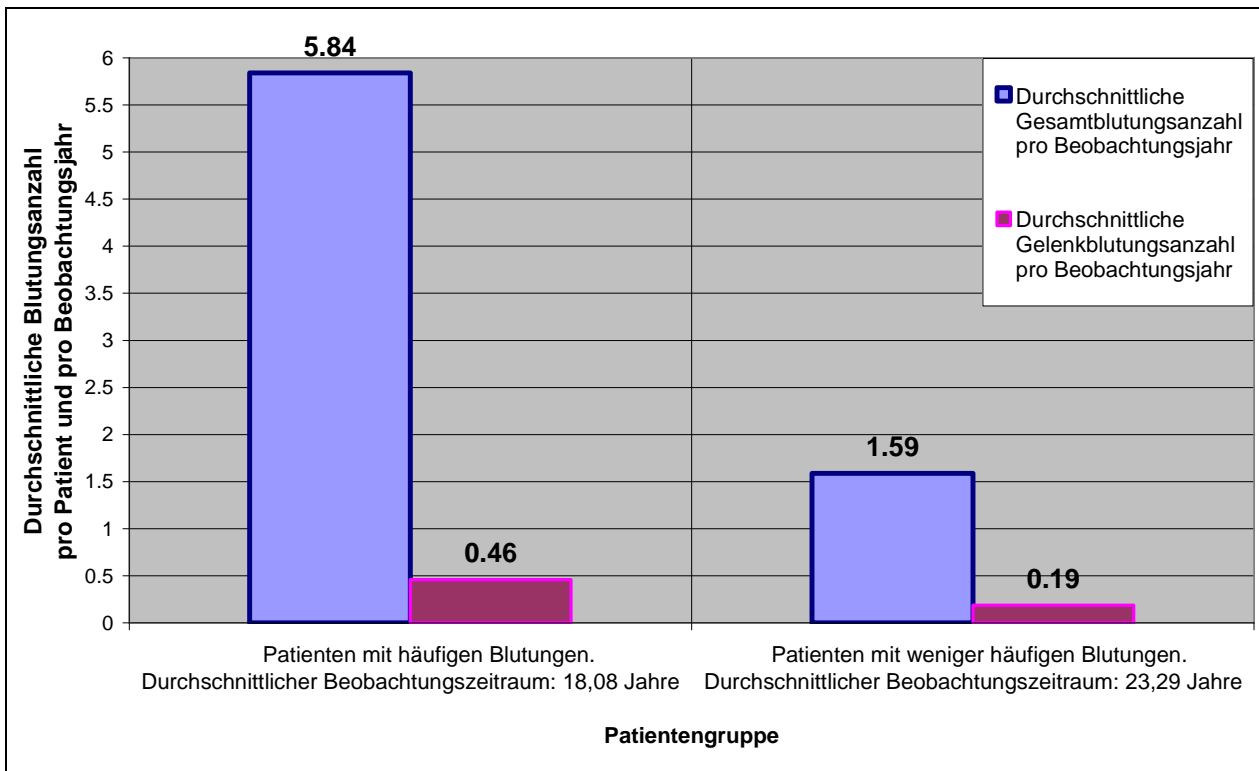
Dass Gelenkblutungen zu Gelenkschäden führen, geht zumindest aus der Fachliteratur über Hämophilie-Patienten eindeutig hervor (Hoyer, 1994). Außerdem stellt sich die Frage, ob bei den

vWS - Typ 3 - Patienten häufige Blutungen insgesamt, unabhängig von der Lokalisation, mit einer Zunahme der Gelenkblutungen korrelieren. *Abb. 17* zeigt für jeden Patienten den verhältnismäßigen Anteil seiner Gelenkblutungen an der Gesamtblutungsanzahl.



**Abb. 17: Verhältnis der Gelenkblutungen zur Gesamtanzahl der Blutungen**

Auf den ersten Blick scheint ein gewisser, wenn auch nicht eindeutiger Zusammenhang zu bestehen, der sich in einem Häufigkeitsanstieg des Anteils an Gelenkblutungen bei Zunahme der allgemeinen Blutungsanzahl ausdrückt. Um einen Vergleich anstellen zu können, haben wir die 24 Patienten in 2 gleich große Gruppen eingeteilt: 12 Patienten mit häufigen und 12 Patienten mit weniger häufigen Blutungen pro Beobachtungsjahr (also in Bezug auf die Zeit). In diesen beiden Gruppen haben wir die durchschnittliche Gelenkblutungshäufigkeit ermittelt. *Abb. 18* zeigt das Ergebnis.



**Abb. 18:** Verhältnis zwischen Gesamtblutungshäufigkeit und Gelenkblutungshäufigkeit

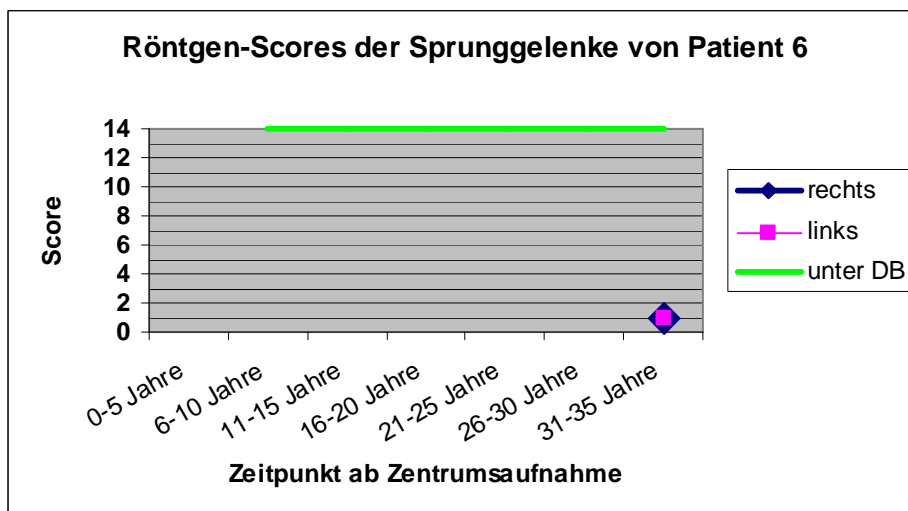
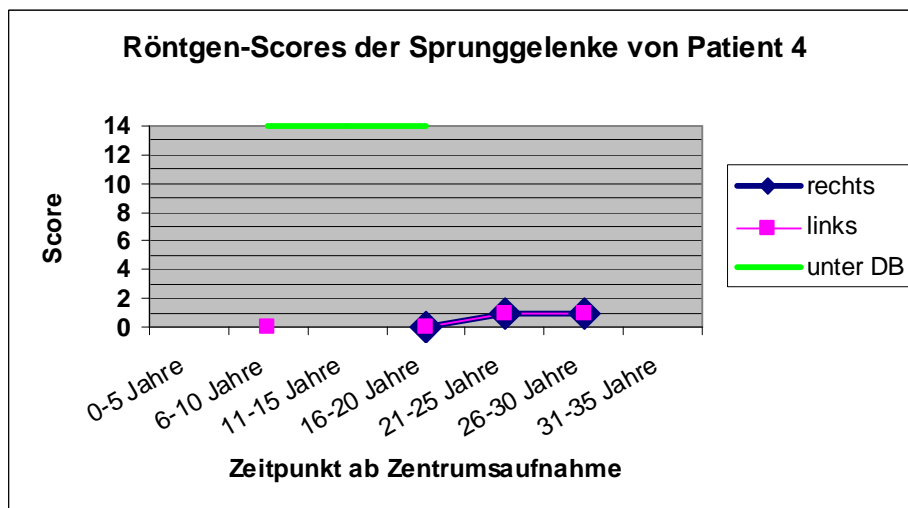
Während die durchschnittliche Gelenkblutungsanzahl in der Patientengruppe mit weniger Allgemeinblutungen einen Anteil von 11,95 % an der durchschnittlichen Gesamtblutungsanzahl beträgt, handelt es sich in der Gruppe mit häufigeren Allgemeinblutungen um einen Anteil ähnlicher Größenordnung von 7,88 %.

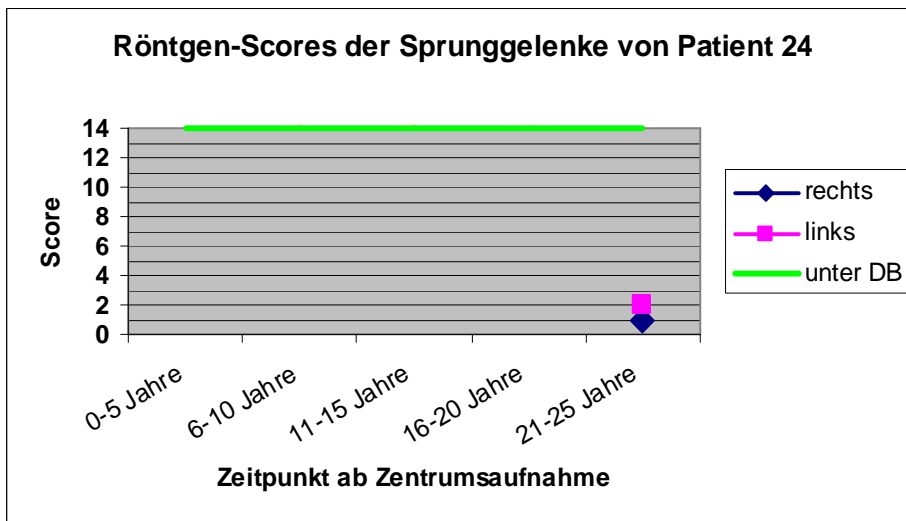
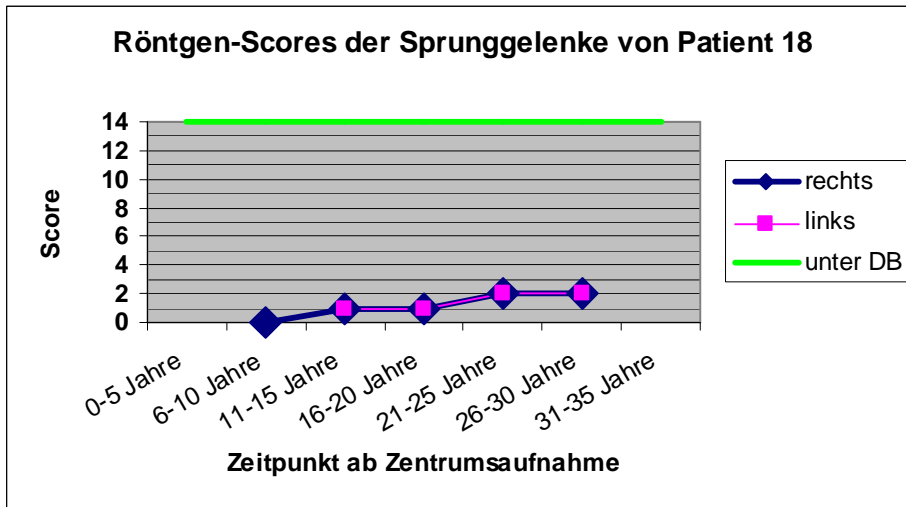
### 3.5 Veränderung der Gelenk-Scores unter Bedarfs- bzw. Dauerbehandlung

Entsprechend der Häufigkeitsverteilung der Gelenkblutungen sind bei den vWS - Typ 3 - Patienten vor allem die Sprung- und Kniegelenke, seltener auch die Ellbogen- und Hüftgelenke arthropathisch geschädigt. Wir haben nach Möglichkeit in 5-Jahres-Intervallen die röntgenologischen und klinischen Scores aller untersuchten Gelenke bestimmt, um so die Evolution des Gelenkzustandes der einzelnen Patienten darzustellen und die Gelenkveränderungen verschiedener Patientengruppen anhand der Progression und Progressionsgeschwindigkeit der Scores miteinander zu vergleichen.

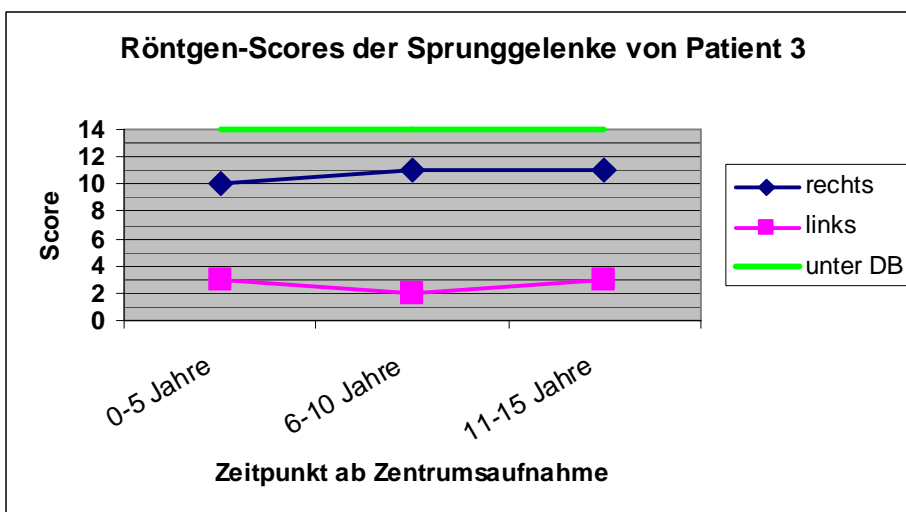
Abb. 19 und Abb. 20 stellen den Verlauf der röntgenologischen bzw. klinischen Scores aller untersuchten Sprunggelenke der Patienten mit Dauerbehandlung ab dem Zeitpunkt ihrer Aufnahme ins Hämophilie-Zentrum dar. In Gruppe a) befinden sich, wie oben erläutert, die Patienten, die zum Zeitpunkt der Einleitung der Dauerbehandlung noch keine Gelenkschäden aufwiesen („primäre“ Prophylaxe). Gruppe b) umfasst die Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Einführung der Dauerbehandlung bereits manifeste Gelenkschäden (aufgrund früherer Einblutungen) bestanden („sekundäre“ Prophylaxe) (ausführlichere Erklärung s. Kapitel 2.2 „Patienteneinteilung“).

**Gruppe a):**

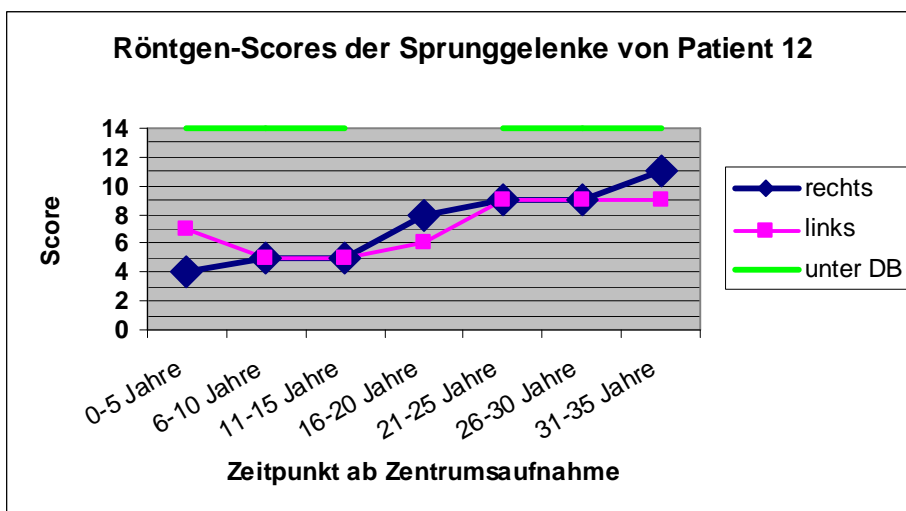
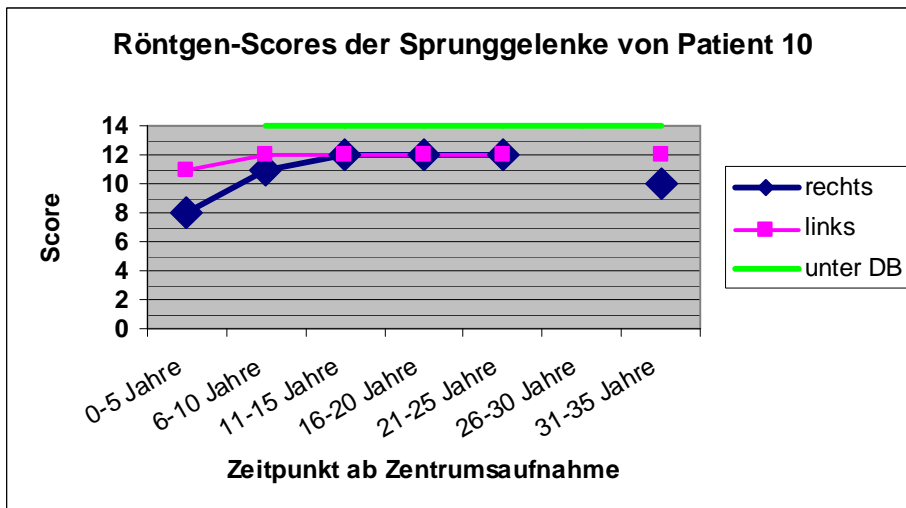
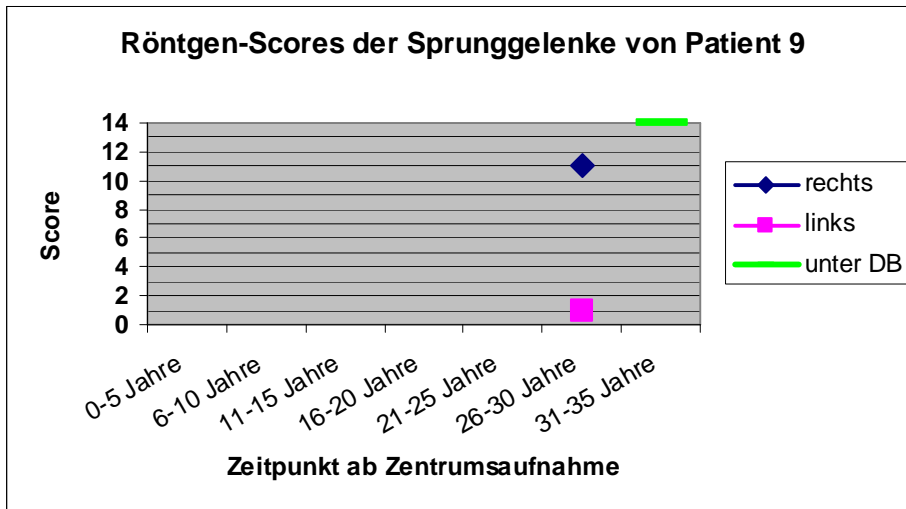


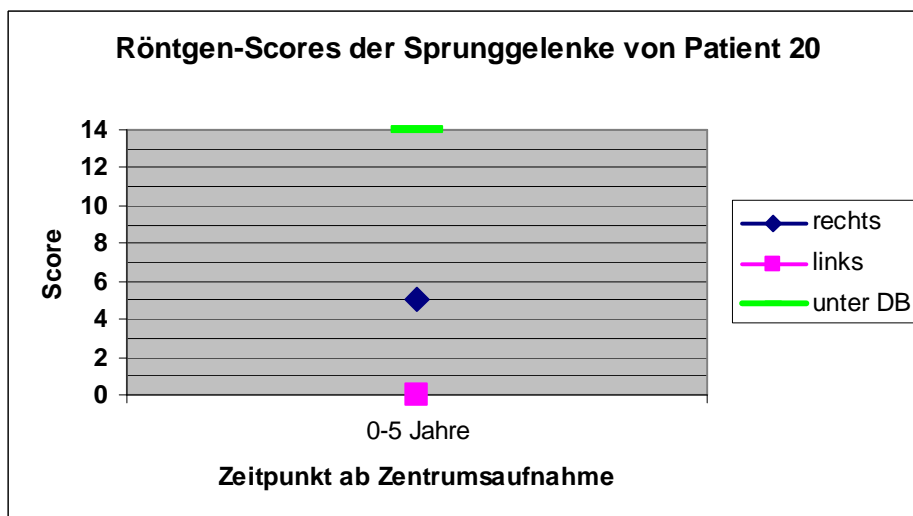
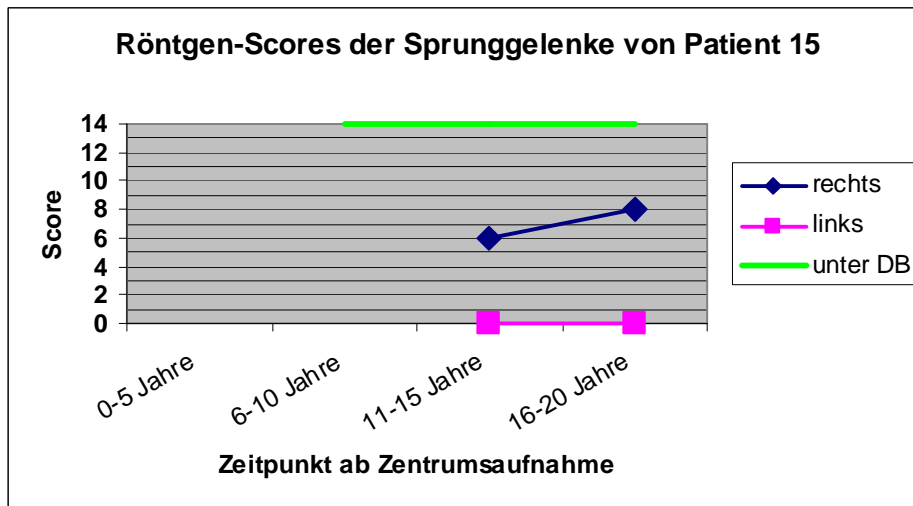
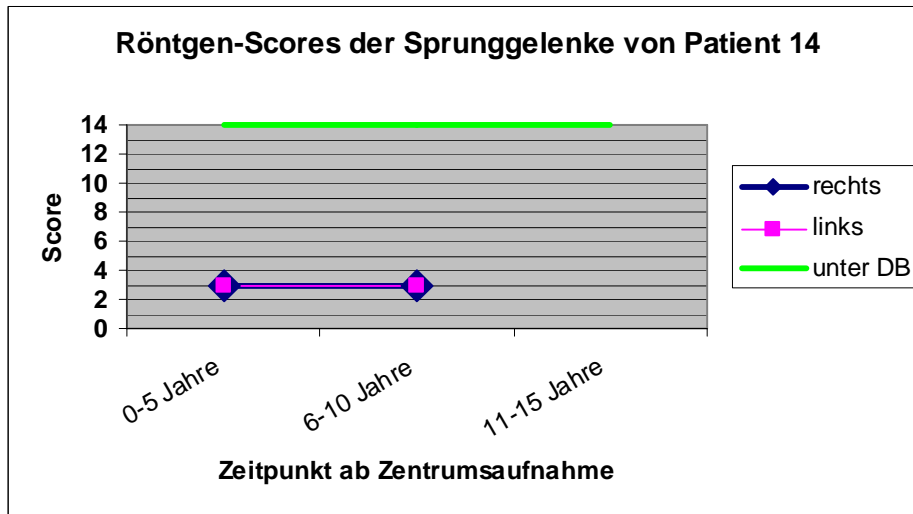


Gruppe b):









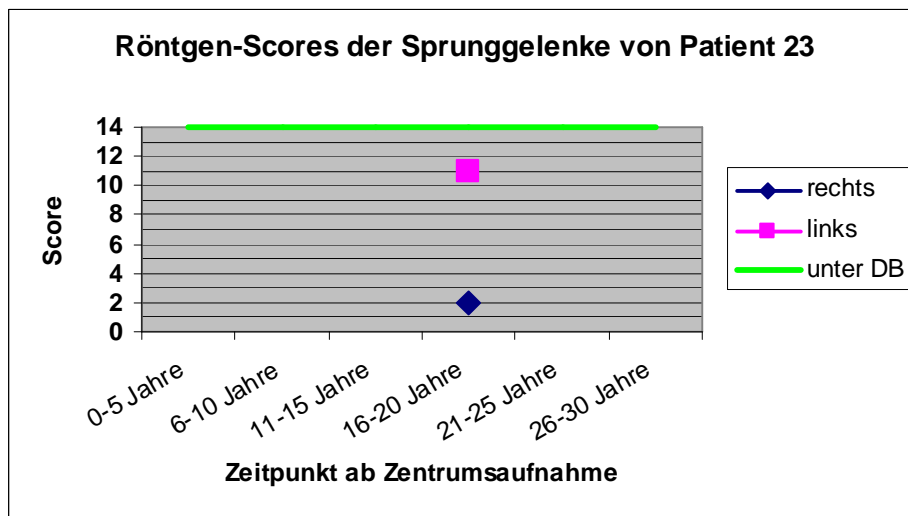
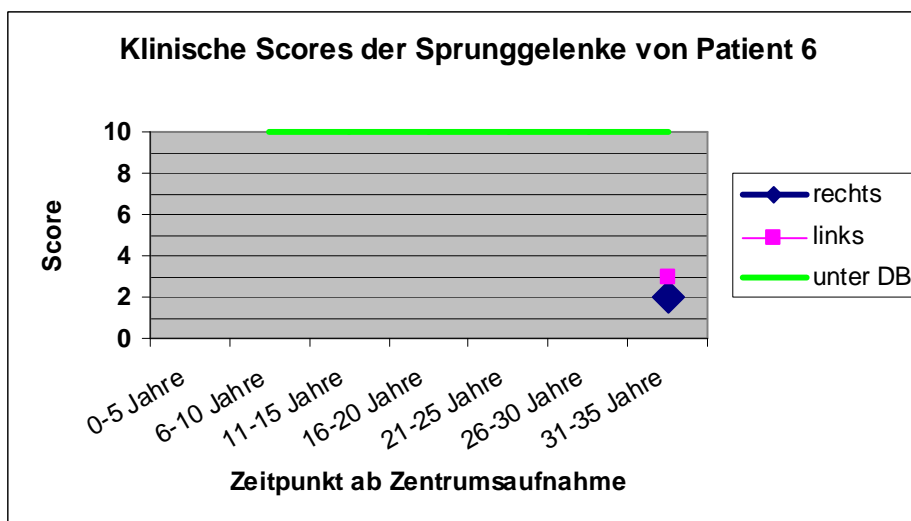
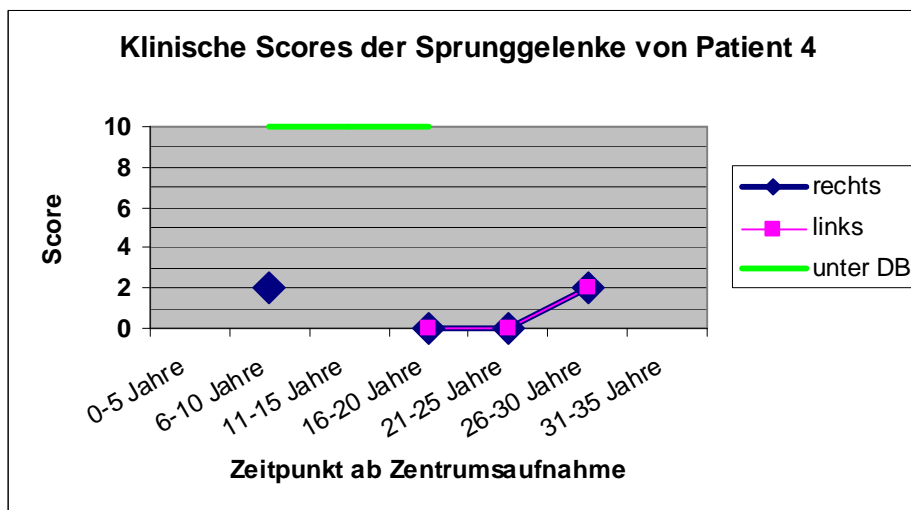
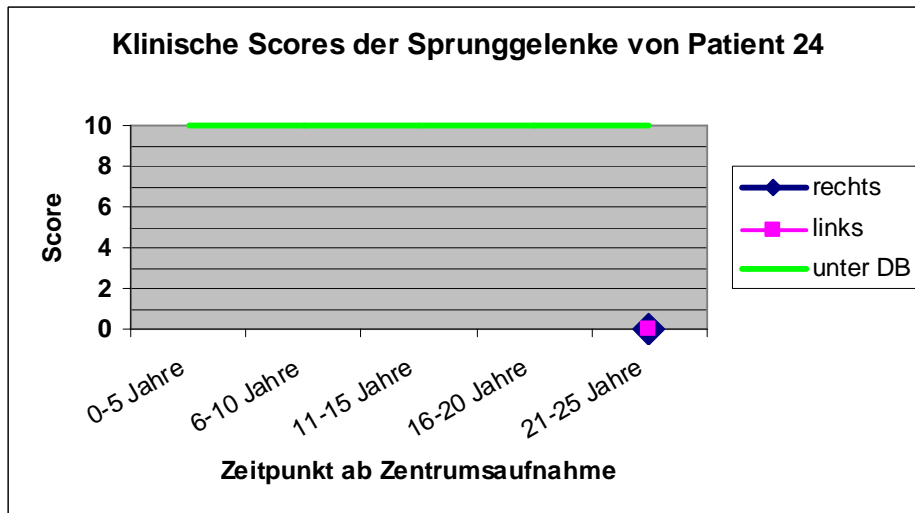
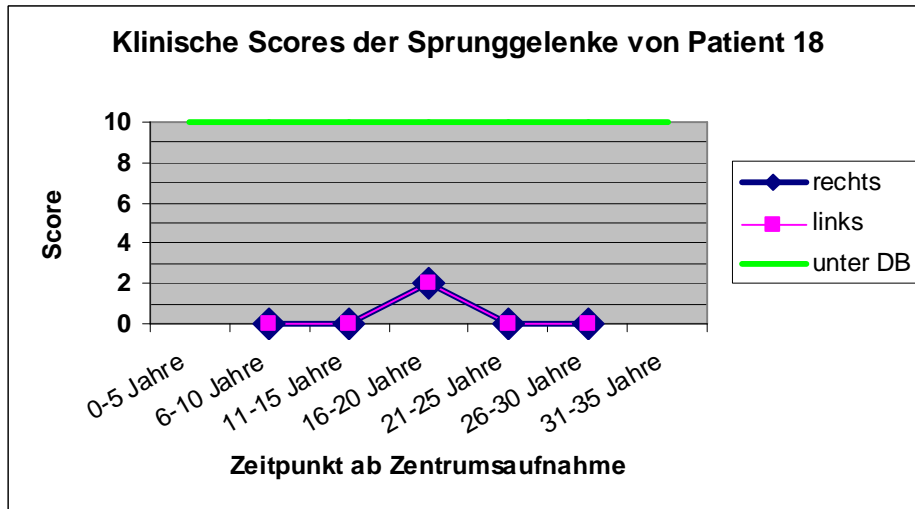


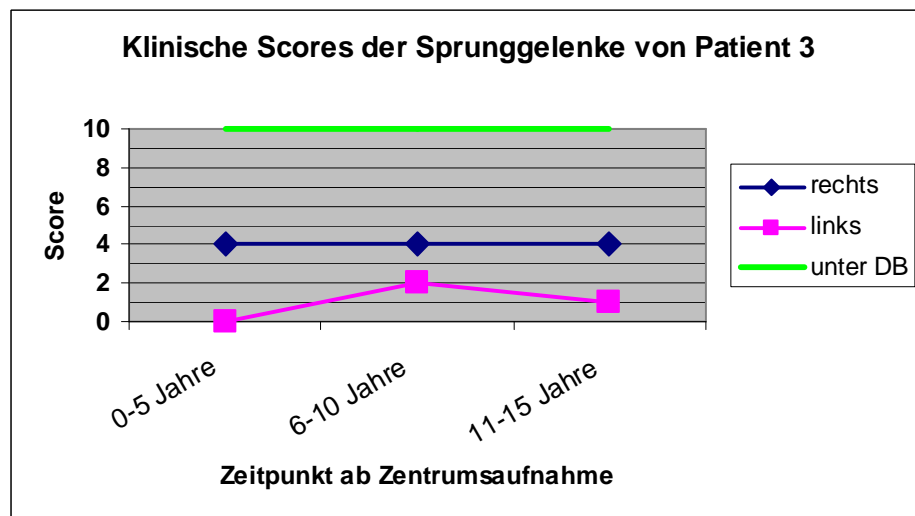
Abb. 19: Röntgenologische Scores der Sprunggelenke der Patienten mit Dauerbehandlung

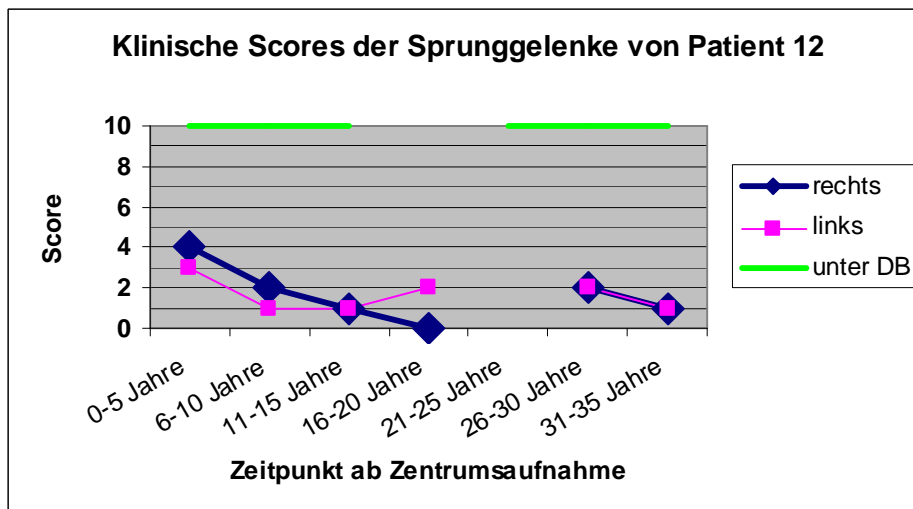
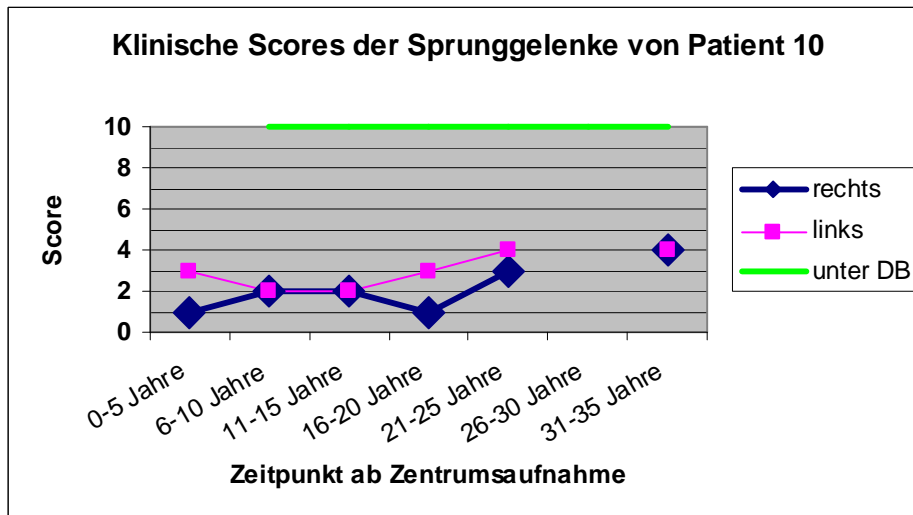
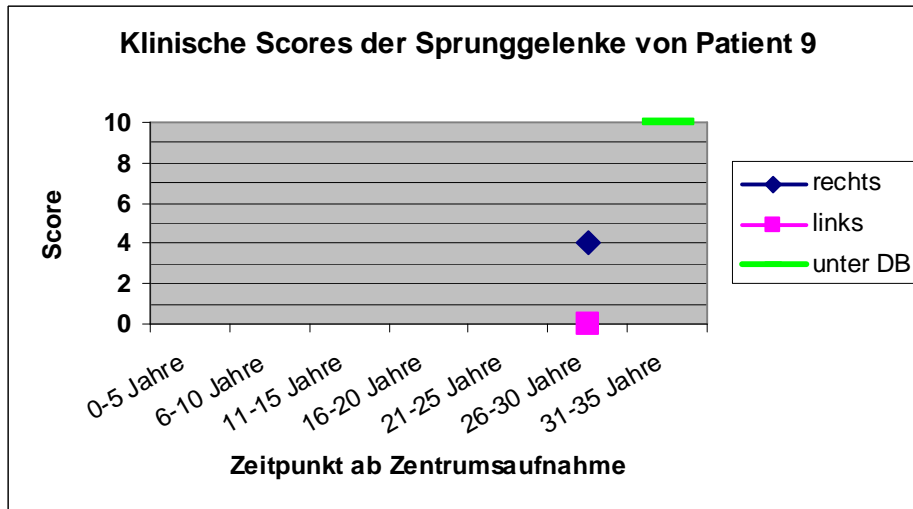
Gruppe a):

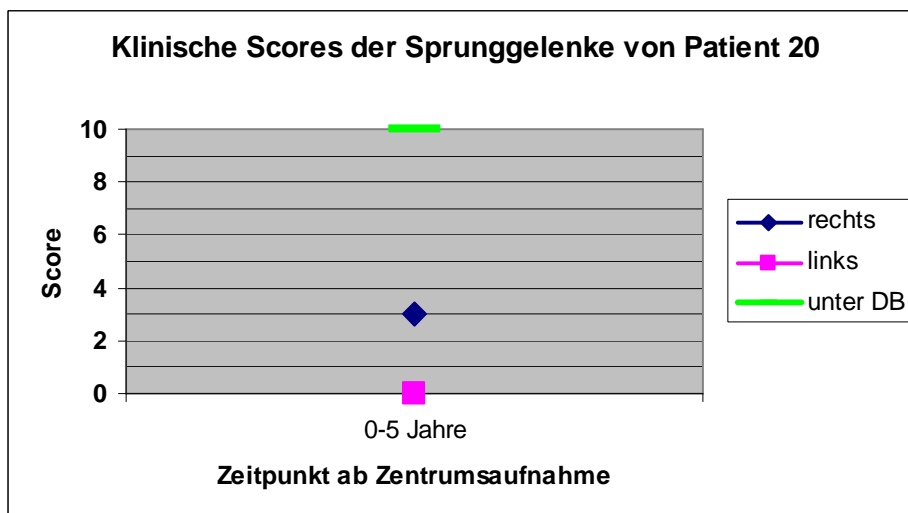
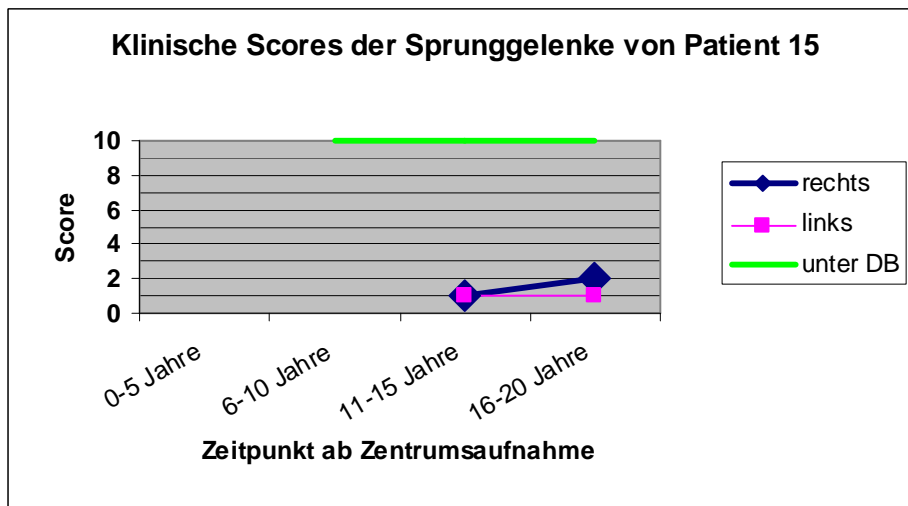
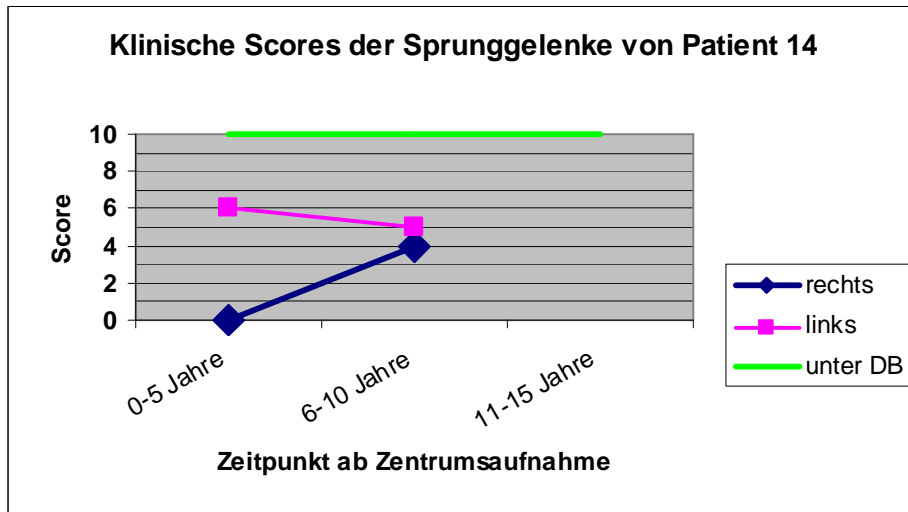


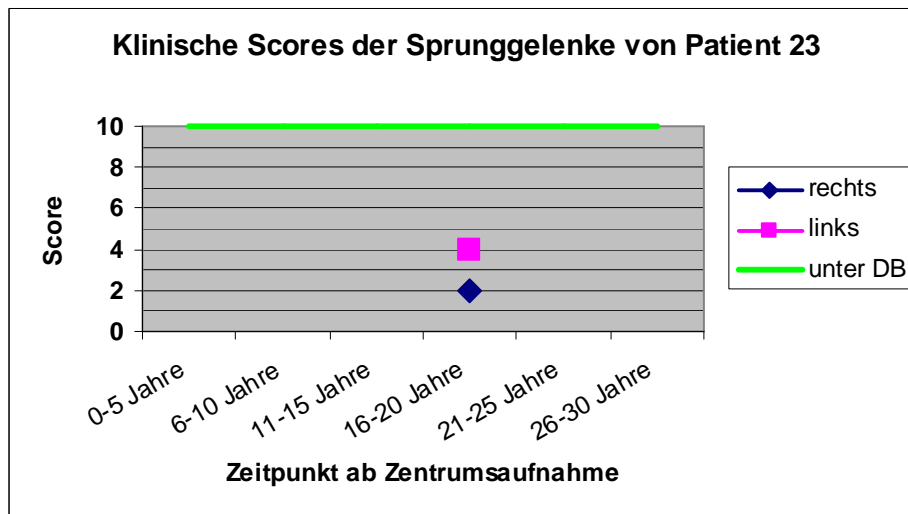


Gruppe b):









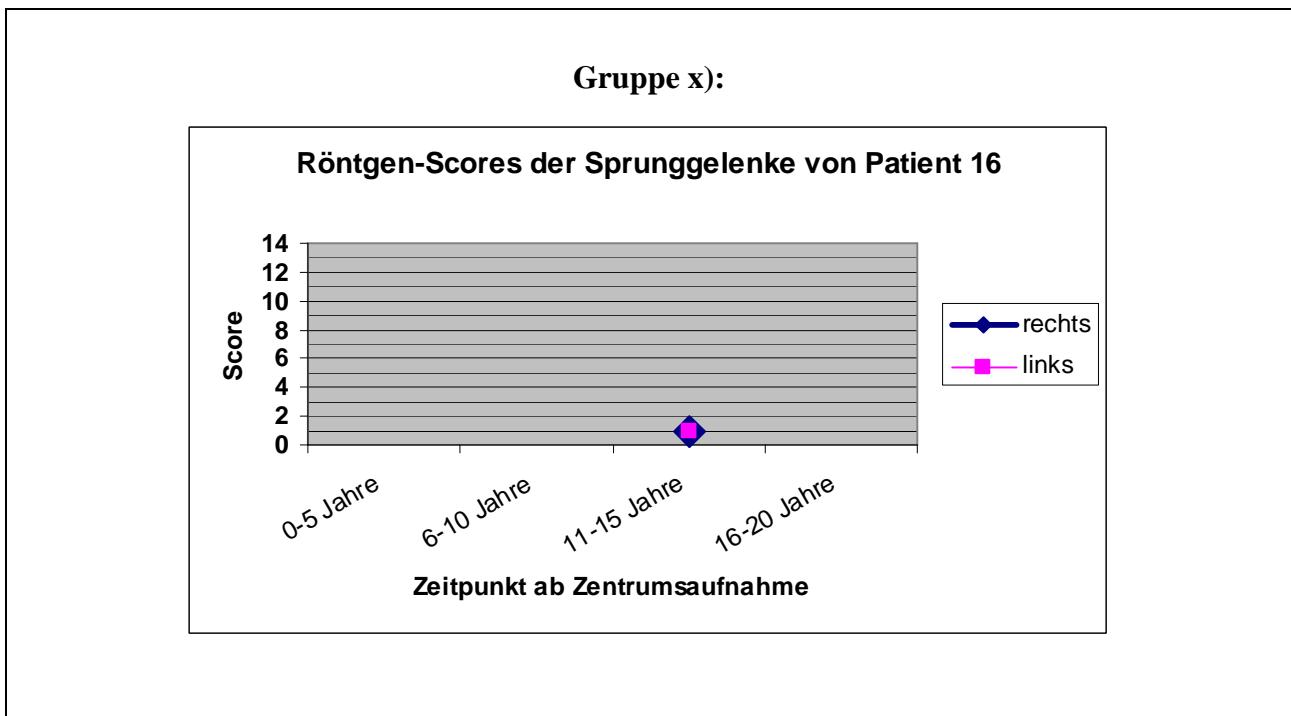
**Abb. 20: Klinische Scores der Sprunggelenke der Patienten mit Dauerbehandlung**

Auf den genannten Abbildungen ist zu erkennen, dass **die röntgenologischen Sprunggelenk-Scores der Gruppe b) eine gering stärkere Progression über die Zeit aufweisen als die der Gruppe a).** Dies bestätigt der Quotient aus dem Anstieg des jeweiligen Scores und dem entsprechenden Zeitintervall (=Progressionsfaktor). In Gruppe a) besteht bei Patient 4 ein Progressionsfaktor von 0,1 rechts und 0,05 links. Bei Patient 18 beträgt dieser Faktor rechts 0,1 und links 0,07. In Gruppe b) finden sich der Reihe nach folgende Progressionsfaktoren: Patient 3: 0,1; 0; Patient 10: 0,07; 0,03; Patient 12: **0,23**; 0,07; Patient 14: 0; 0; Patient 15: **0,4**; 0. Hier muss ergänzt werden, dass der Progressionsfaktor von Patient 10 nur scheinbar niedrig ist, weil die Gelenke zu Beginn der Behandlung bereits hohe Scores aufweisen, die im weiteren Verlauf submaximal ansteigen, sodass ein weiterer Anstieg kaum möglich ist. Realistischer wäre es hier, den Progressionsfaktor innerhalb der ersten beiden 5-Jahres-Intervalle zu beachten, der rechts **0,4** und links 0,1 beträgt. **Im Falle von Patient 12 ist klar zu erkennen, dass der Anstieg der Scores hauptsächlich im Zeitintervall, in dem die Dauerbehandlung unterbrochen ist, stattfindet.** Der Progressionsfaktor in diesem Zeitraum ist mit beidseits **0,4** deutlich höher als der Gesamtprogressionsfaktor. Erwähnenswert ist außerdem, dass das rechte Sprunggelenk von Patient 15 schon in früher Kindheit von Schwellungen, Distorsionen und Einblutungen betroffen war, was den hohen Progressionsfaktor sicherlich mitbedingt.

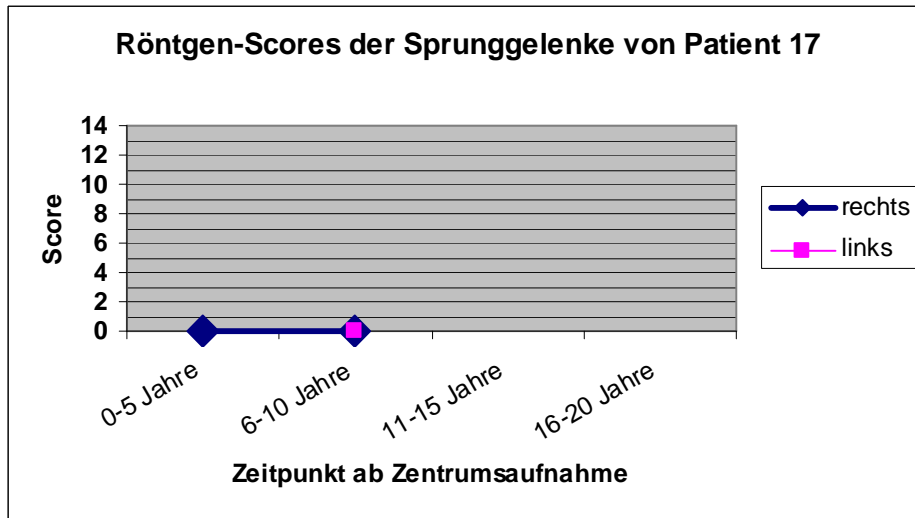
**Die klinischen Sprunggelenk-Scores der beiden Gruppen a) und b) hingegen schreiten kaum fort, sondern halten sich auf wesentlich tieferem Niveau relativ konstant und können**

**sich sogar verbessern**, was mit einem negativen Progressionsfaktor einhergeht. Hier finden sich in Gruppe a) die respektiven Progressionsfaktoren 0; 0,2; 0 und 0. In Gruppe b) zeigen sich folgende Werte: Patient 3: 0; 0,1; Patient 10: 0,13; 0,03; Patient 12: **-0,1**; **-0,07**; Patient 14: 0,8; **-0,2**; Patient 15: 0,2; 0. Wichtig ist darauf hinzuweisen, dass die starke klinische Progression des rechten Sprunggelenkes von Patient 14 bereits auf Einblutungen im Säuglingsalter mit nachfolgender Entwicklung eines Spitzfußes zurückzuführen ist.

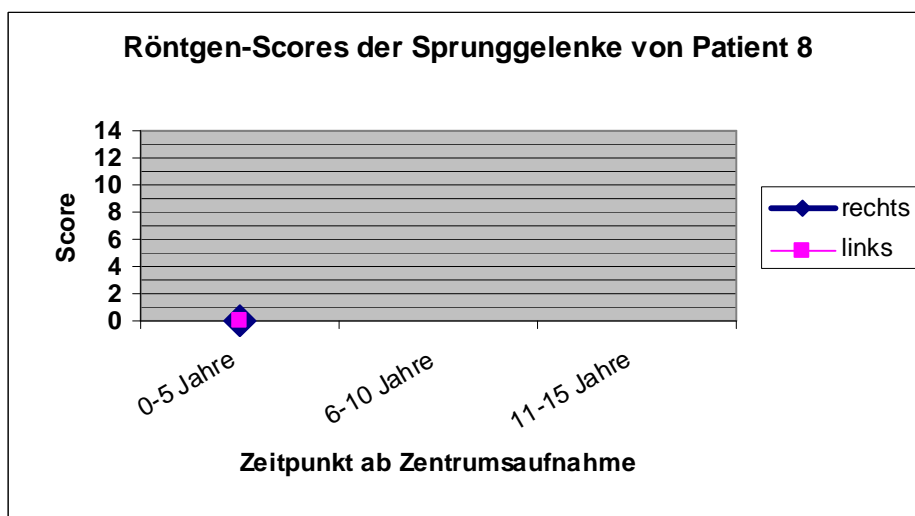
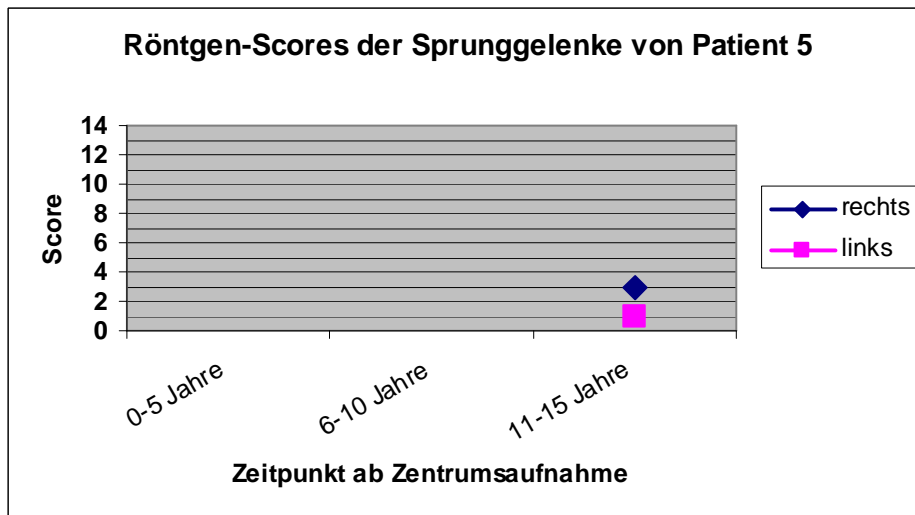
Zum Vergleich zeigen *Abb. 21* und *Abb. 22* die entsprechenden Scores aller untersuchten Sprunggelenke der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung. Diese Patienten sind wiederum in 2 Gruppen eingeteilt, je nachdem ob eine Prophylaxe als Folge der Untersuchung der Knie-, Sprung-, Ellbogen- oder Hüftgelenke zum gegebenen Zeitpunkt für sinnvoll (Gruppe y)) oder unnötig (Gruppe x)) erachtet wird.







Gruppe y):



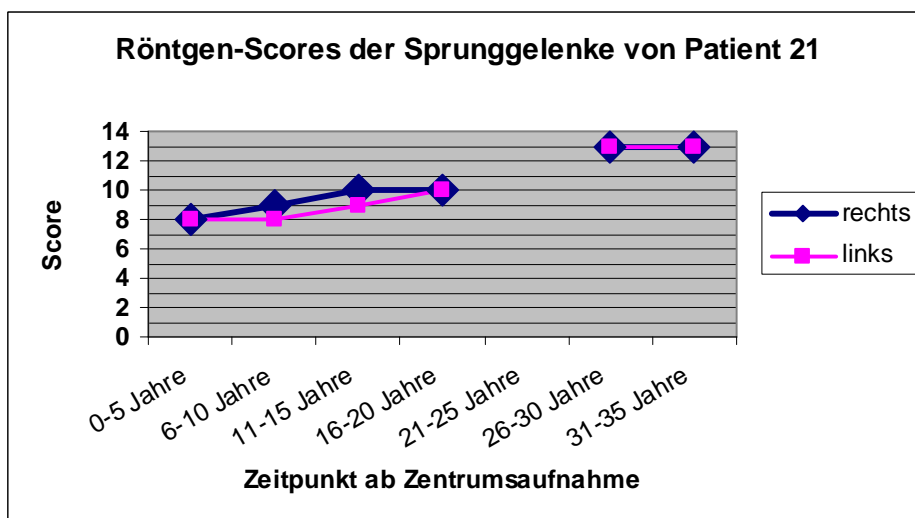
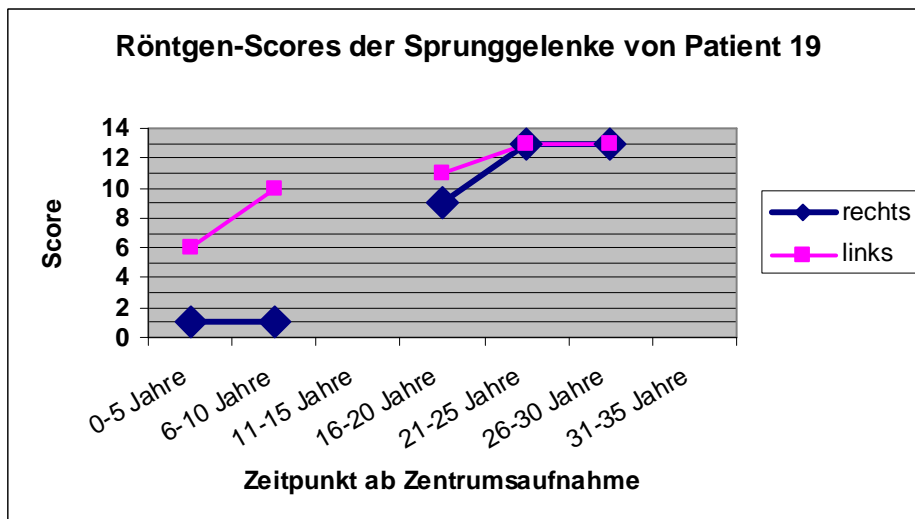
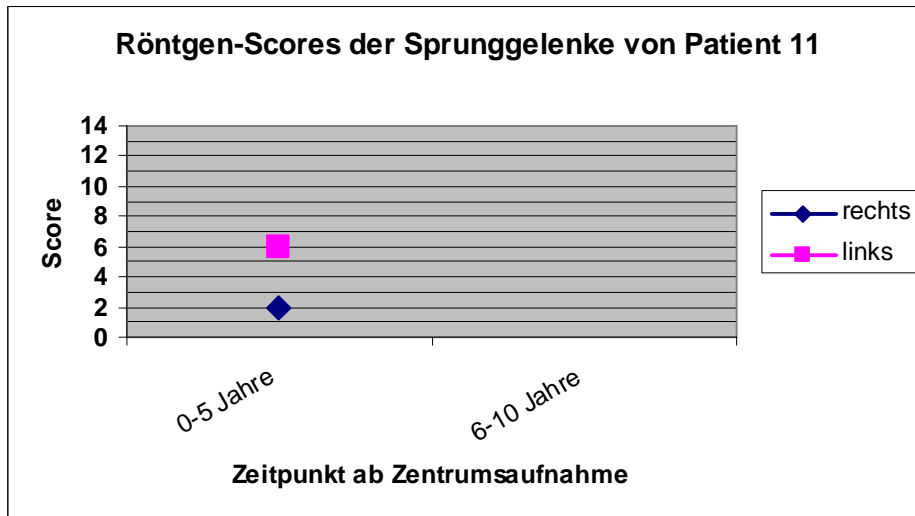
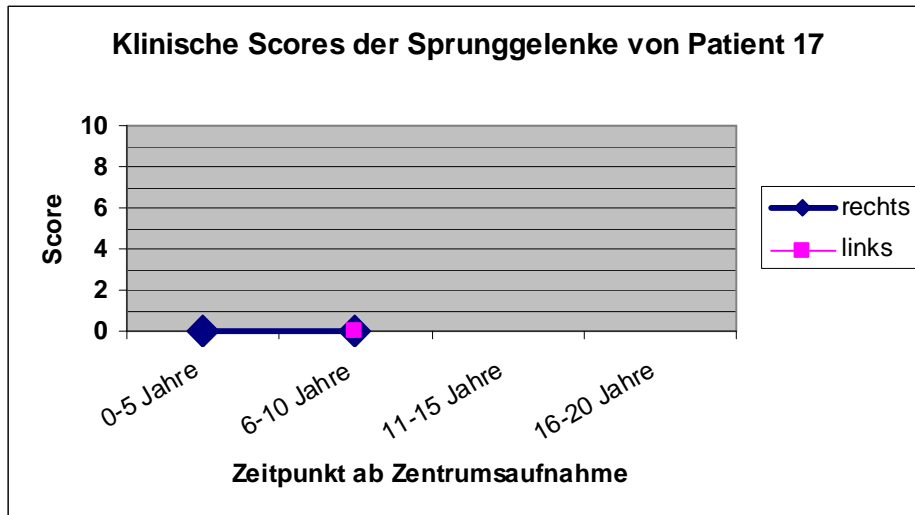
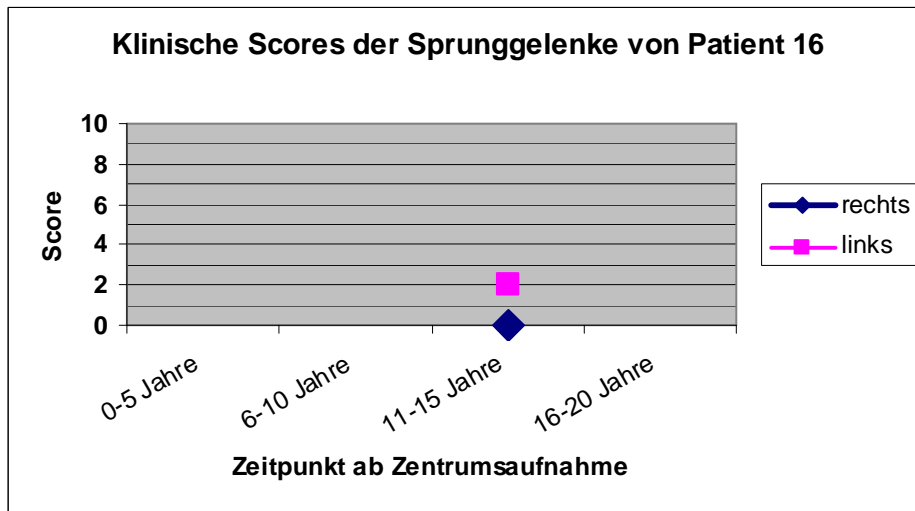
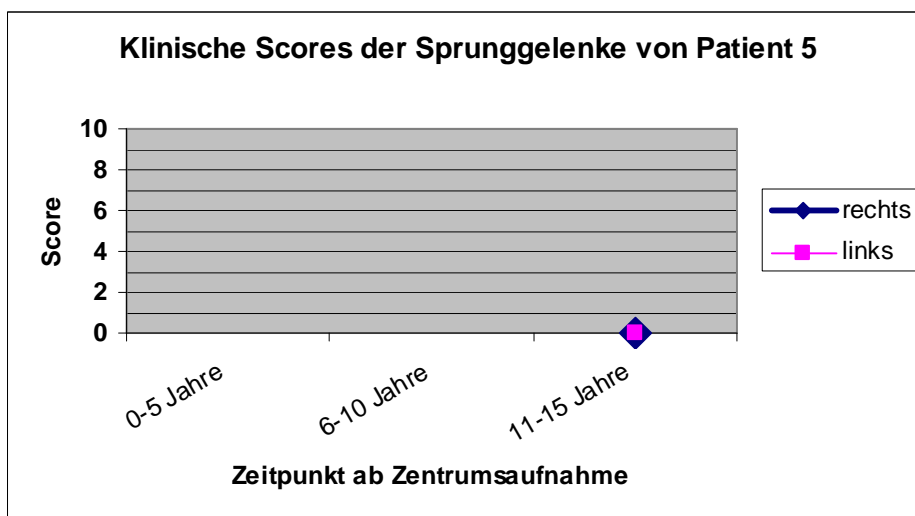


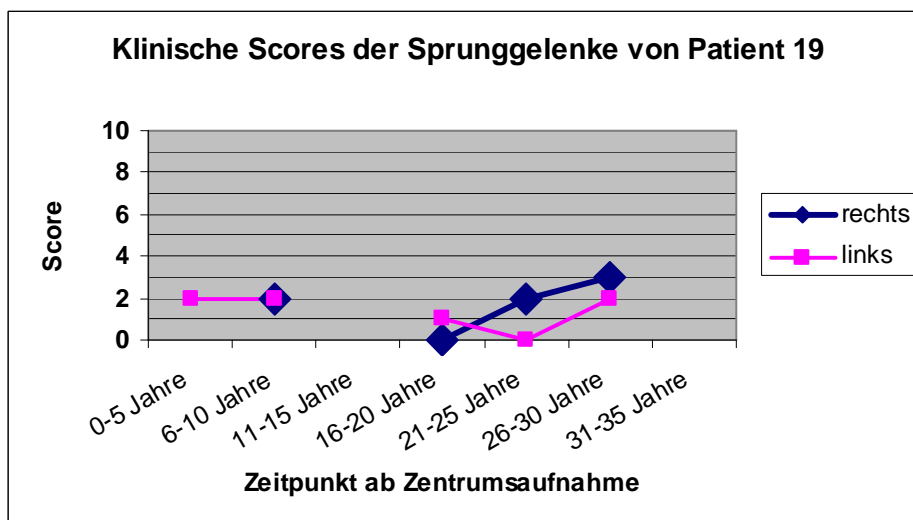
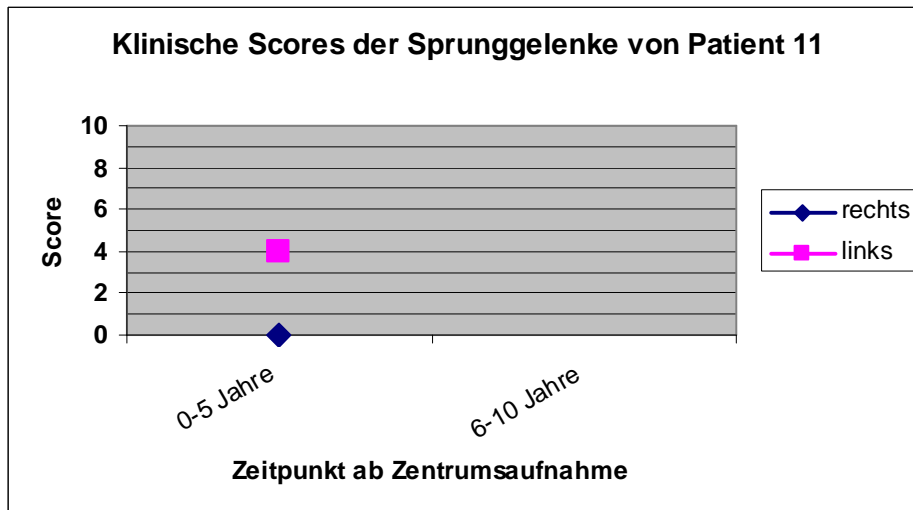
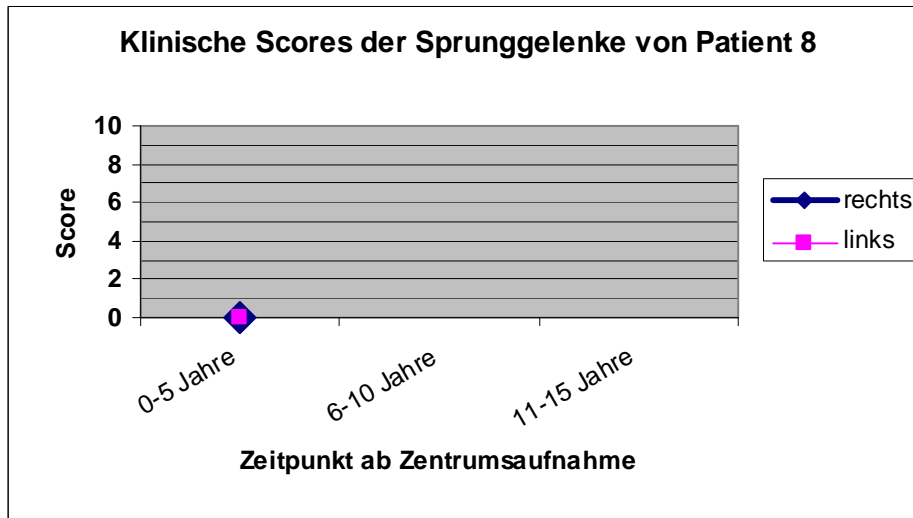
Abb. 21: Röntgenologische Scores der Sprunggelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung

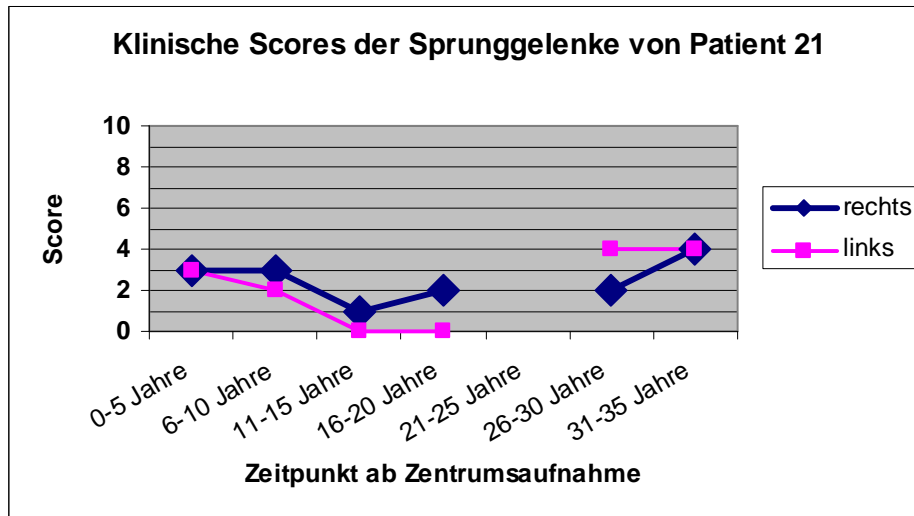
**Gruppe x):**



**Gruppe y):**





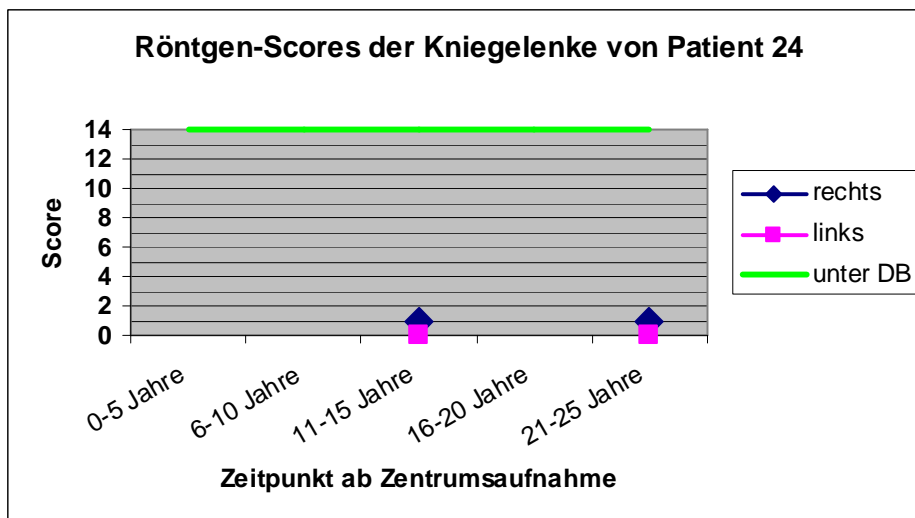
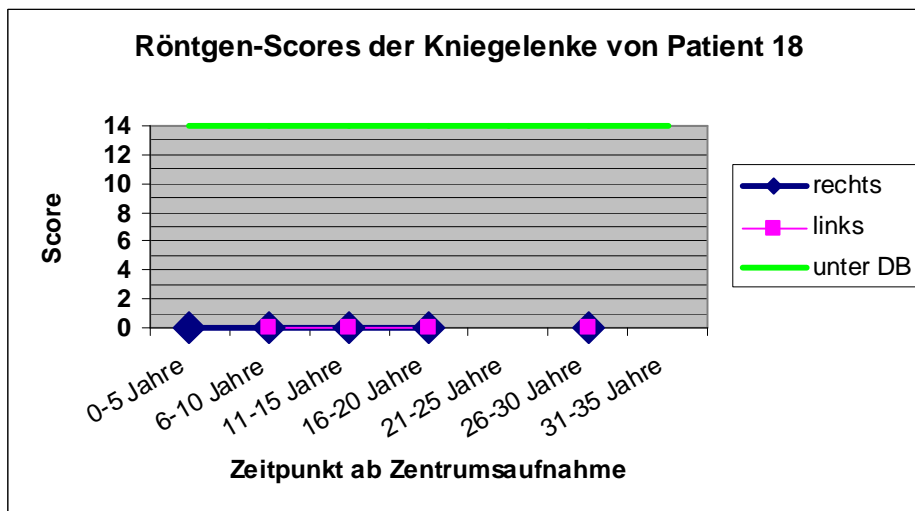
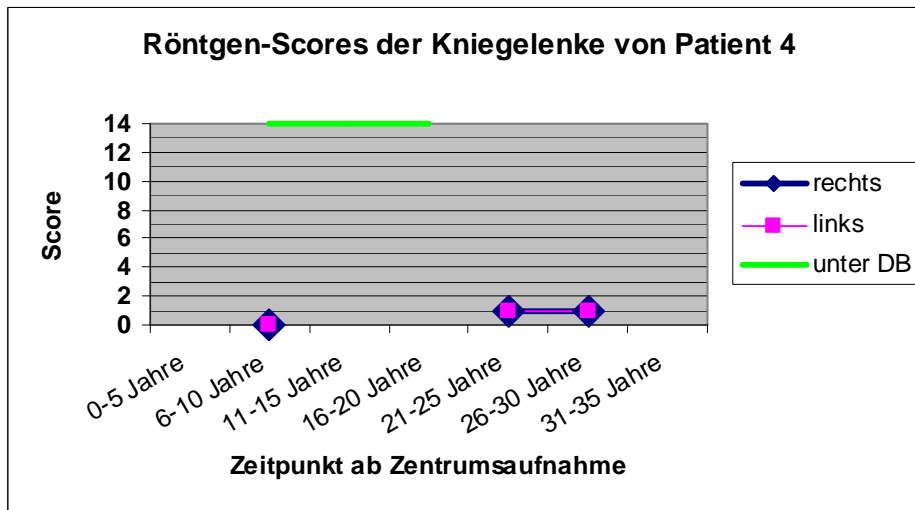


**Abb. 22: Klinische Scores der Sprunggelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung**

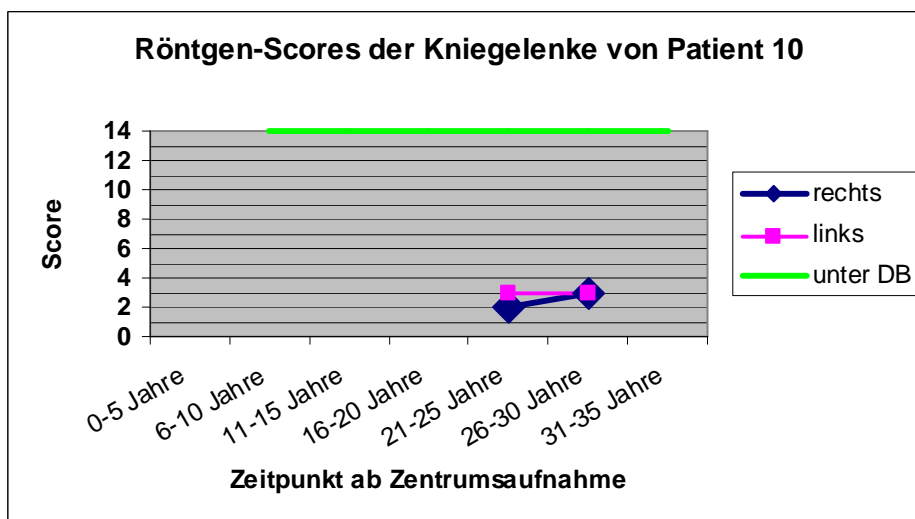
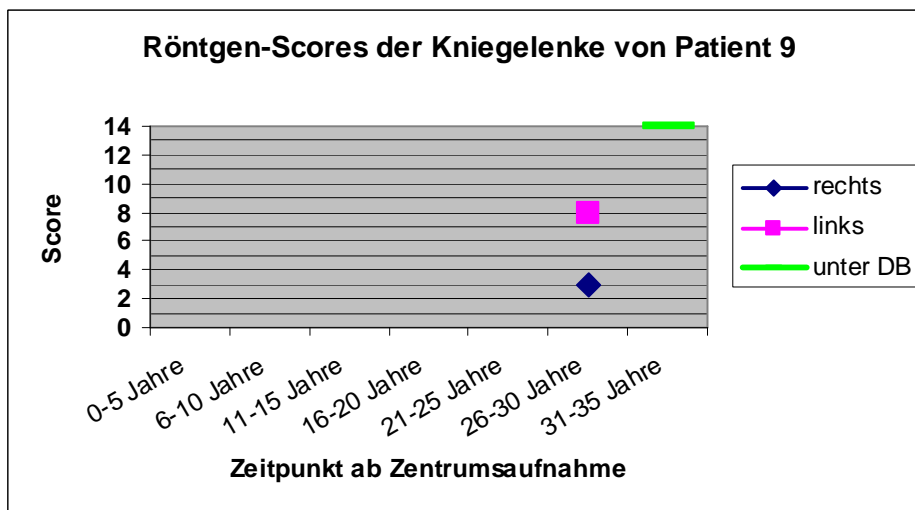
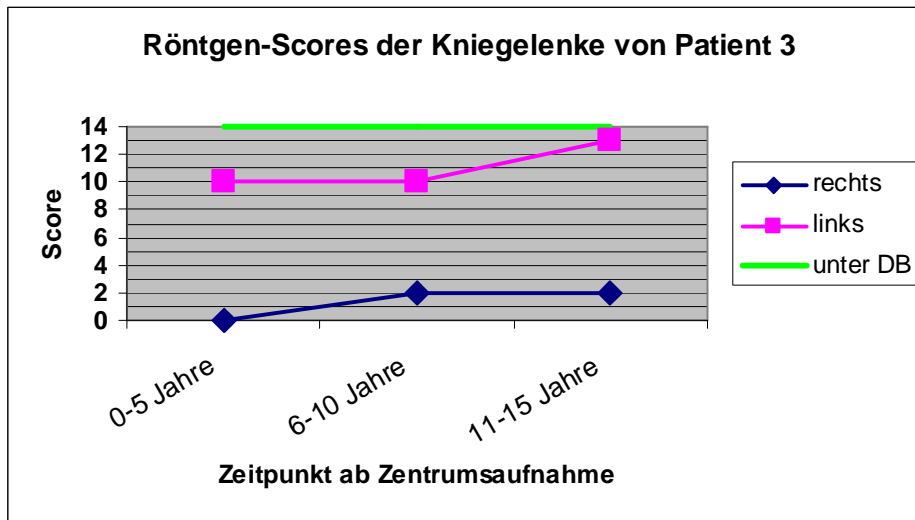
Hier ist bei den Patienten 19 und 21 eine starke Progression der röntgenologischen Scores bei nur geringer Progression der klinischen Scores zu erkennen, während bei Patient 17 keiner der beiden Scores ansteigt. So zeigt Patient 19 röntgenologische Progressionsfaktoren von **0,6** bzw. **0,35** bis zum Erreichen des Maximal-Scores, bei klinischen Progressionsfaktoren von 0,05 bzw. 0. Bei Patient 21 besteht bis zum Erreichen des maximalen Röntgen-Scores ein Progressionsfaktor von 0,2 beidseits, während der klinische Score lediglich eine Progression von jeweils 0,03 aufweist.

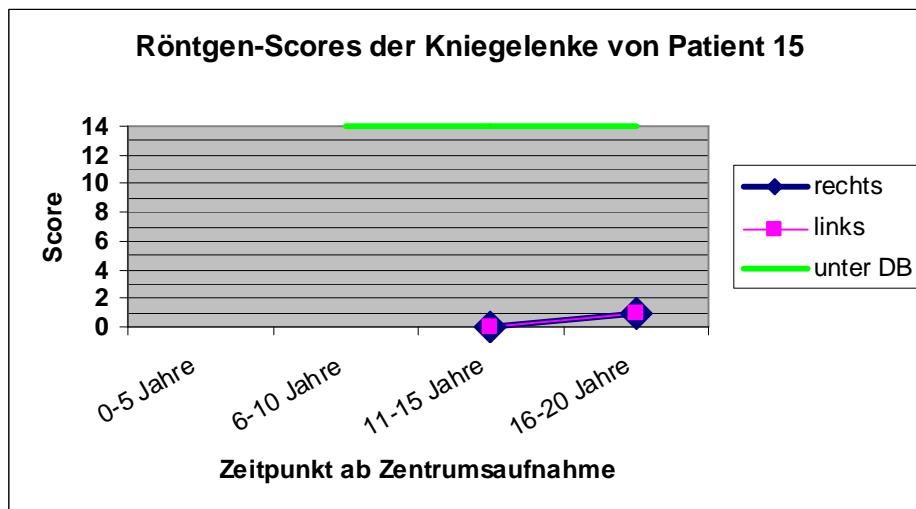
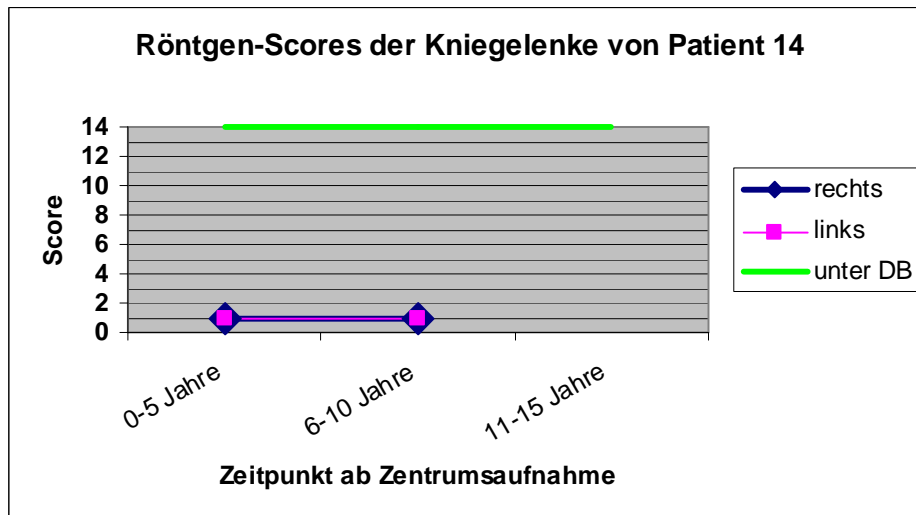
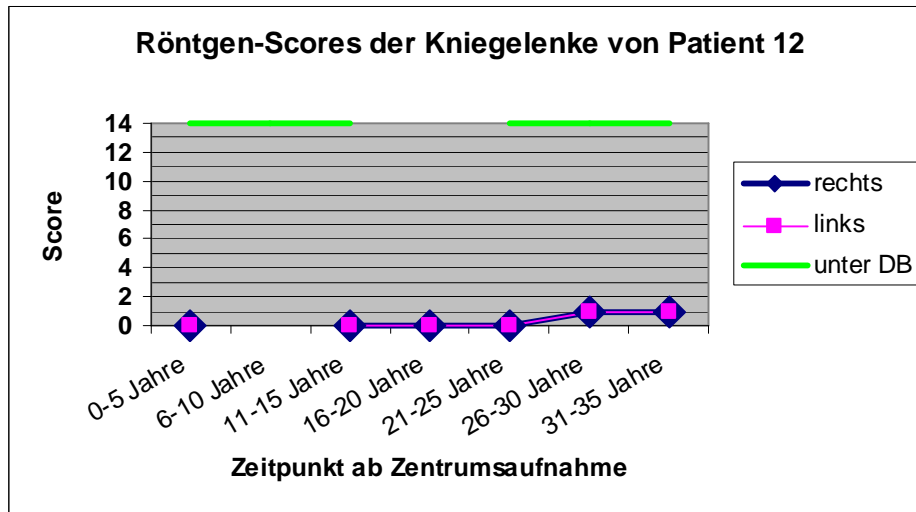
Nach den Sprunggelenken gehören die Kniegelenke zu den am häufigsten beschädigten Gelenken der vWS - Typ 3 - Patienten. In den *Abbildungen 23 bis 26* ist der Verlauf der röntgenologischen und klinischen Kniegelenk-Scores aller untersuchten Patienten zu verfolgen.

Gruppe a):



Gruppe b):







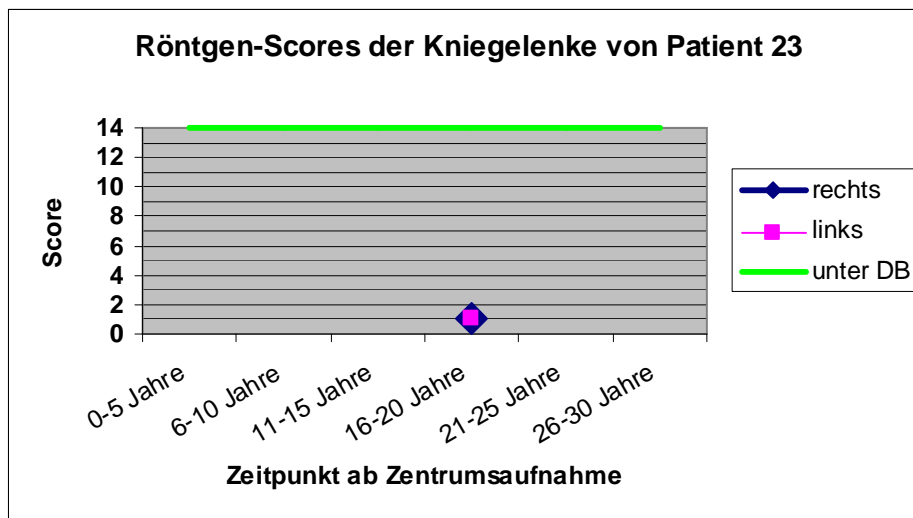
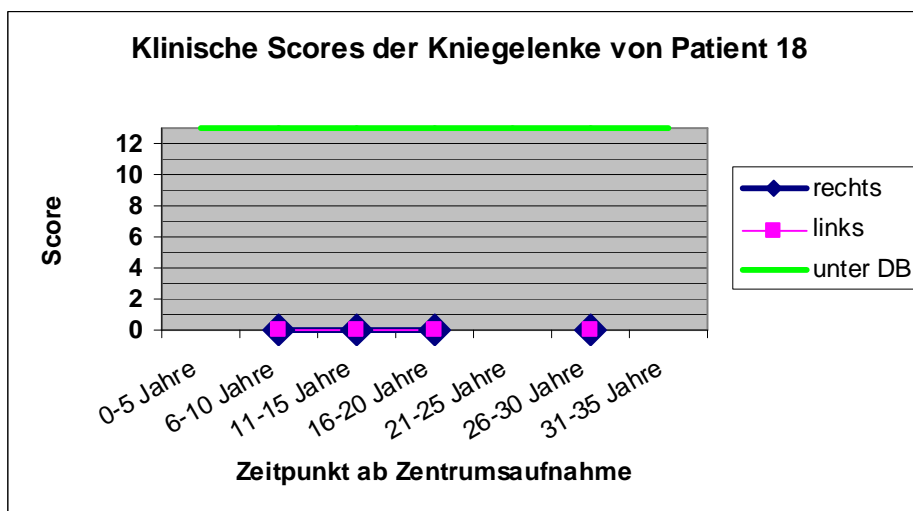
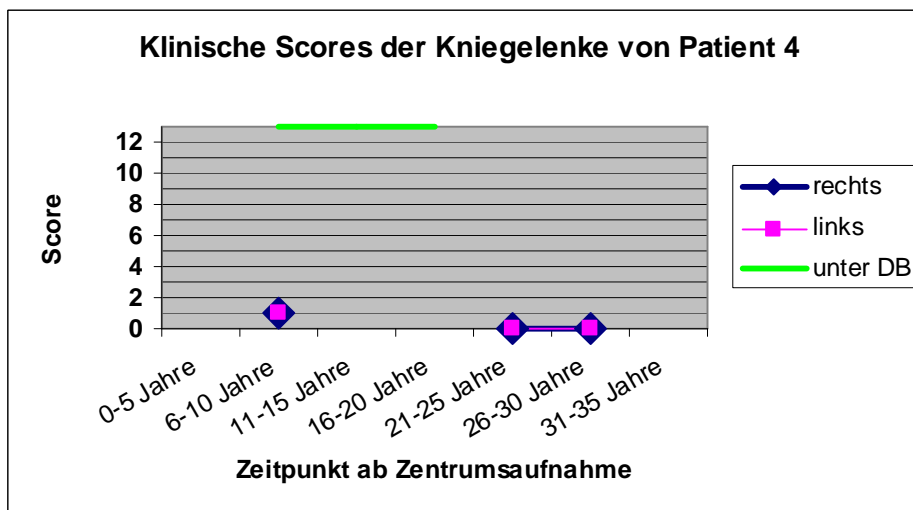
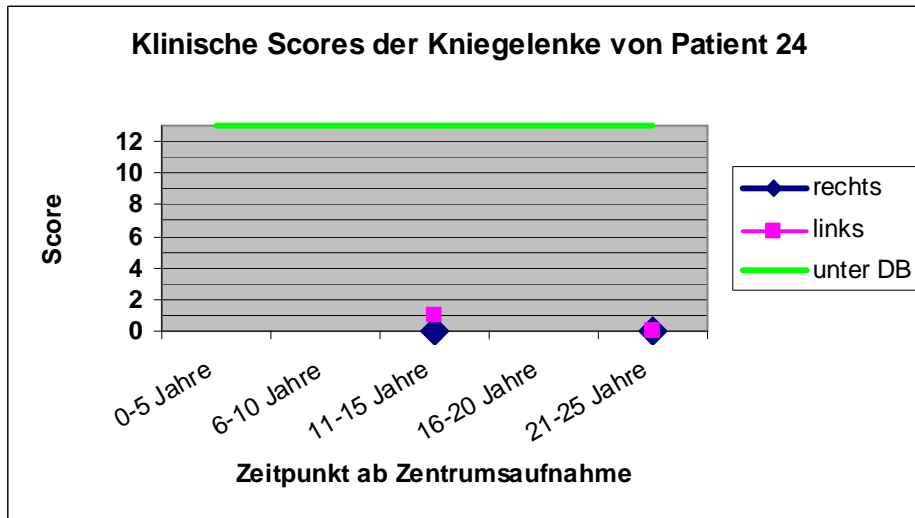


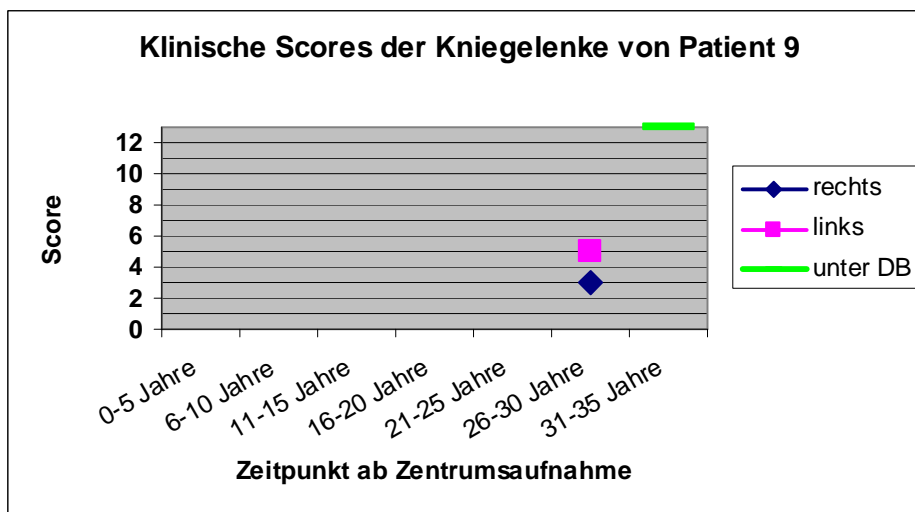
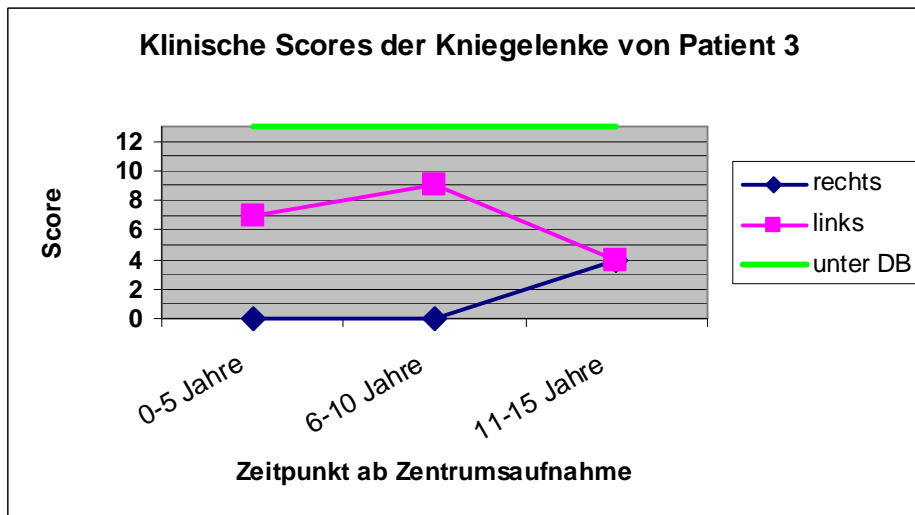
Abb. 23: Röntgenologische Scores der Kniegelenke der Patienten mit Dauerbehandlung

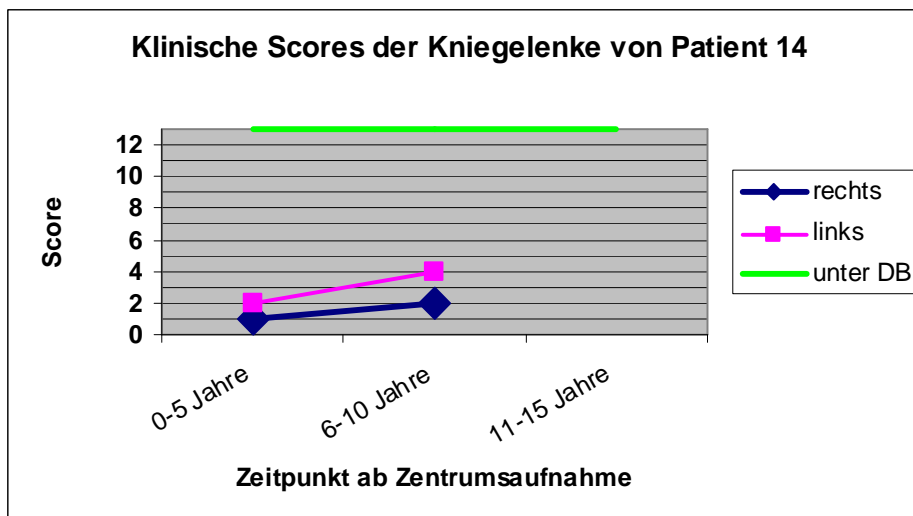
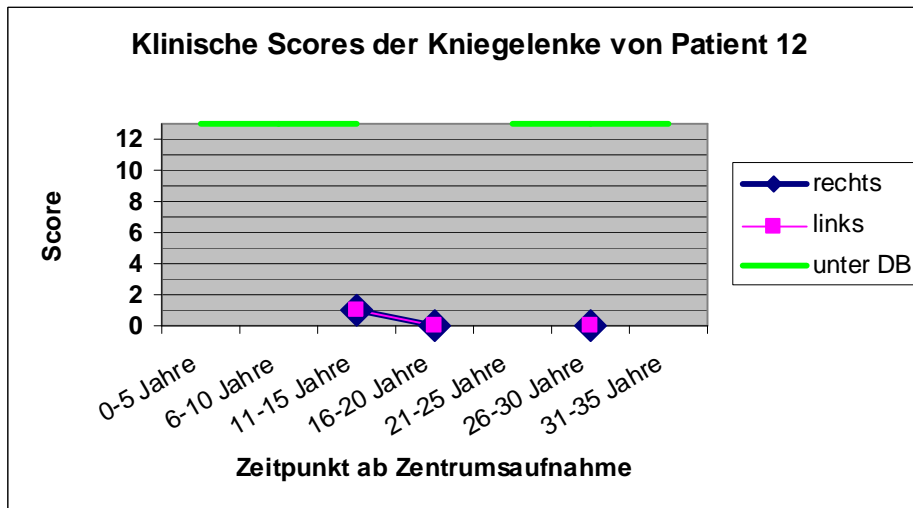
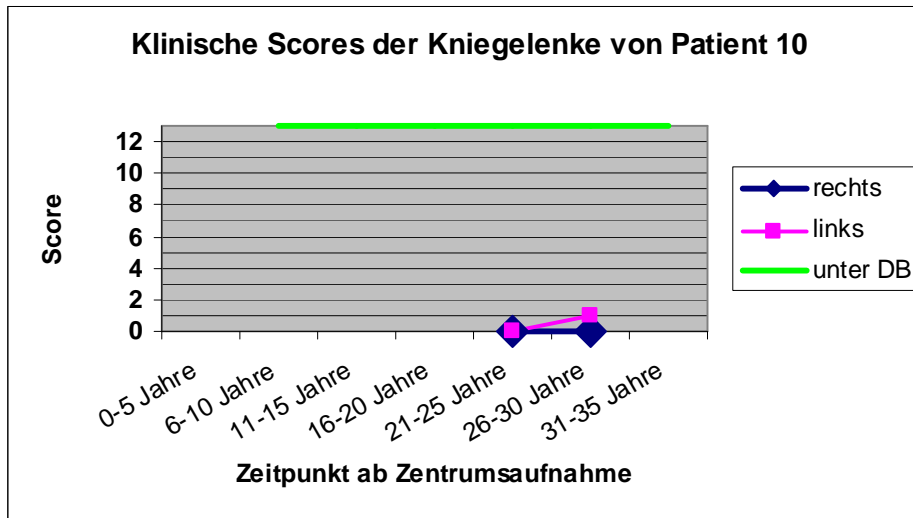
### Gruppe a):





Gruppe b):





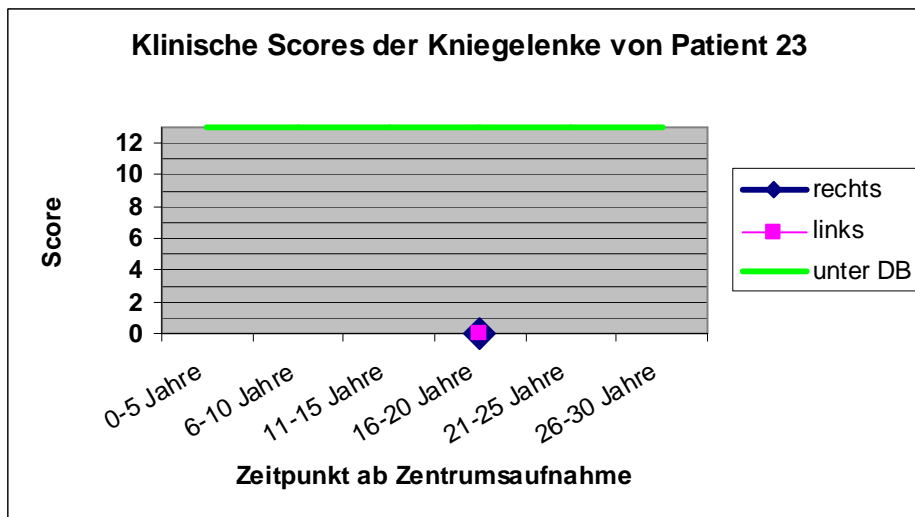
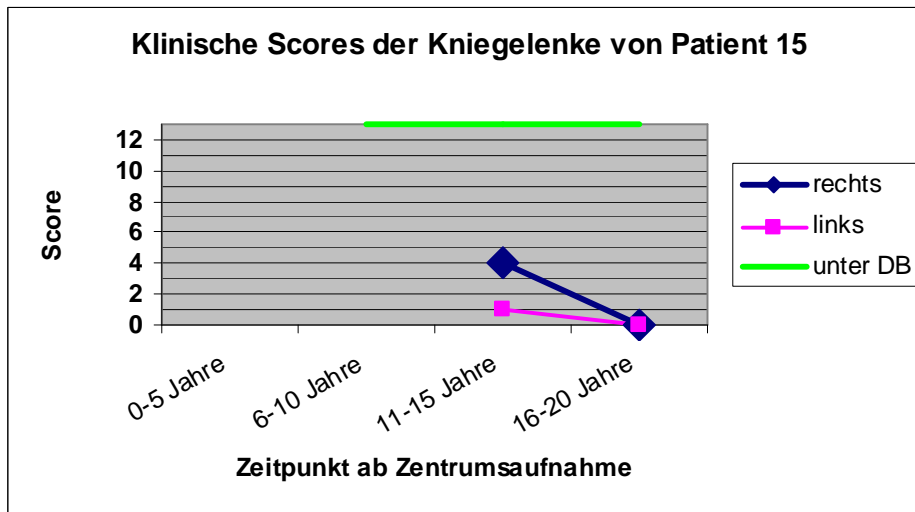
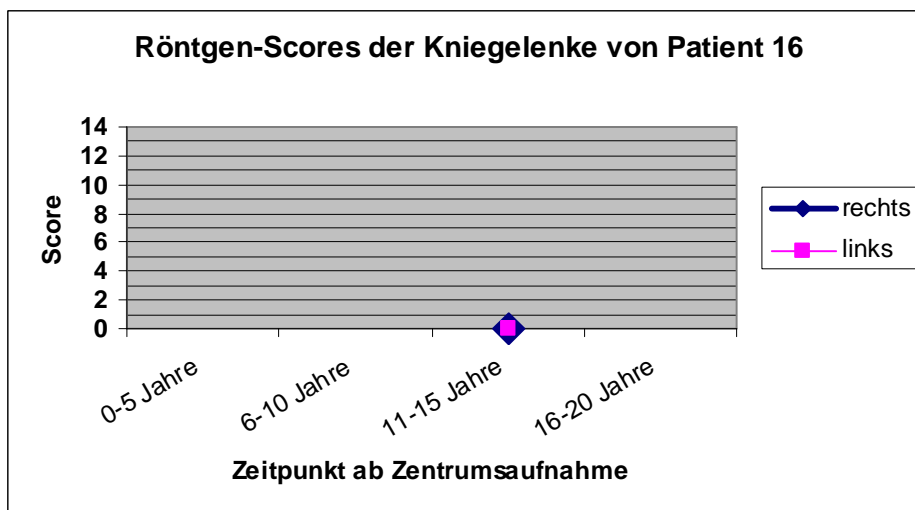
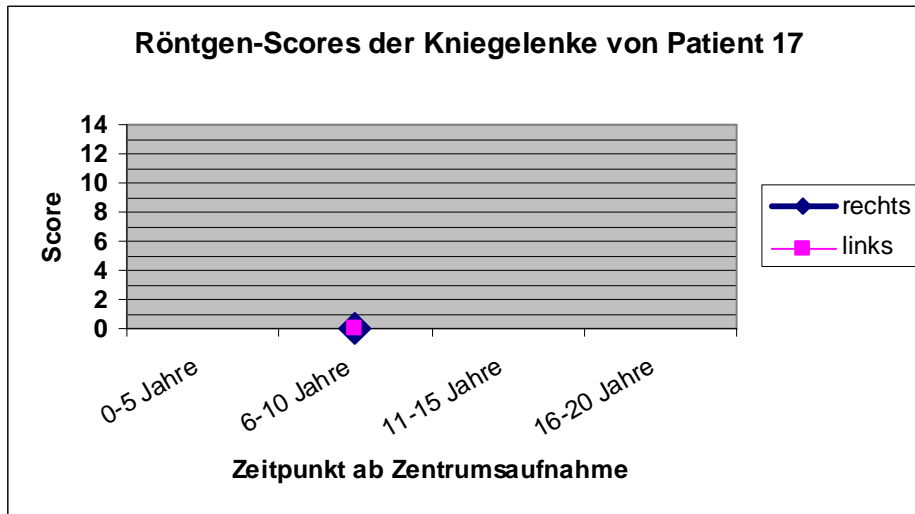


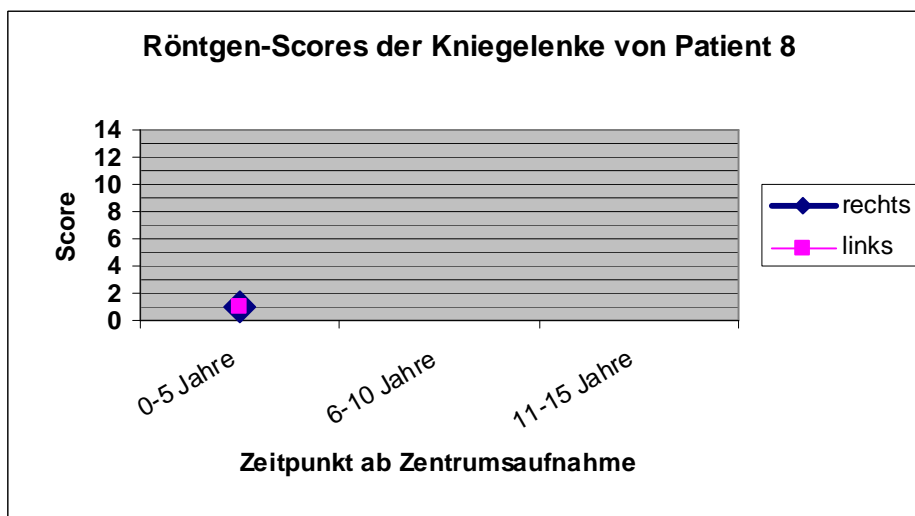
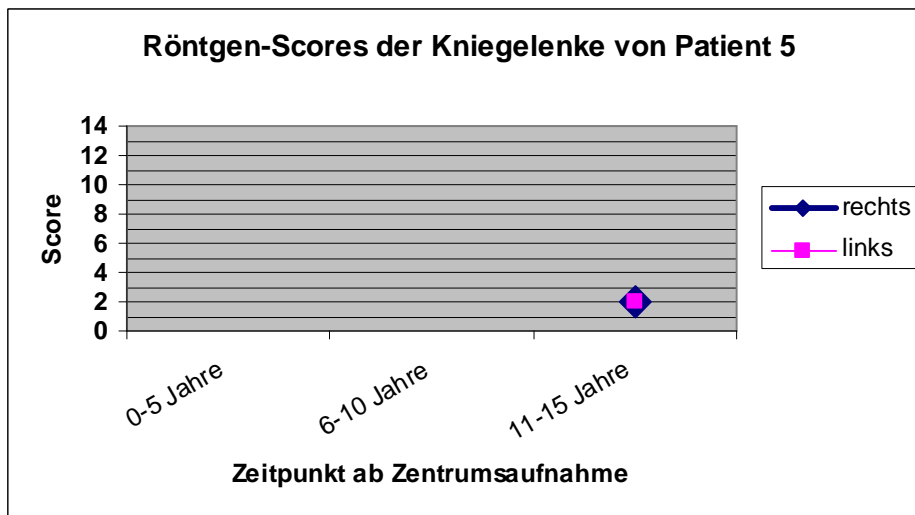
Abb. 24: Klinische Scores der Kniegelenke der Patienten mit Dauerbehandlung

### Gruppe x):





Gruppe y):



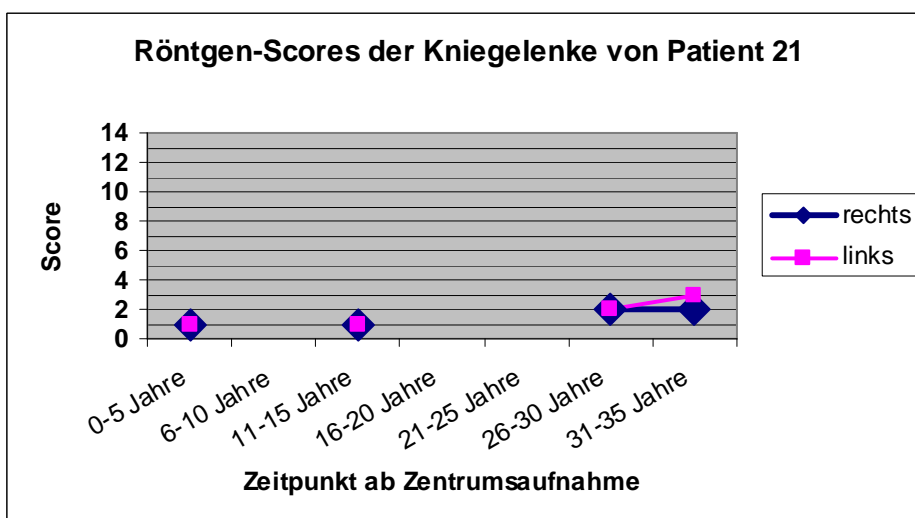
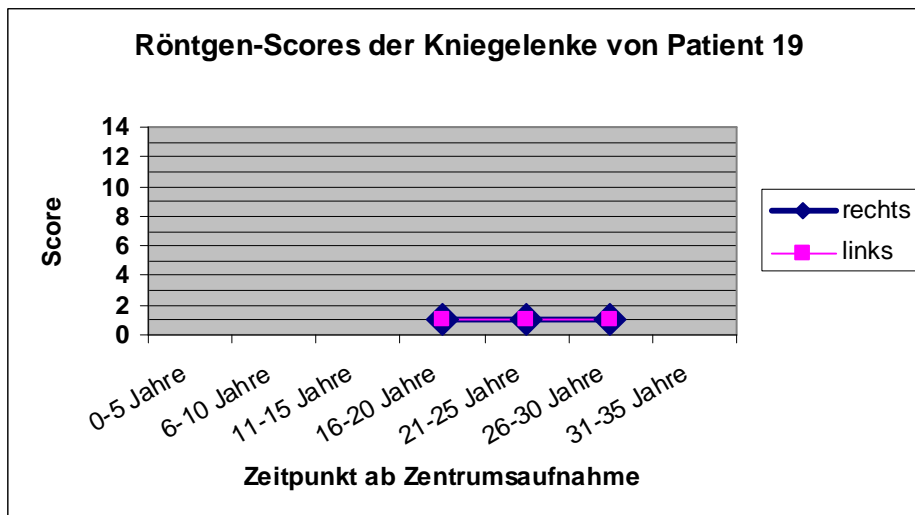
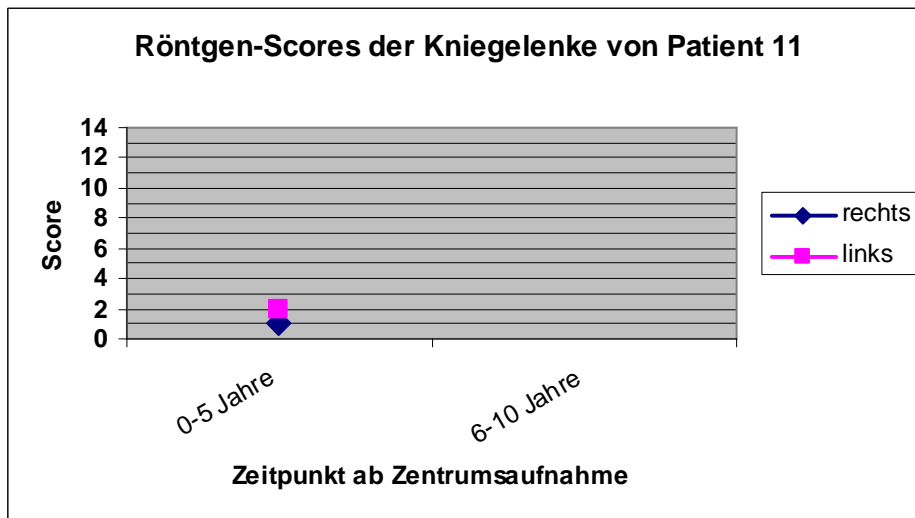
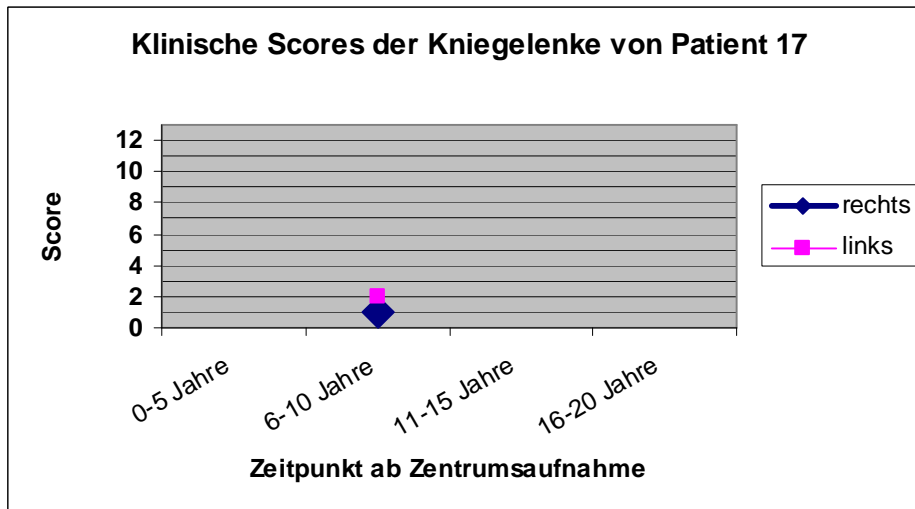
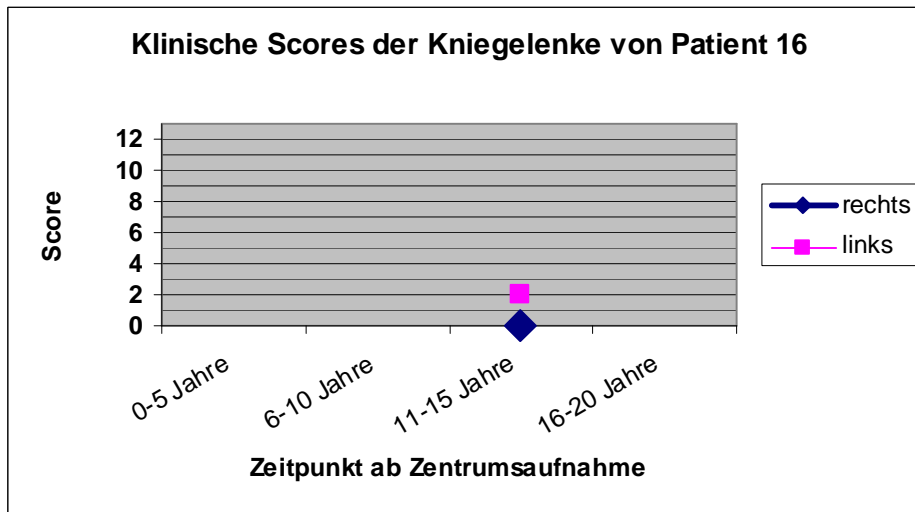
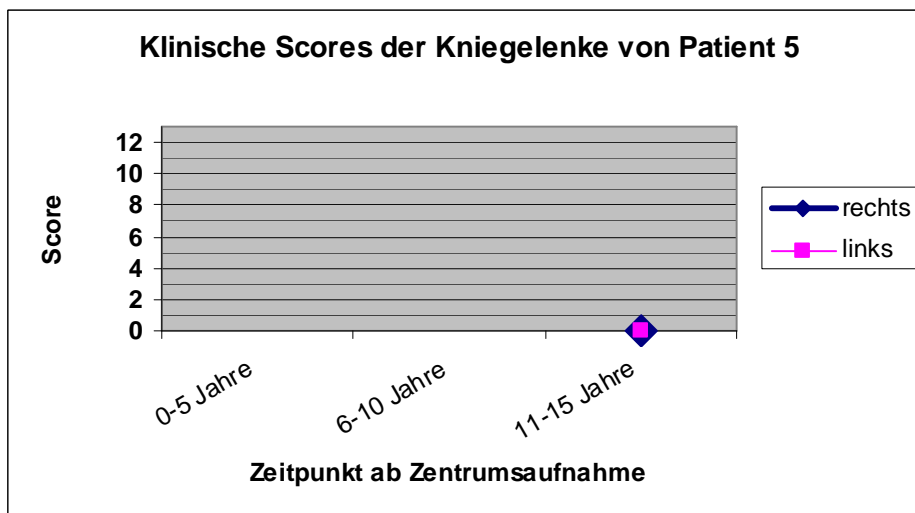


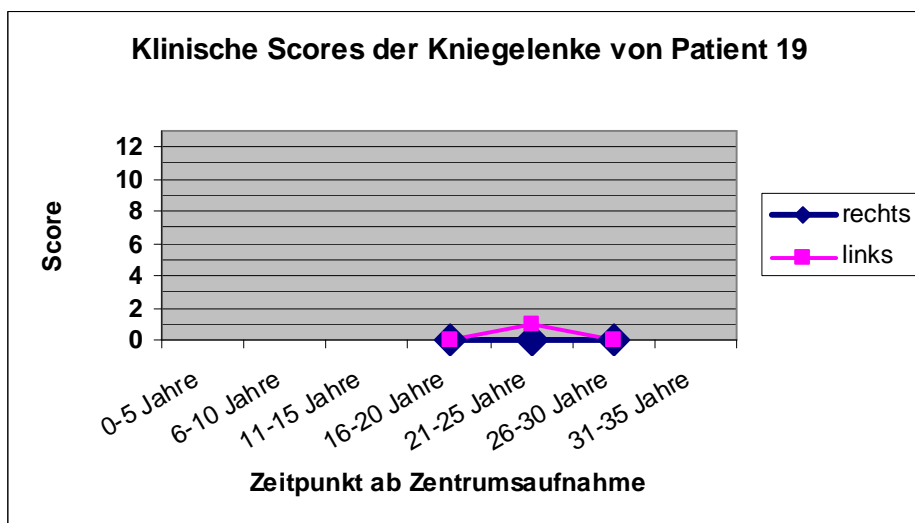
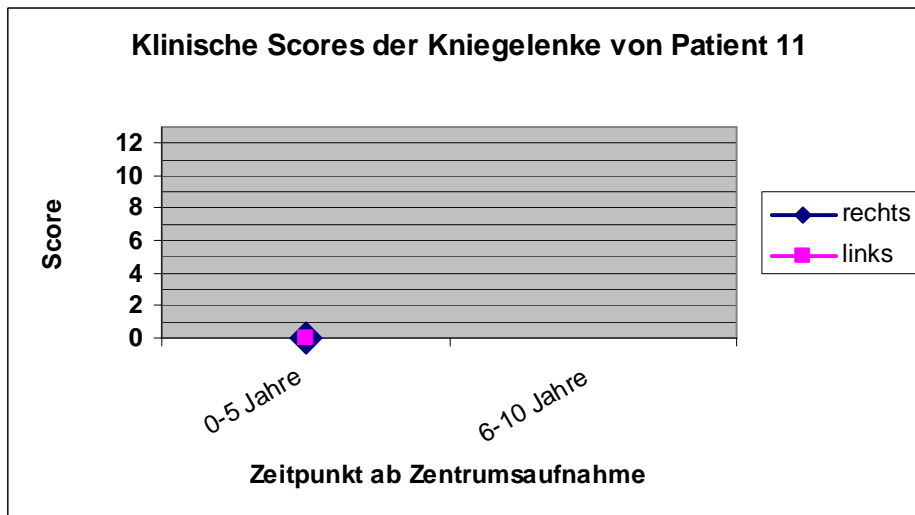
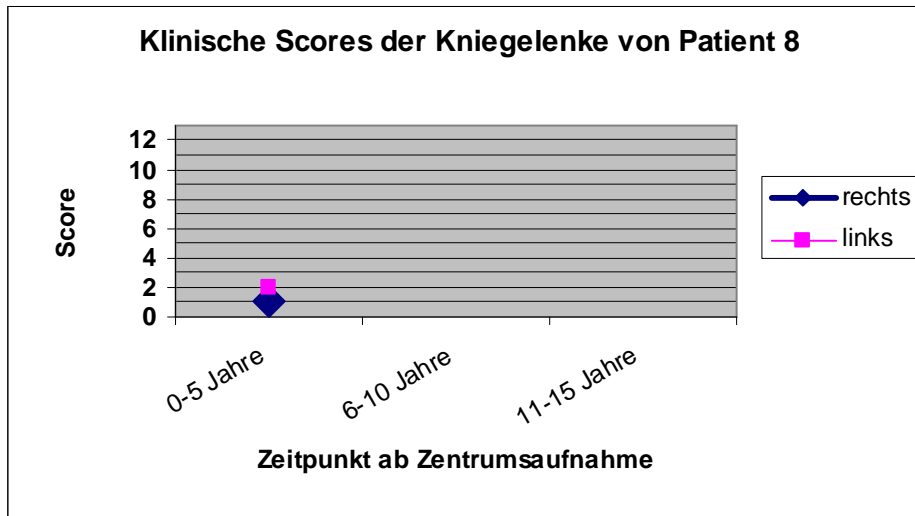
Abb. 25: Röntgenologische Scores der Kniegelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung

**Gruppe x):**

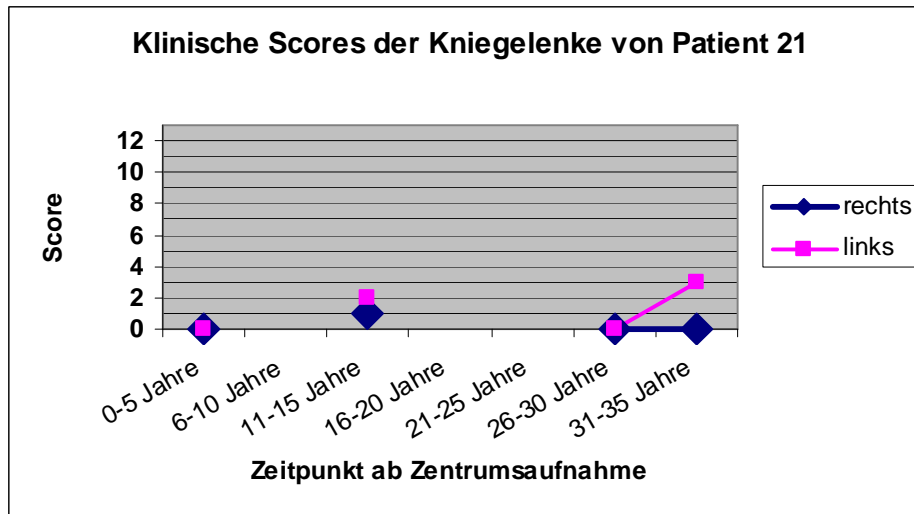


**Gruppe y):**









**Abb. 26: Klinische Scores der Kniegelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung**

Die röntgenologischen Scores zeigen, dass **die Kniegelenke in beiden Patientengruppen (mit und ohne Dauerbehandlung) weniger schwerwiegend beeinträchtigt sind als die Sprunggelenke**, was gut an den Krankheitsverläufen der Patienten 10, 12, 15, 19 und 21 zu sehen ist.

Unter den Patienten mit Dauerbehandlung der Gruppe a) ist, wie schon bei den Sprunggelenken, die Progression der röntgenologischen Scores gering (Progressionsfaktor zwischen 0 und 0,05) und die klinischen Scores tendieren zur Verbesserung (Progressionsfaktor zwischen -0,1 und 0).

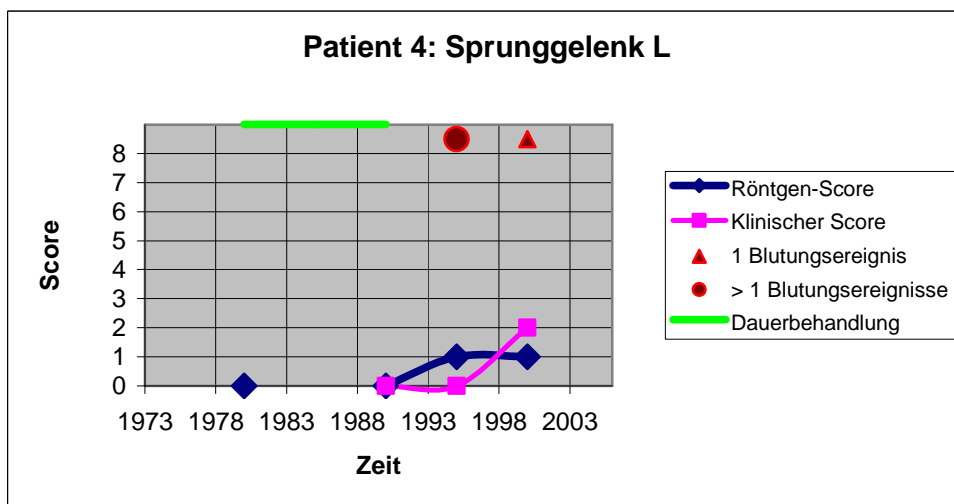
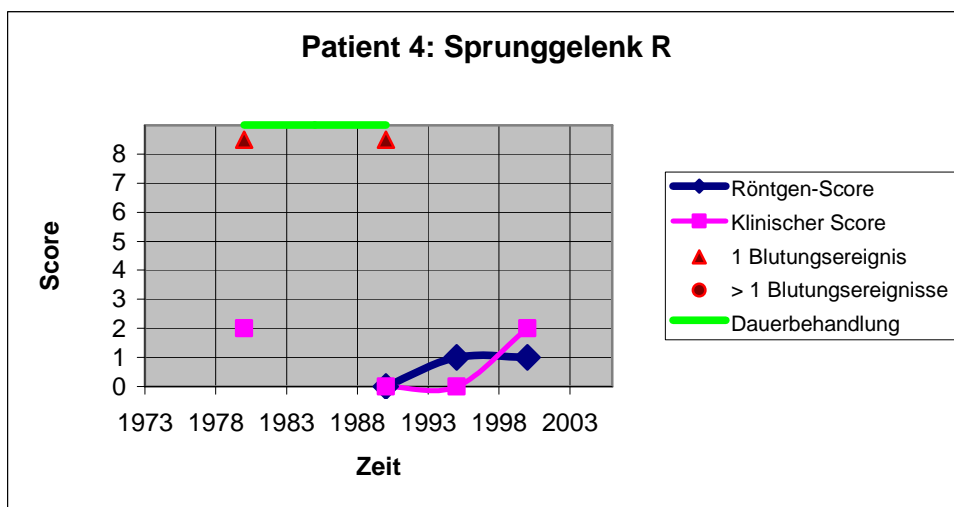
In Gruppe b) ergeben sich folgende röntgenologische Progressionsfaktoren der Kniegelenke: Patient 3: 0,2; 0,3; Patient 10: 0,2; 0; Patient 12: 0,03; 0,03; Patient 14: 0; 0; Patient 15: 0,2; 0,2. Die klinischen Progressionsfaktoren sind niedrig und oftmals negativ: Patient 3: 0,4; **-0,3**; Patient 10: 0; 0,2; Patient 12: **-0,7**; **-0,7**; Patient 14: 0,2; 0,4; Patient 15: **-0,8**; **-0,2**. Man erkennt, dass **bei den Kniegelenken häufiger eine klinische Verbesserung auftritt als bei den Sprunggelenken**.

In der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung variieren die röntgenologischen Progressionsfaktoren der Kniegelenke zwischen 0 und 0,07 und sind somit deutlich geringer als die der Sprunggelenke bei denselben Patienten. Die klinischen Progressionsfaktoren der Kniegelenke befinden sich mit Werten zwischen 0 und 0,1 in der gleichen Größenordnung wie bei den Sprunggelenken.

Der Vollständigkeit halber sind in *Anlage II* die röntgenologischen und klinischen Scores aller untersuchten Ellbogengelenke (*Abb. II-1 bis II-4*) und Hüftgelenke (*Abb. II-5 bis II-8*) abgebildet.

Während wir bisher allein die Entwicklung der Scores einer Gelenklokalisierung unter Dauerbehandlung oder unter Bedarfsbehandlung beobachtet haben, stellen die *Abbildungen 27 bis 34* den Verlauf der Scores der einzelnen Gelenke eines jeweiligen Patienten in Zusammenhang mit den Einblutungen in das betroffene Gelenk dar. Es sind nur diejenigen Verläufe abgebildet, für die, aufgrund vorhandener Gelenk-Scores in mehreren Zeitintervallen, Zusammenhänge erkennbar und Aussagen möglich werden.

**Abbildungen 27-32: Patienten mit Dauerbehandlung**



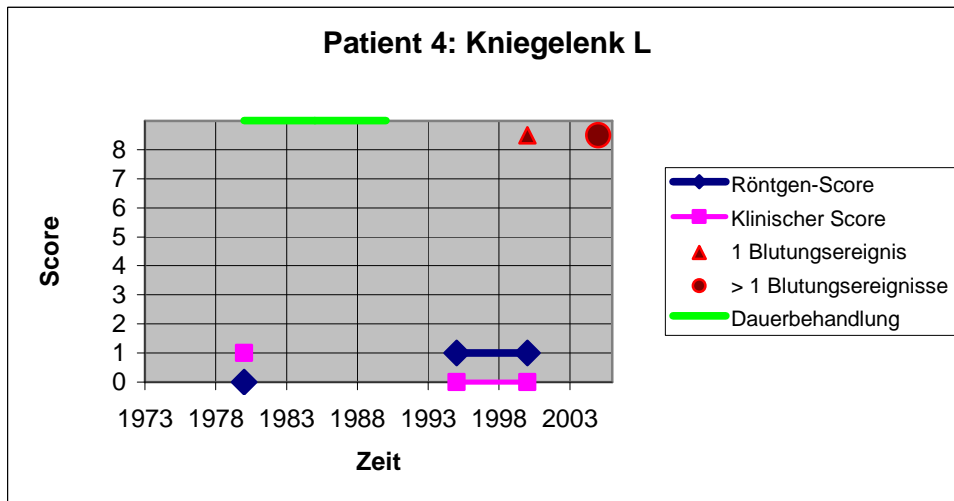
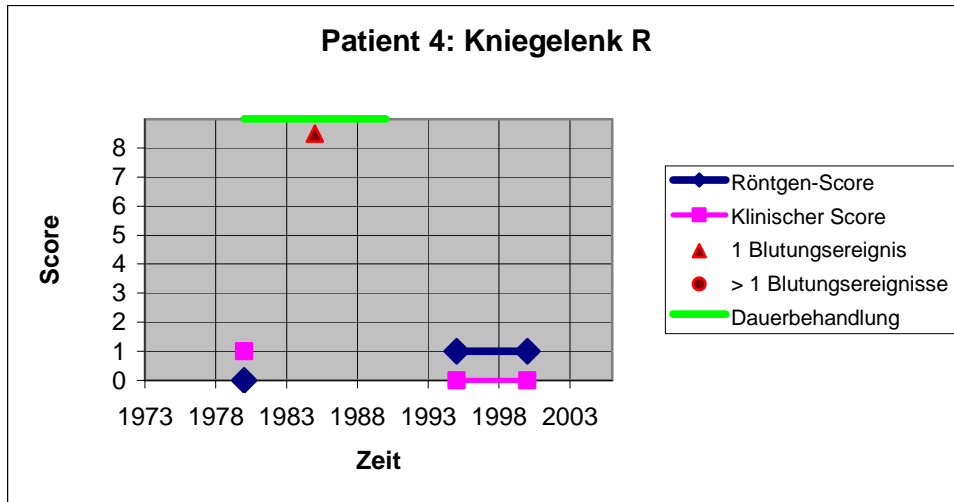
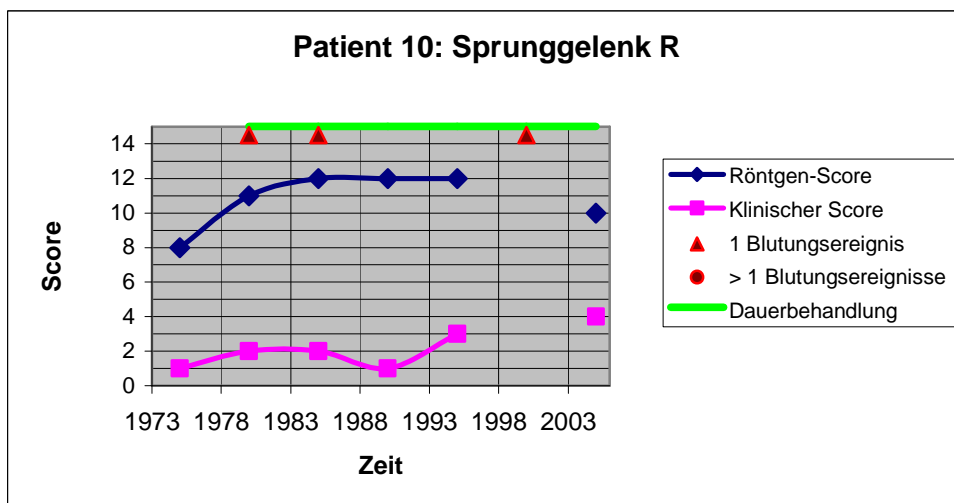


Abb. 27: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 4



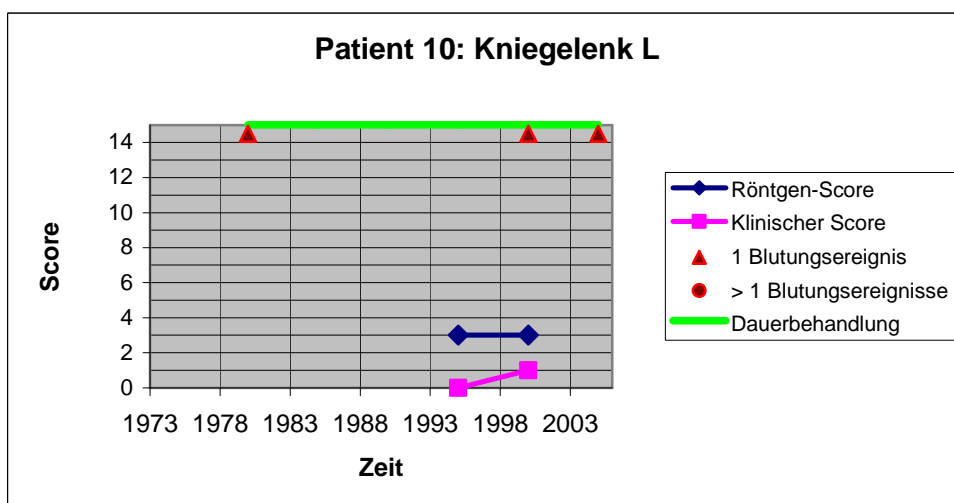
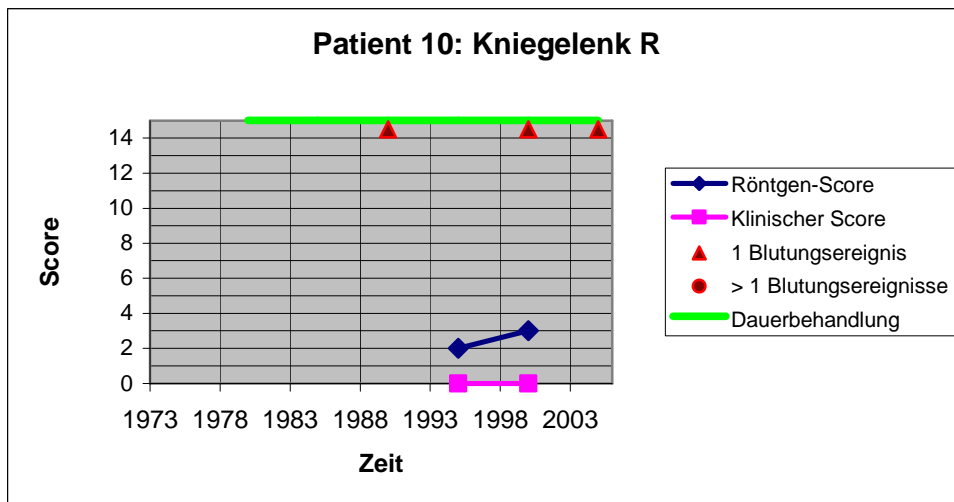
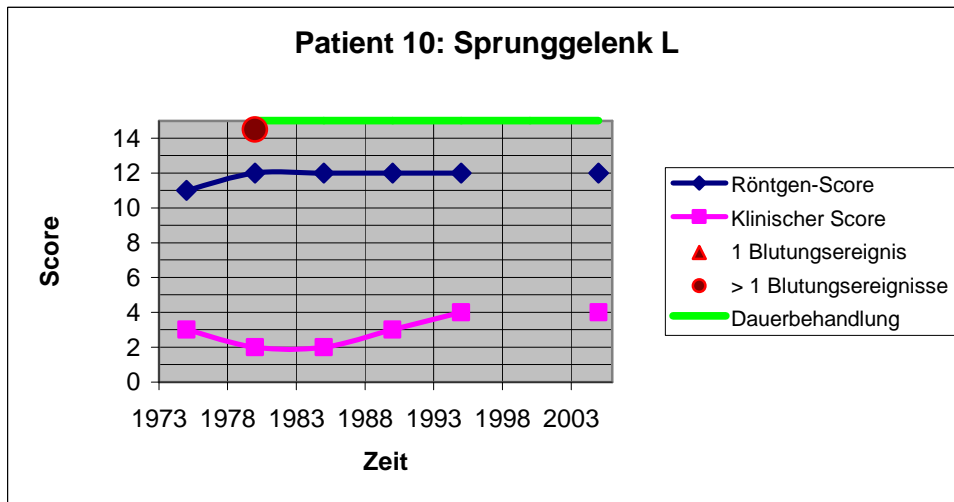
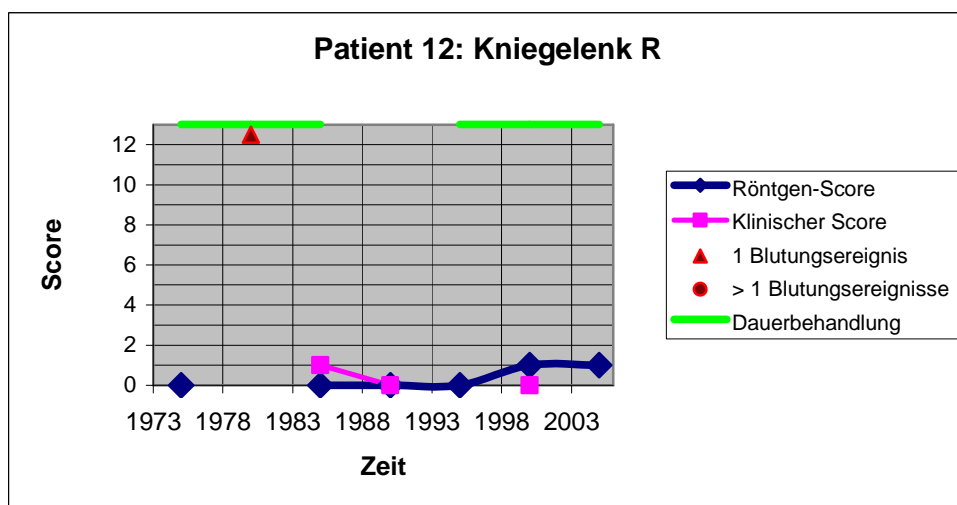
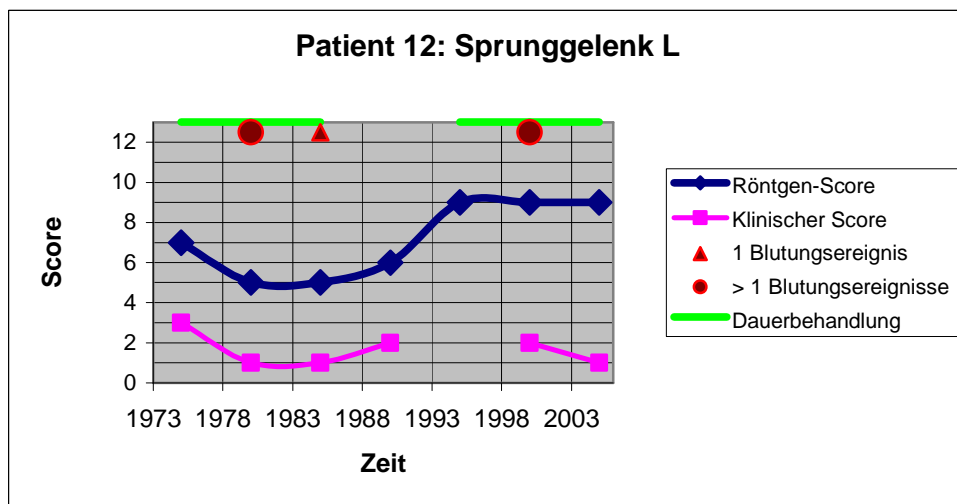
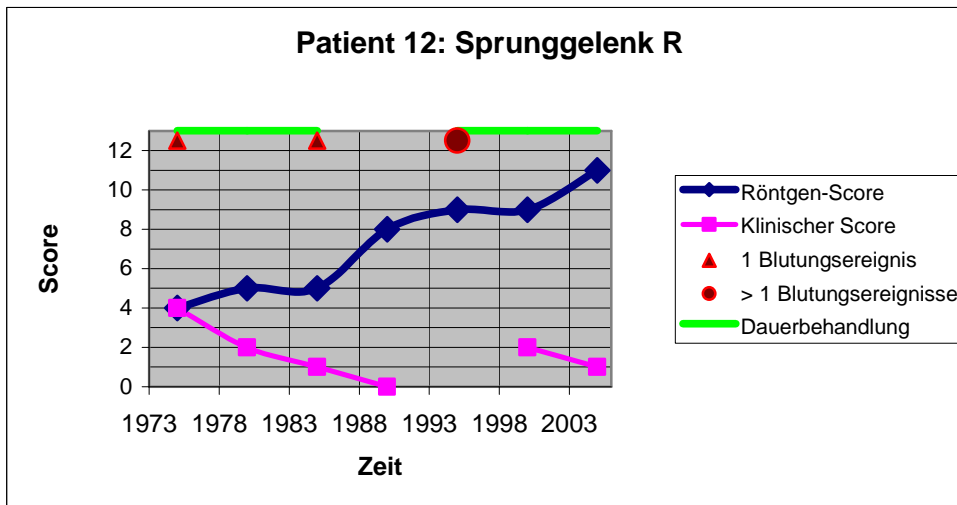


Abb. 28: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 10



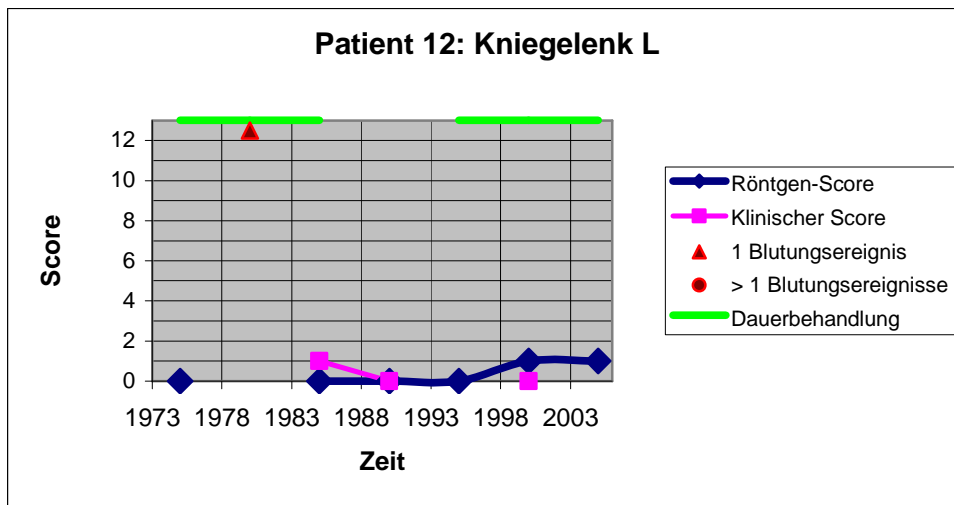
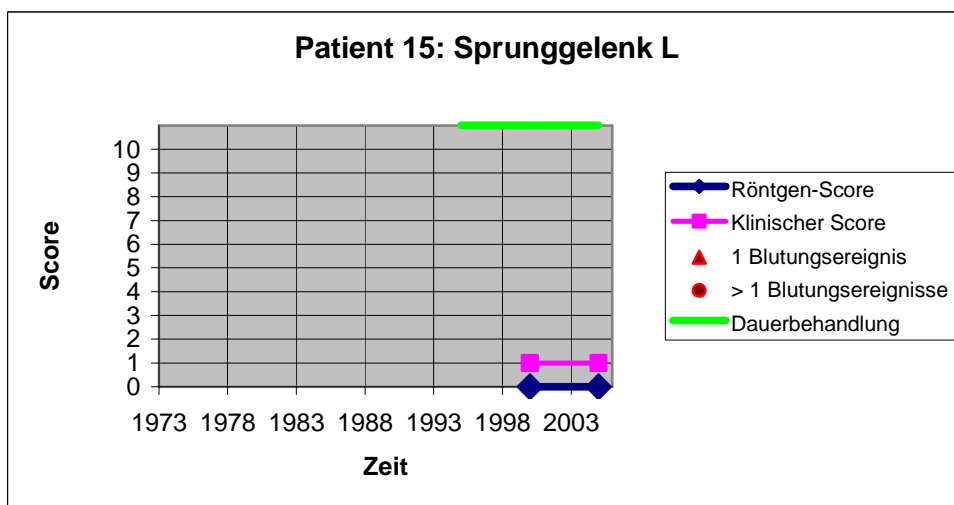
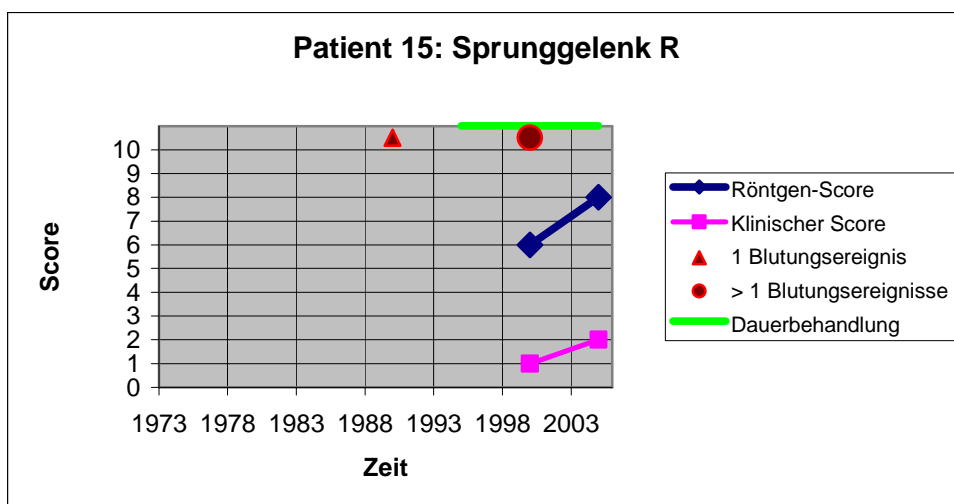


Abb. 29: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 12



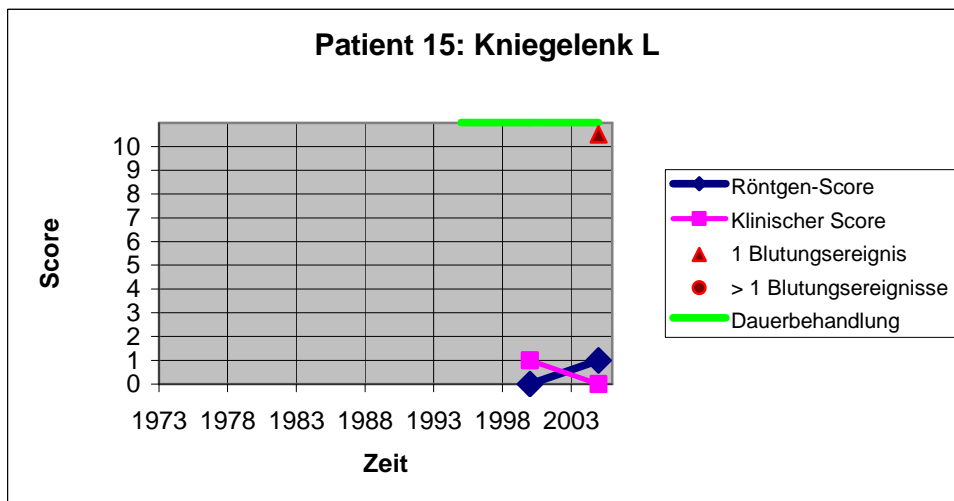
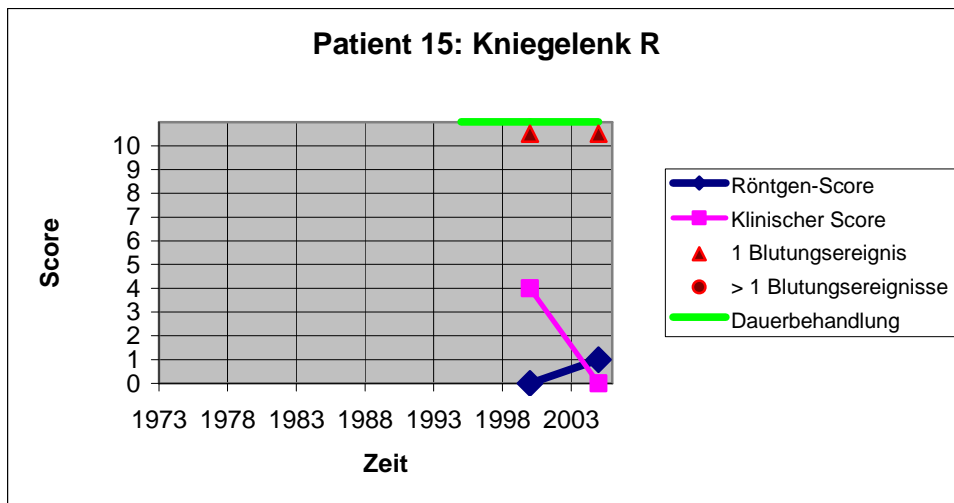
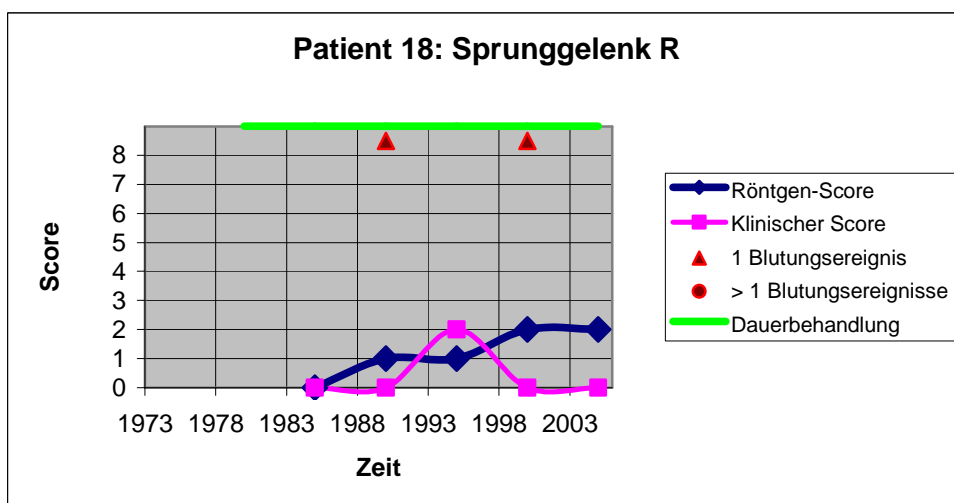


Abb. 30: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 15



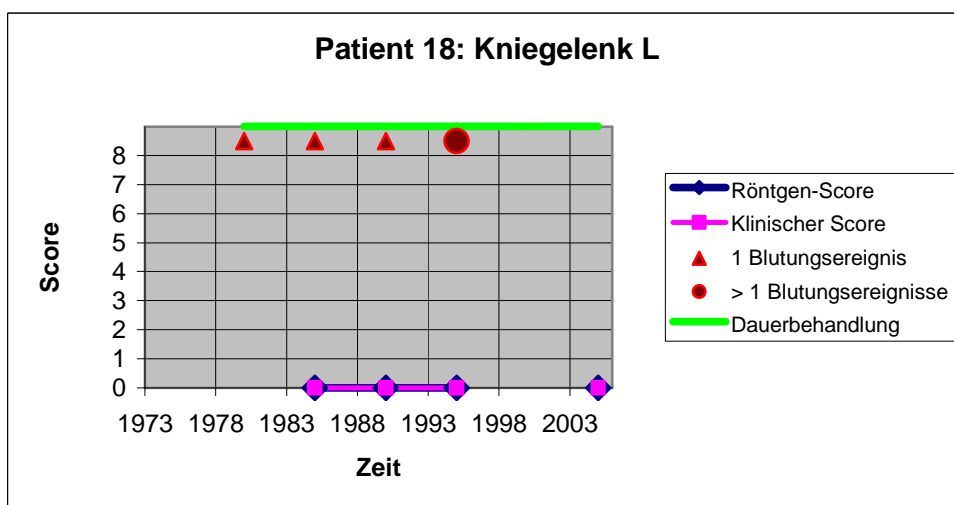
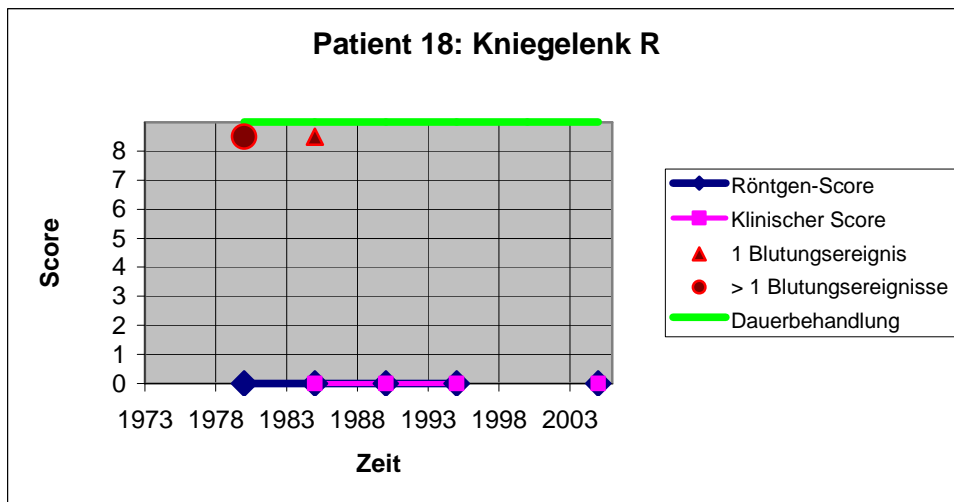
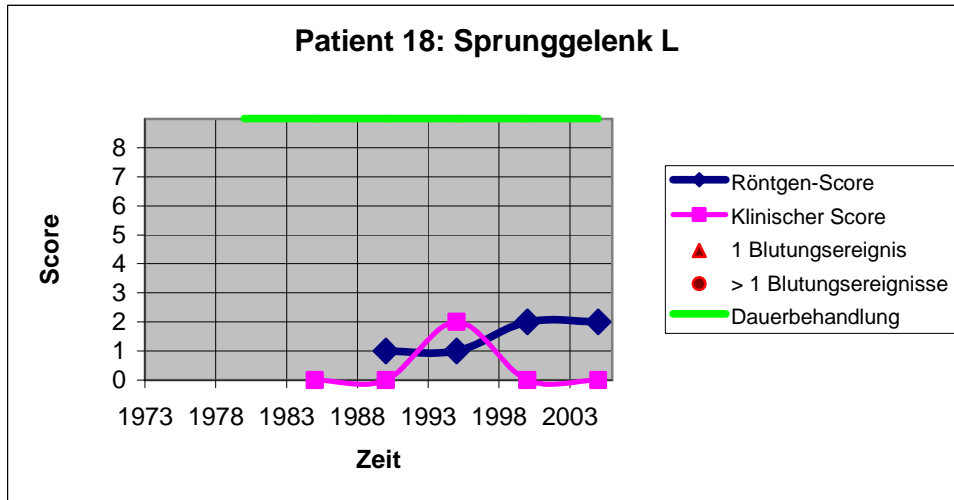
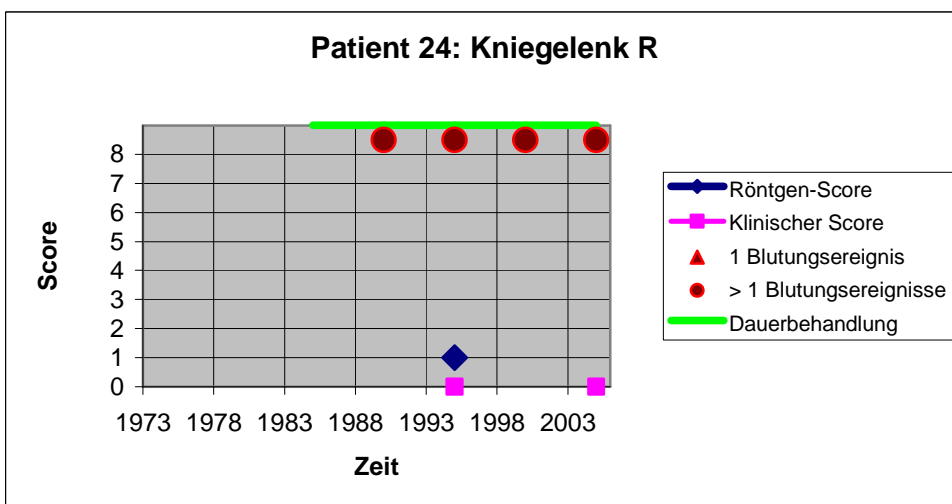
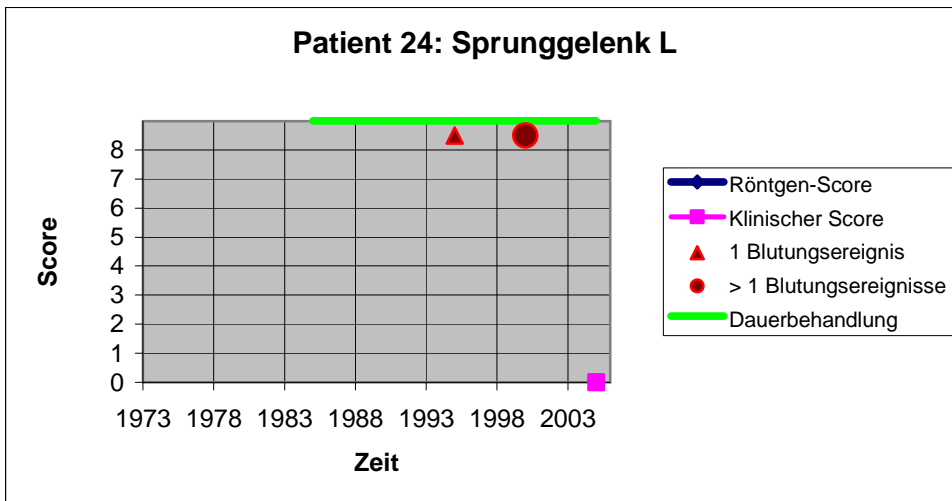
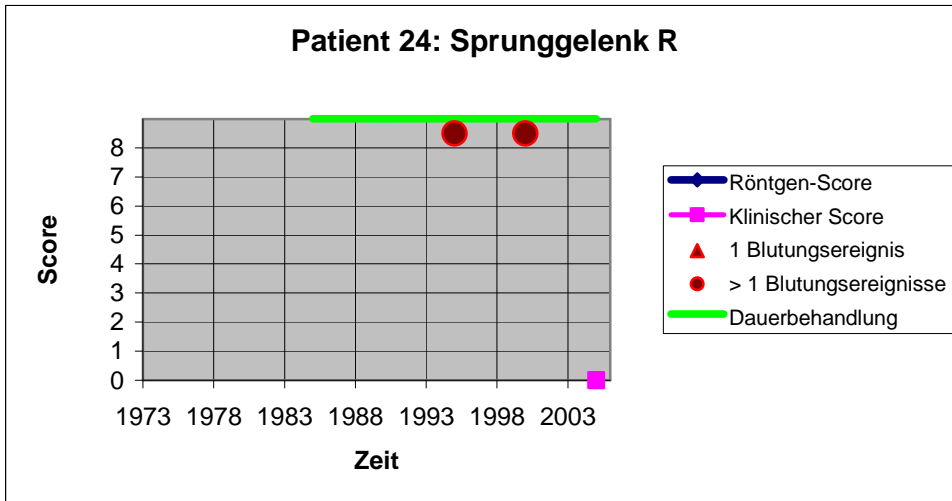


Abb. 31: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 18





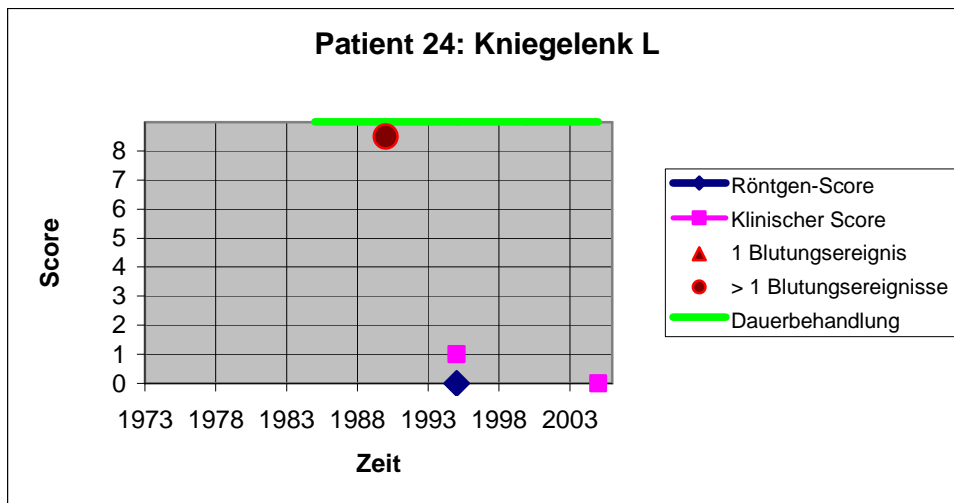
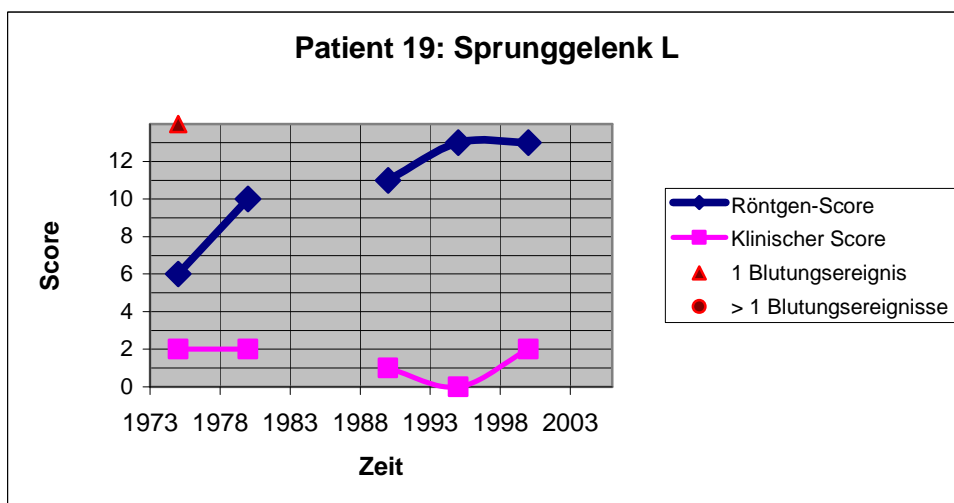
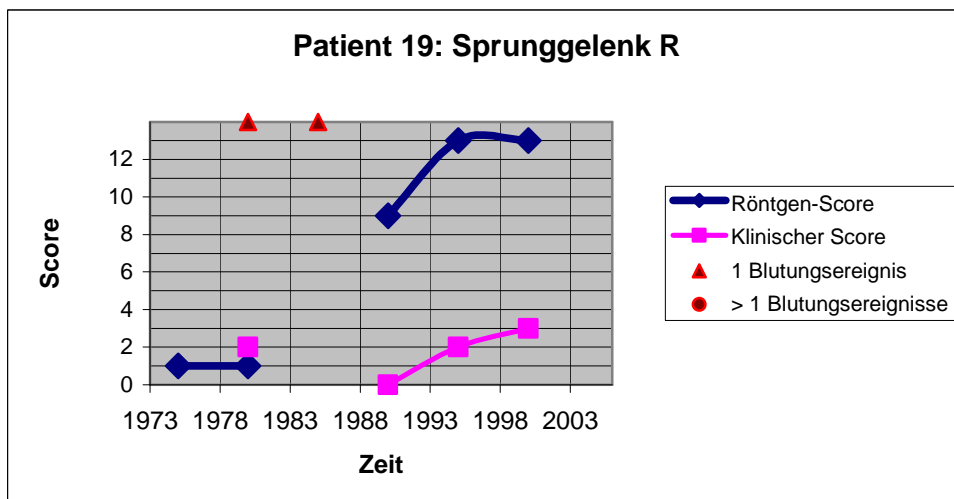


Abb. 32: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 24

### Abbildungen 33-34: Patienten ohne Dauerbehandlung



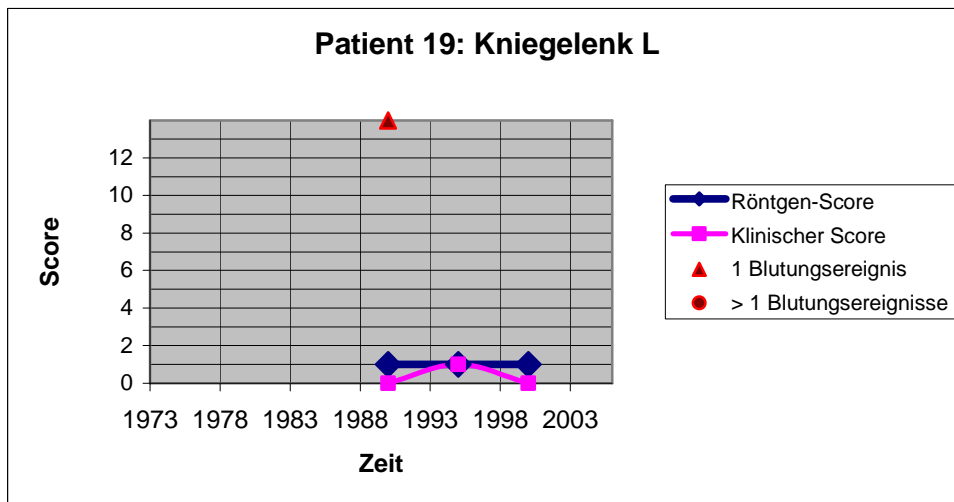
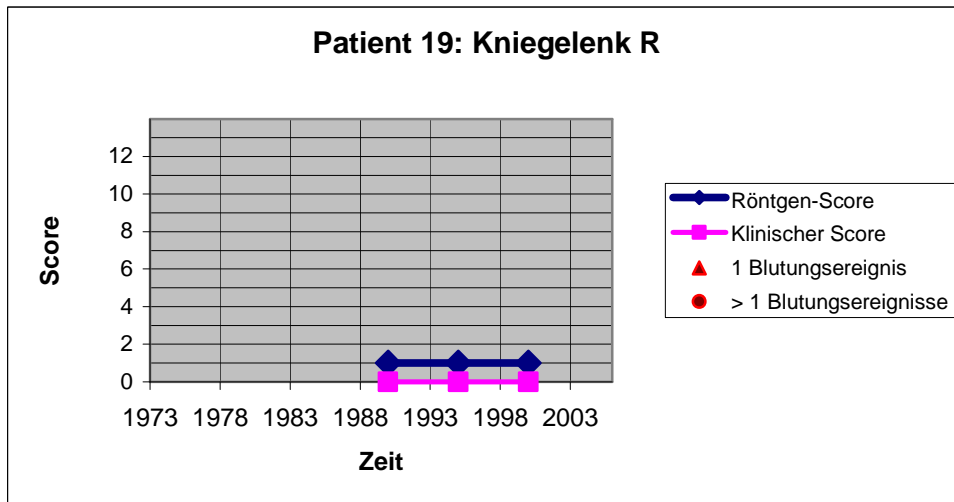
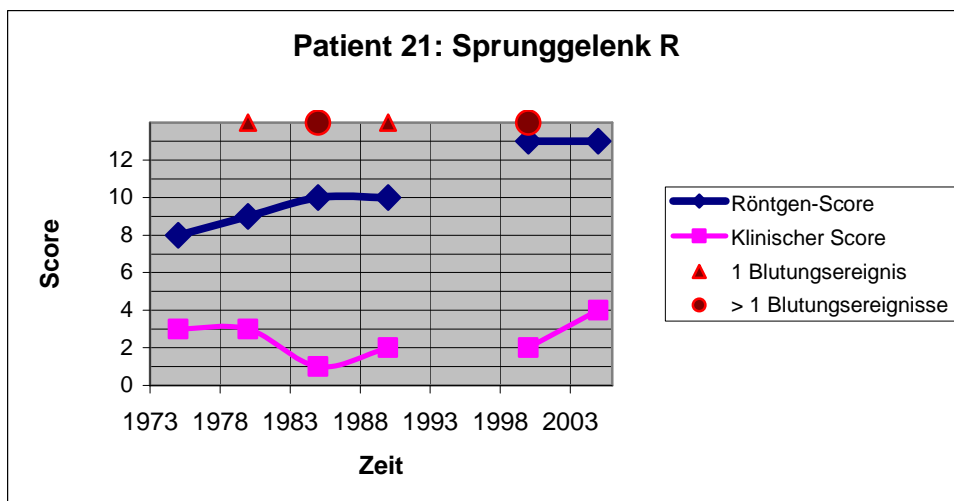


Abb. 33: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 19



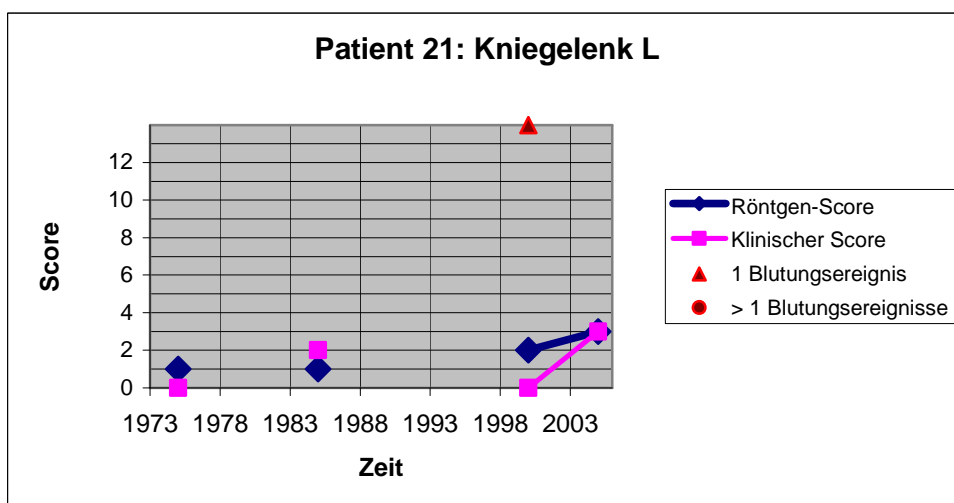
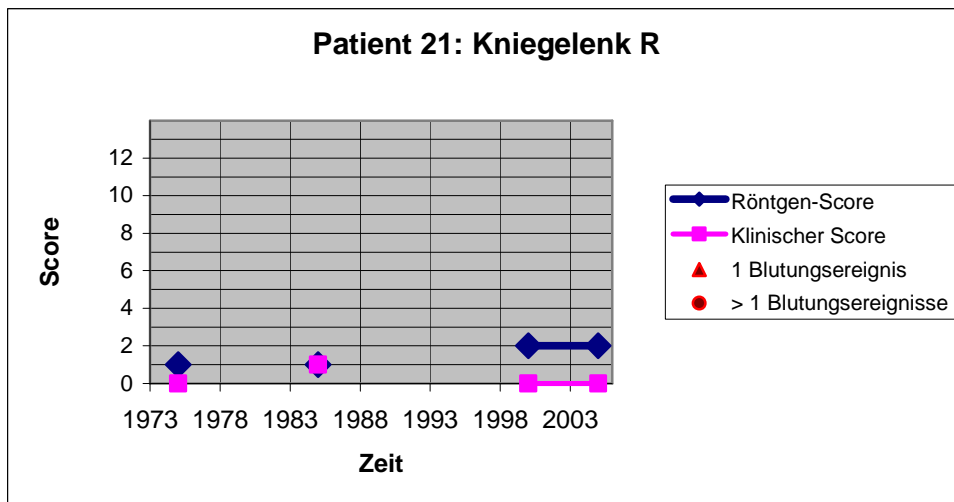
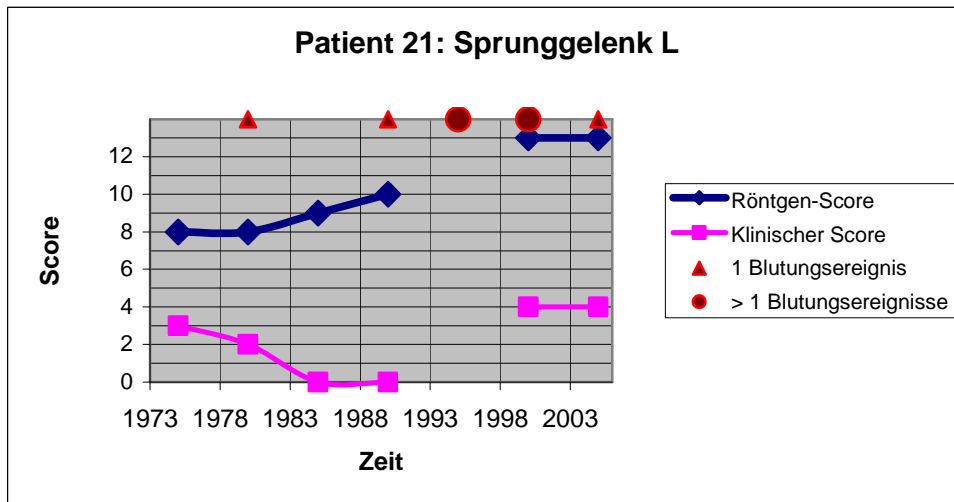


Abb. 34: Gelenk-Scores und -blutungsereignisse von Patient 21

So stellt man beispielsweise bei **Patient 4** eine geringe Verschlechterung der Sprunggelenk-Scores nach stattgefundenen Einblutungen und unter Sistieren der Dauerbehandlung (Ende der grünen Markierung) fest. Im Falle von **Patient 10** war der Zustand der Sprunggelenke aufgrund früherer Einblutungen zu Beginn der Behandlung schon so schlecht, dass eine Prophylaxe die Gelenke nicht mehr retten konnte. Bei **Patient 12** fällt der bereits erwähnte Anstieg der röntgenologischen Scores der Sprunggelenke während einer mehrjährigen Unterbrechung der Dauerbehandlung auf, der außerdem im Zusammenhang mit Gelenkblutungen auftritt. Die Scores der Kniegelenke dieses Patienten sind hingegen konstant. Das rechte Kniegelenk von **Patient 15** zeigt eine interessante Verbesserung der klinischen Gelenkfunktion bei einem gleichzeitigen (geringen) Anstieg des Röntgen-Scores aufgrund von Gelenkeinblutungen. **Patient 18** weist einen weitgehend konstanten Gelenkbefund bei langjähriger Dauerbehandlung auf. Auch bei **Patient 24** fallen die Scores trotz vorheriger Gelenkeinblutungen sehr günstig aus.

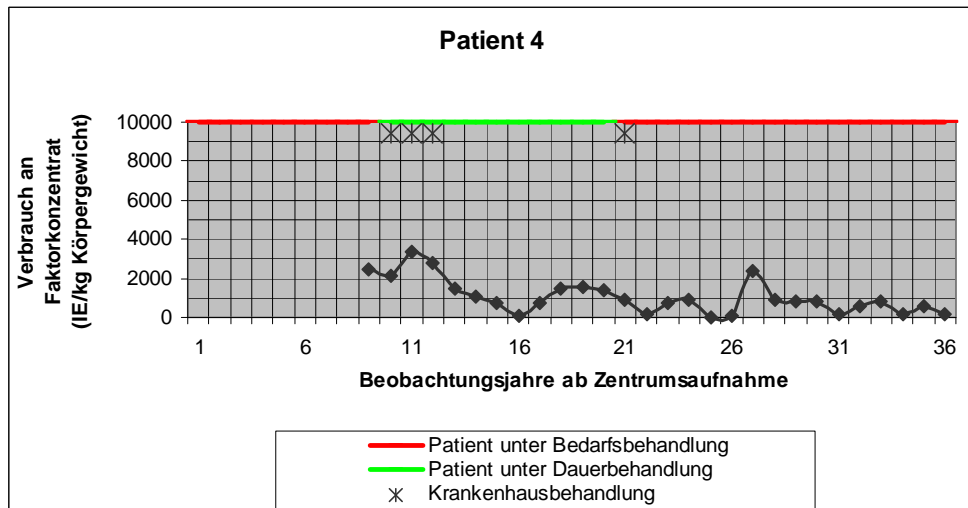
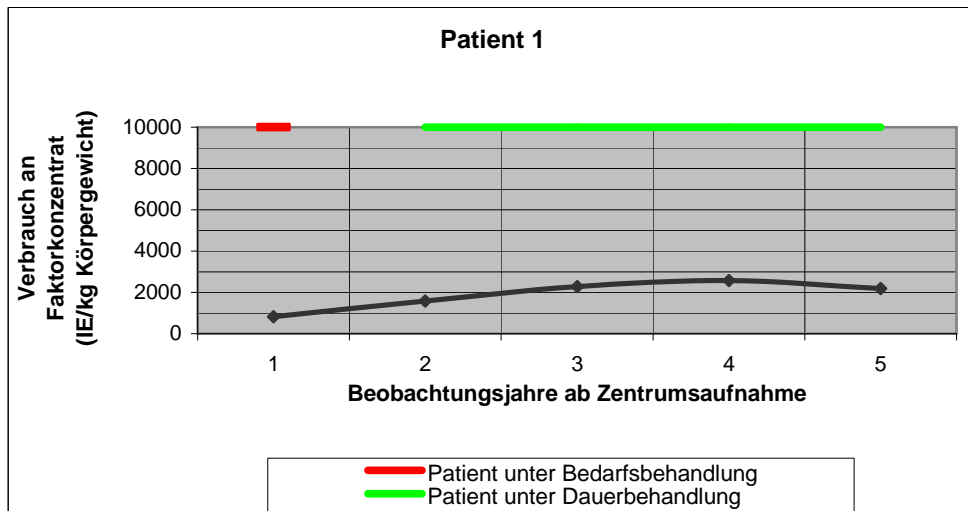
Die **Patienten 19 und 21** werden (obwohl die Empfehlung einer Prophylaxe vorliegt) lediglich bedarfsbehandelt. Es zeigen sich katastrophale Verläufe der Sprunggelenk-Scores, die, besonders im Falle von Patient 21, in Verbindung mit zahlreichen Blutungsereignissen stehen.

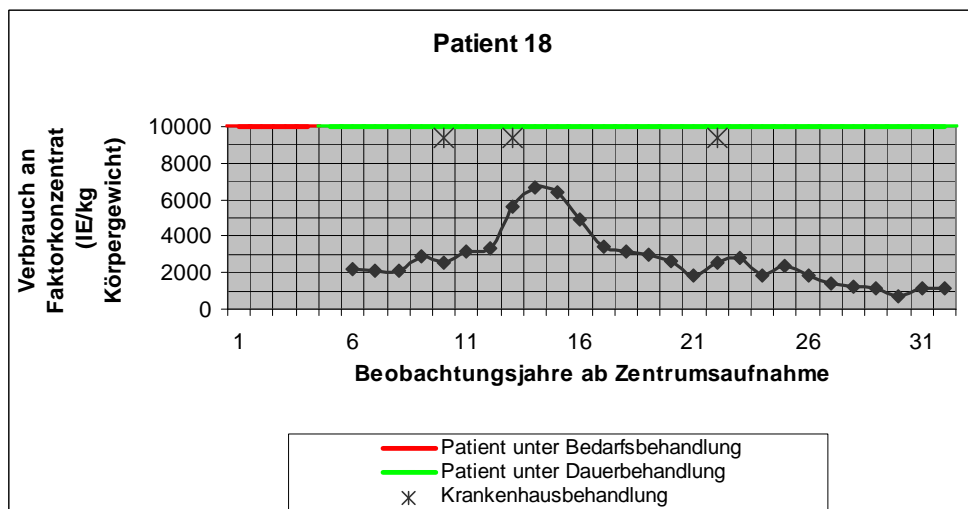
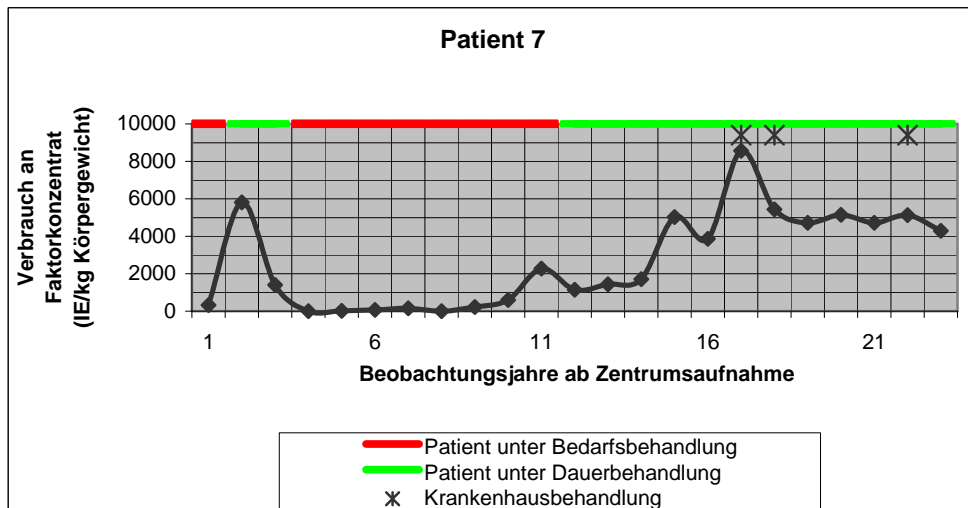
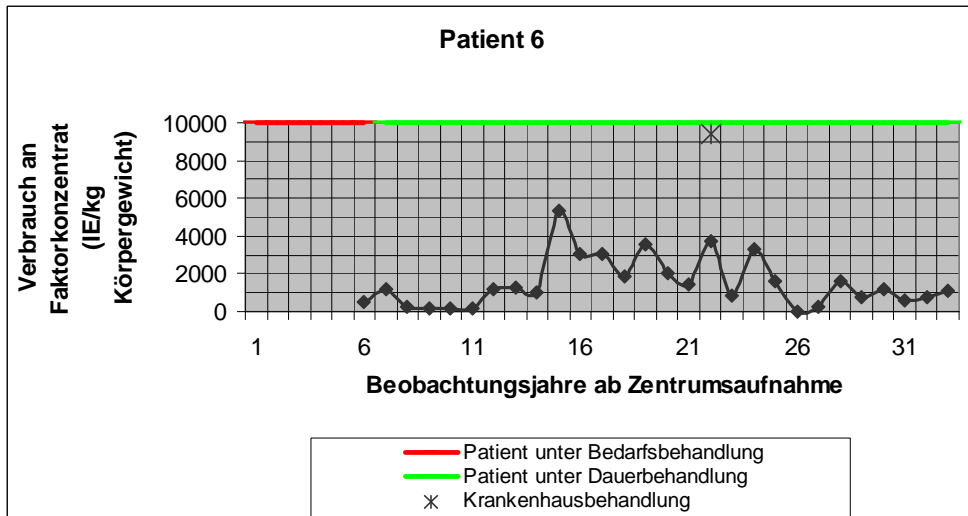
### **3.6 Dosis des Faktorkonzentrats**

Bei jedem Patienten wurde der jährliche Gesamtverbrauch an vWF-haltigem Faktor VIII-Konzentrat pro kg Körpergewicht ermittelt. Der Mittelwert stellt die durchschnittliche Dosis in IE / kg Körpergewicht des jeweiligen Patienten dar. Auf eine Woche bezogen haben die vWS - Typ 3 - Patienten im Mittel 40,63 IE / kg Körpergewicht verbraucht (Median: 27,63). Die Patienten, die eine Dauerbehandlung erhielten, verbrauchten in einer Woche durchschnittlich 59,68 IE / kg Körpergewicht (Median: 51,67), während es bei den Patienten mit Bedarfsbehandlung im Mittel 11,6 IE / kg Körpergewicht waren (Median: 12,48).

In den *Abbildungen 35 bis 37* ist der Verlauf des Verbrauchs an Faktorkonzentrat über den gesamten Behandlungszeitraum der Patienten dargestellt. Die zwei ersten Abbildungen beziehen sich auf die Patienten, die entweder kontinuierlich oder über einen bestimmten Zeitraum eine Dauerbehandlung erhielten, eingeteilt in die beiden Gruppen a) – ‚primäre‘ Prophylaxe – und b) – ‚sekundäre‘ Prophylaxe (ausführlichere Erläuterung s. Kapitel 2.2 ‚Patienteneinteilung‘). Der jeweilige Übergang von der Bedarfs- zur Dauerbehandlung ist (außer am Verbrauchsanstieg von

Faktorkonzentrat) an den rot bzw. grün markierten Linien zu erkennen. Die dritte Abbildung (37) zeigt den Verlauf der Patienten ohne Dauerbehandlung, eingeteilt in die beiden Gruppen x) – Prophylaxe zum gegebenen Zeitpunkt nicht notwendig – und y) – Prophylaxe aufgrund beschädigter Gelenke für sinnvoll erachtet. Punktuelle Verbrauchssteigerungen sind in vielen Fällen durch einen Krankenhausaufenthalt (Markierung durch einen Stern) verursacht.





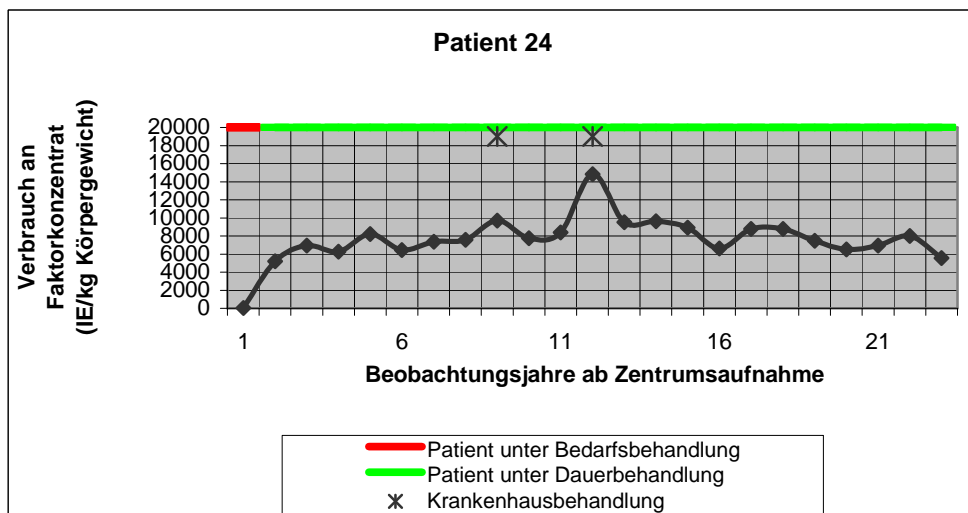
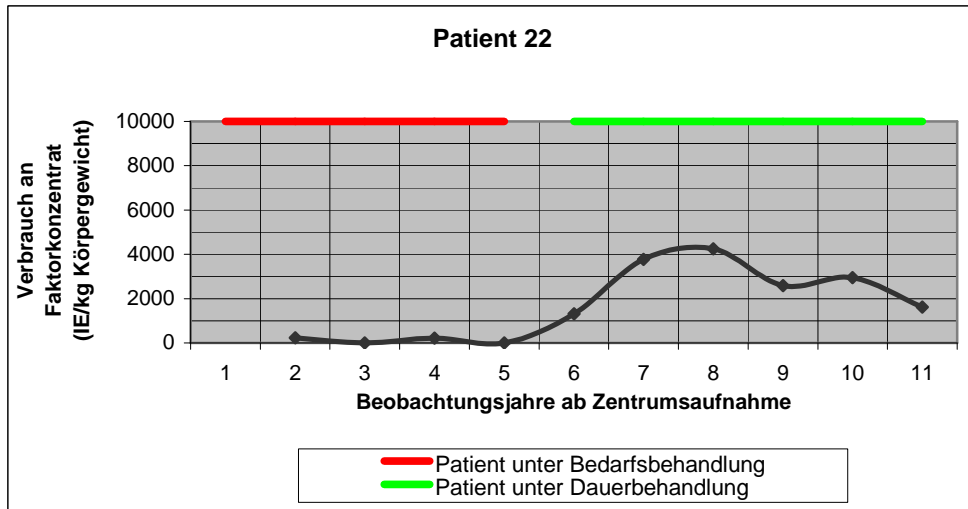
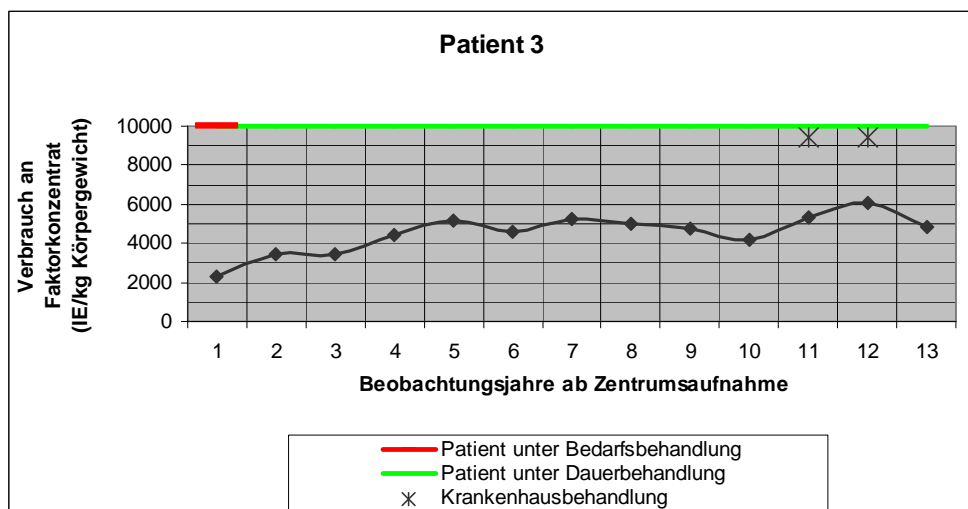
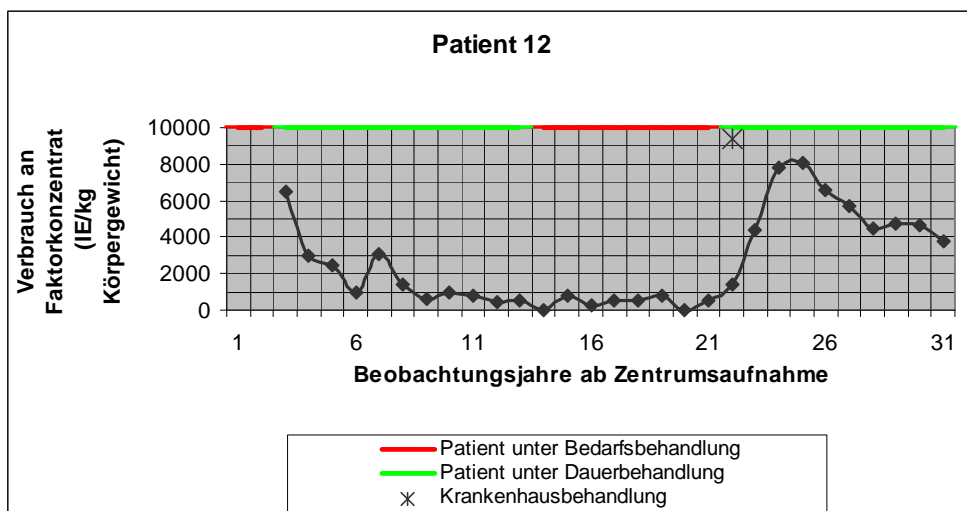
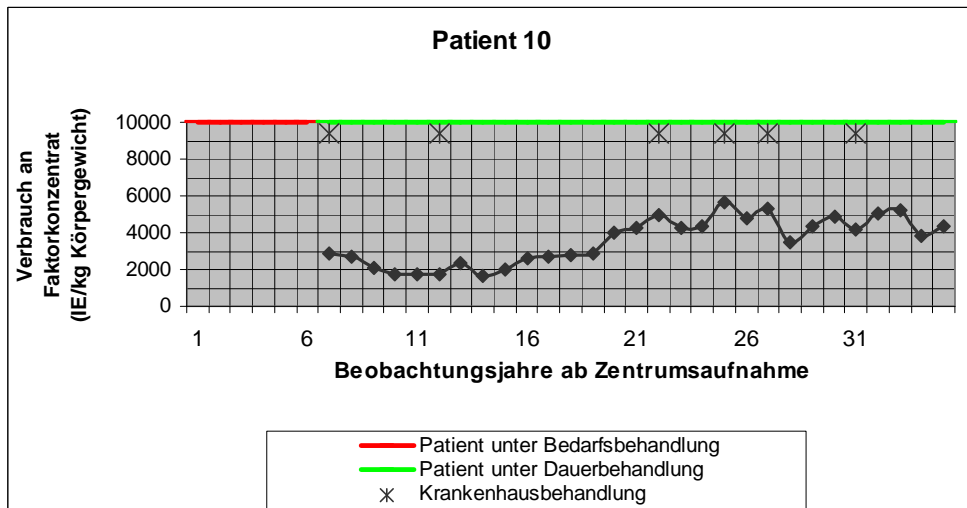
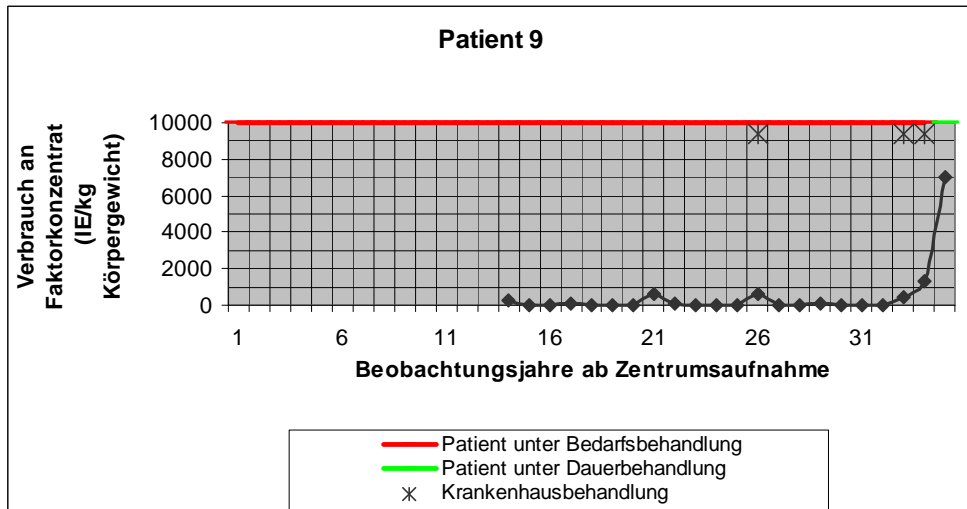
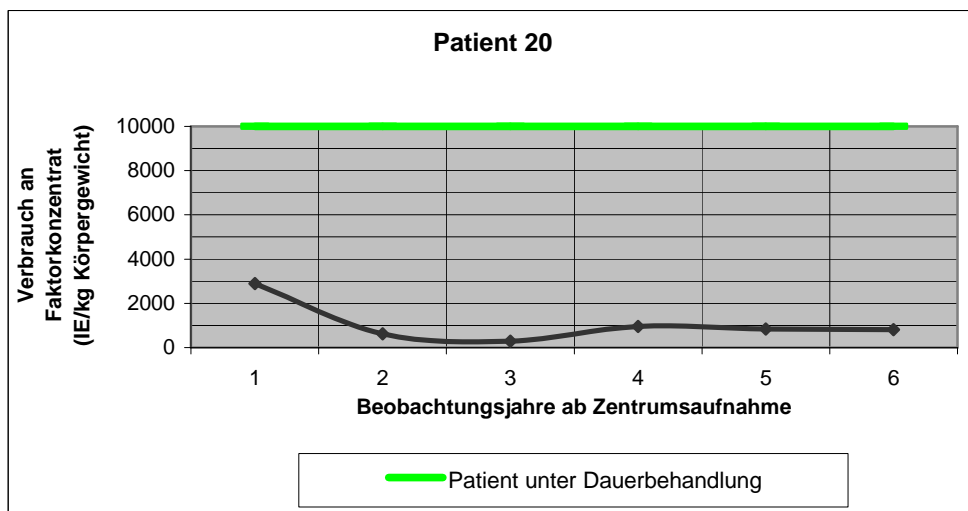
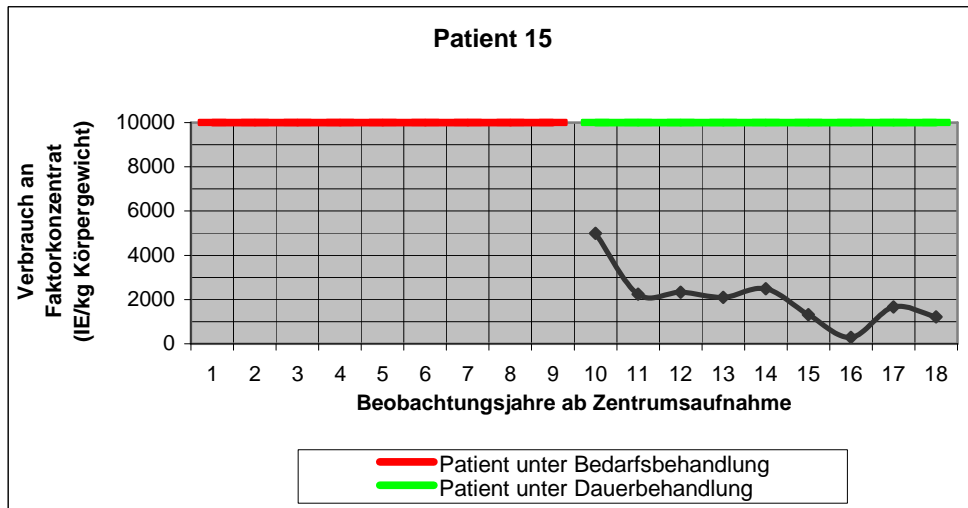
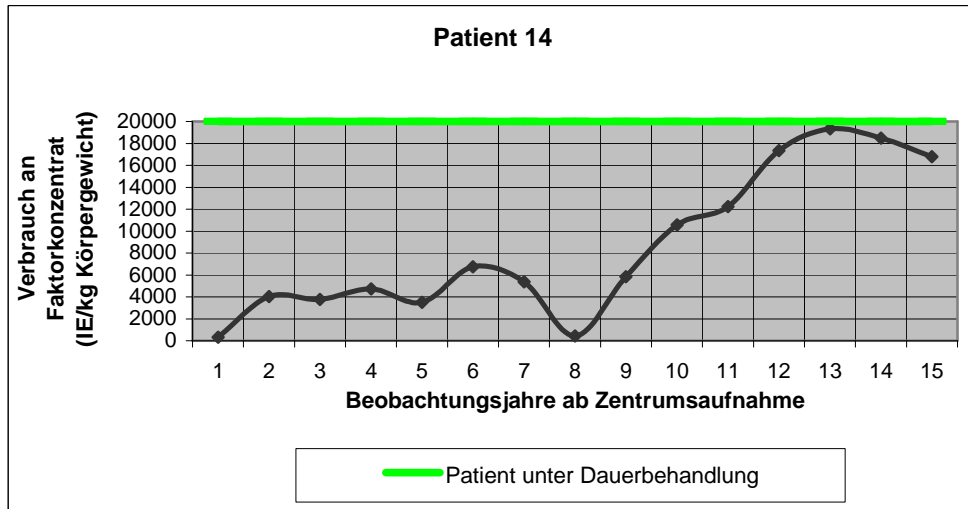


Abb. 35: Verbrauch an Faktorkonzentrat der Patienten mit Dauerbehandlung, Gruppe a)









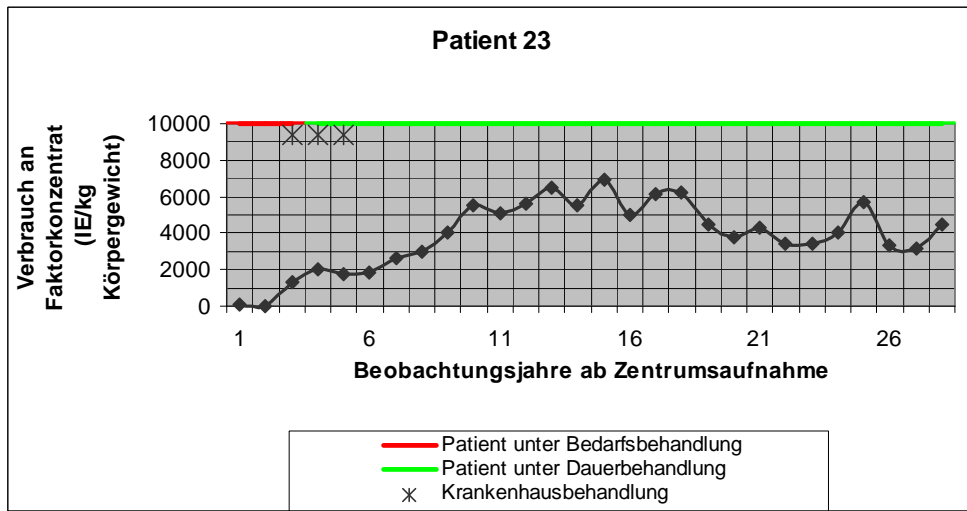
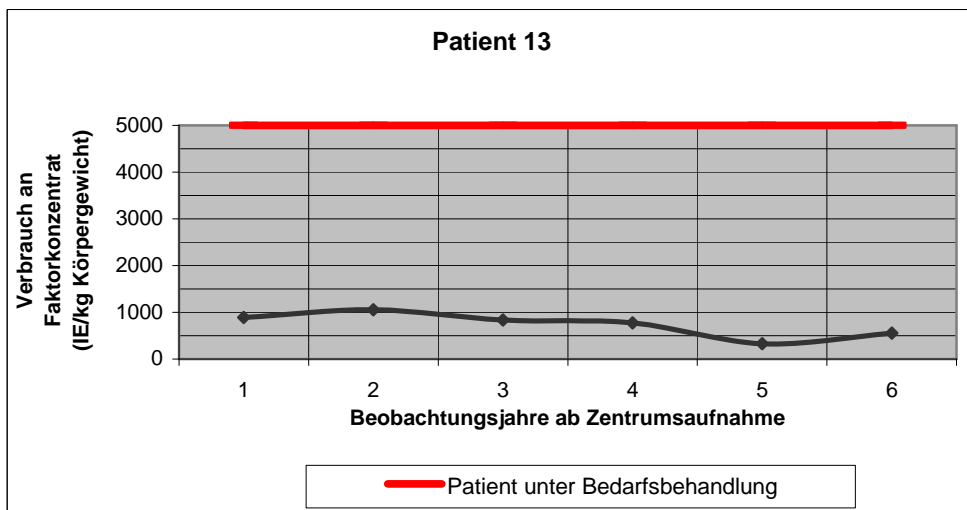
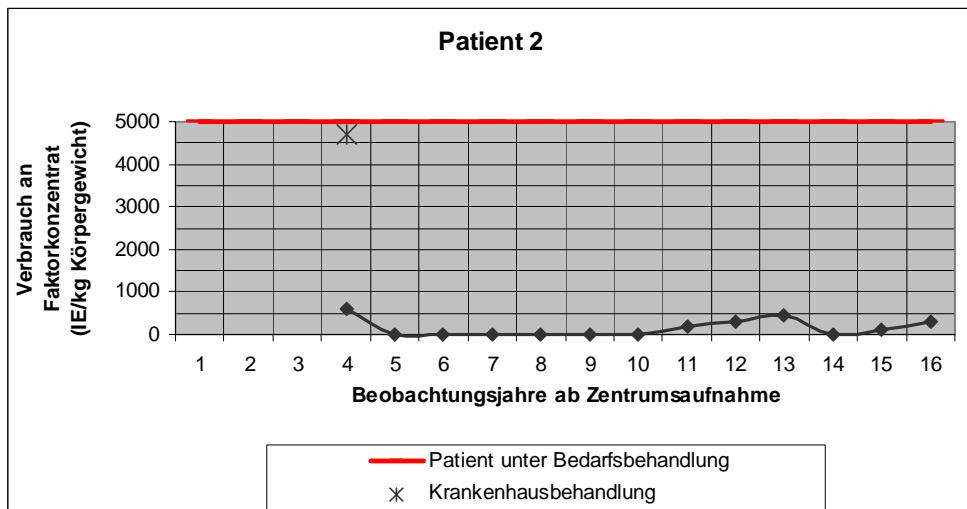
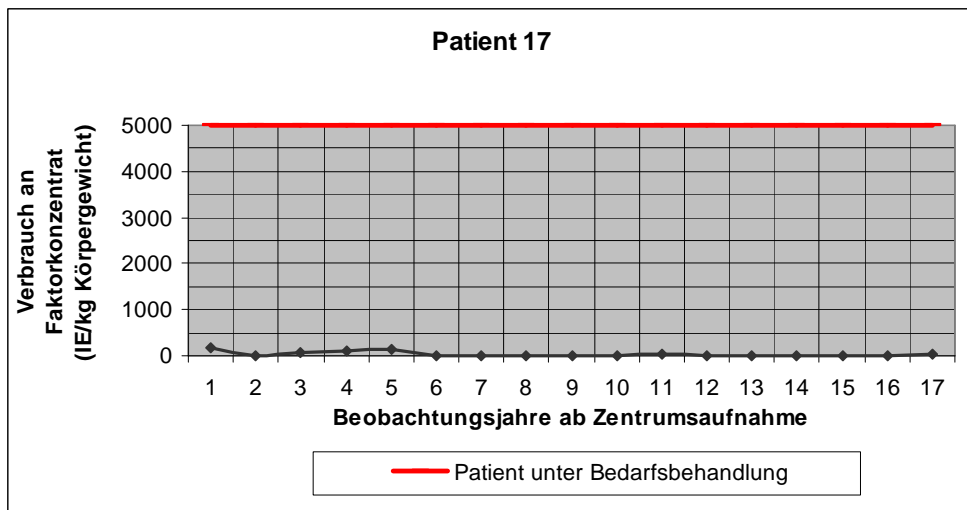
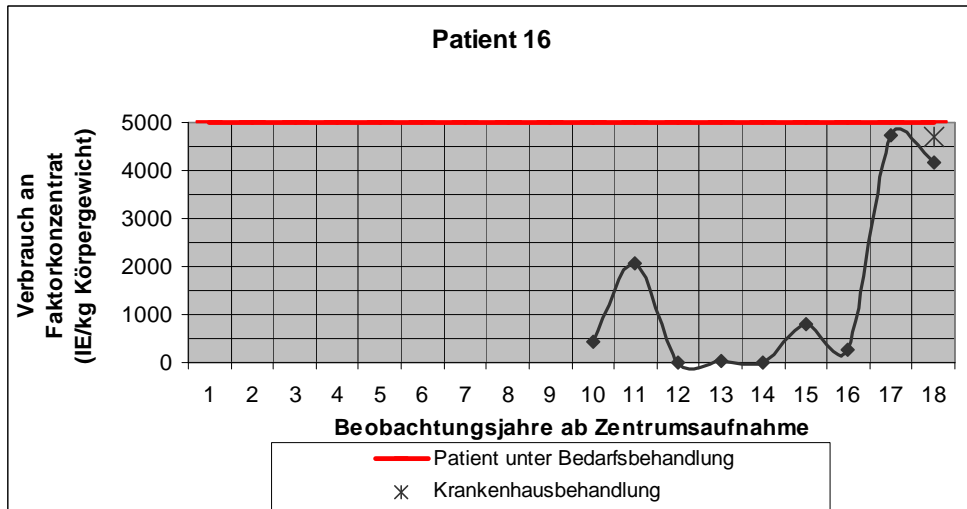


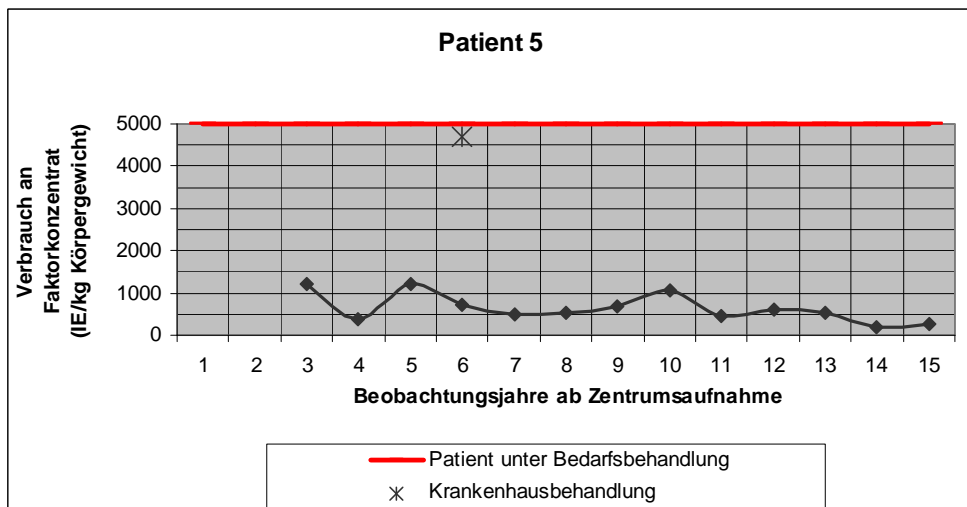
Abb. 36: Verbrauch an Faktorkonzentrat der Patienten mit Dauerbehandlung, Gruppe b)

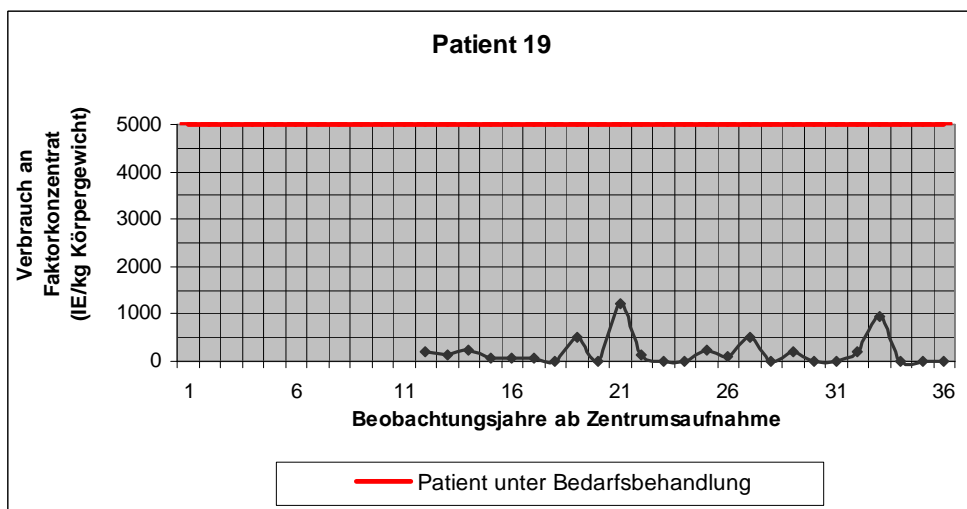
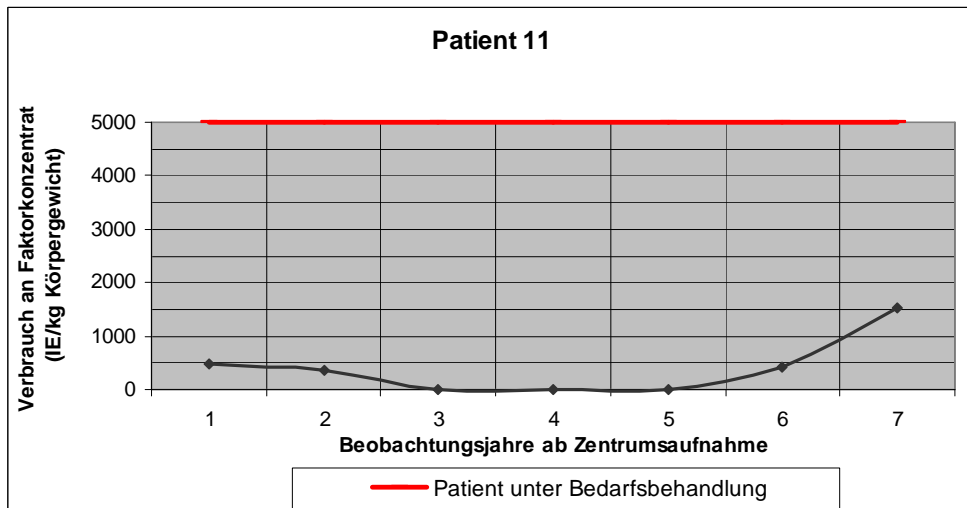
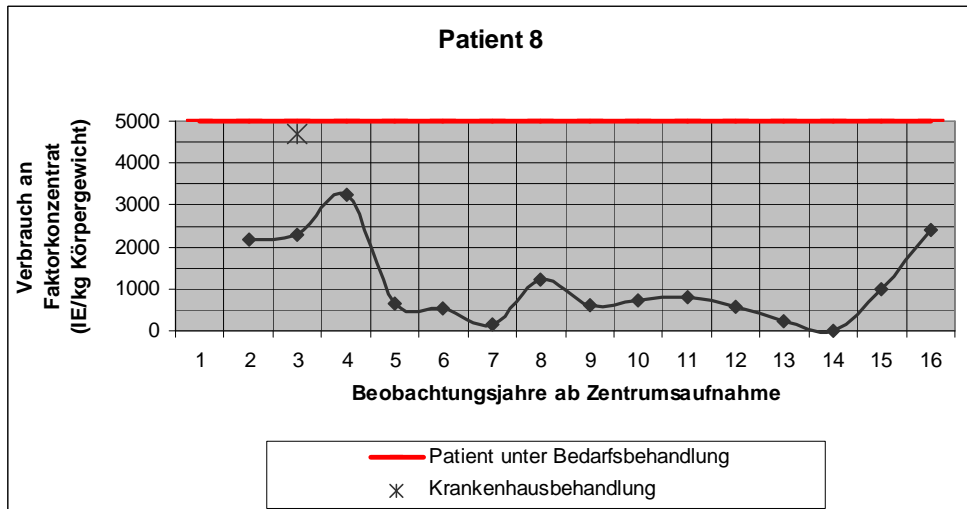
### Gruppe x):

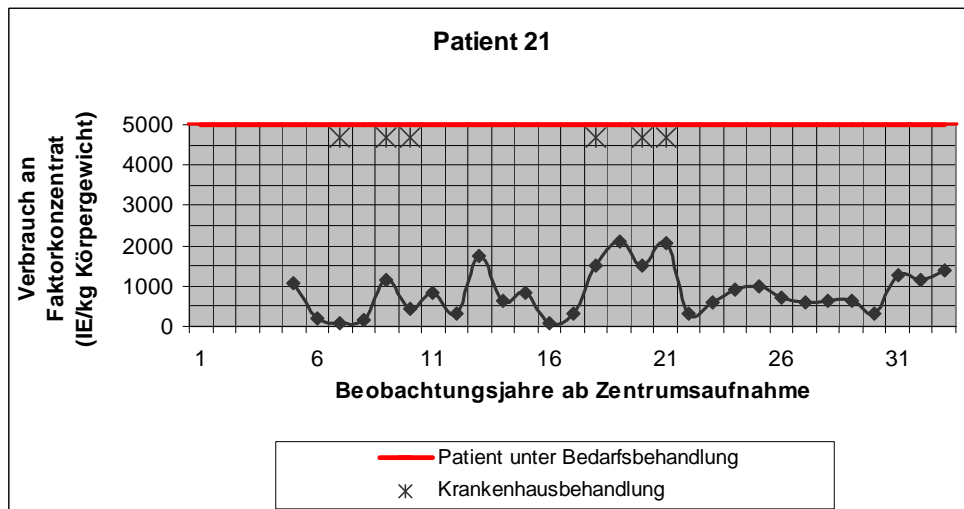




### Gruppe y):







**Abb. 37: Verbrauch an Faktorkonzentrat der Patienten ohne Dauerbehandlung**

In der Patientengruppe mit Dauerbehandlung variiert der jährliche Verbrauch an Faktorkonzentrat zwischen 735,78 und 9259,81 IE / kg Körpergewicht, wobei ein Median von 2686,83 IE / kg Körpergewicht besteht. **In Gruppe a) findet sich ein erheblich geringerer Verbrauch mit einem Median von 1760,76 IE / kg Körpergewicht / Jahr im Vergleich zu 3146,33 IE / kg Körpergewicht / Jahr in Gruppe b).** Unabhängig von den Krankenhausbehandlungen sind in manchen Fällen zusätzliche Spitzen im Verbrauch zu beobachten, für die sich meist eine plausible Erklärung findet. Um eine Übersicht über die Problematik der Patienten zu vermitteln, werden im Folgenden die Ursachen dieser Spitzen in der Reihenfolge der Abbildungen angegeben.

So ist in Gruppe a) bei **Patient(in) 4** der Verbrauchsanstieg im Beobachtungsjahr 27 durch das vermehrte Auftreten Hb-wirksamer Hypermenorrhoen sowie durch rezidivierende Gelenkblutungen (s. weiter unten) verursacht. Der Verbrauchsanstieg im Beobachtungsjahr 15 von **Patient 6** ist am ehesten durch Beschwerden im rechten Kniegelenk nach erfolgter Einblutung einige Jahre zuvor bedingt. Im Falle von **Patient(in) 7** besteht eine Verbrauchsspitze im 2. Beobachtungsjahr bei rezidivierenden Blutungen aus einer Erosio vera der Portio uteri, woraufhin eine (vorübergehende) Dauerbehandlung eingeführt wurde. **Patient 18** substituierte im Zeitraum des 13. Beobachtungsjahres täglich, weil er durch erhebliche blutungsbedingte Beschwerden im rechten Sprunggelenk auf Unterarmgehstützen angewiesen war. Beim damals 7-jährigen **Patienten 22** wurde im 7. Beobachtungsjahr die Dosis aufgrund rezidivierender Nasen- und Mundschleim-

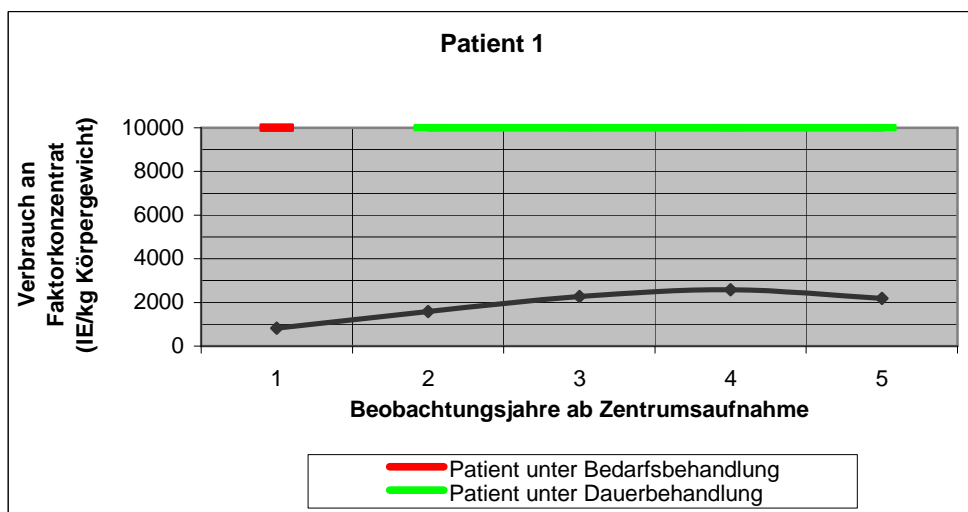
hautblutungen, sowie deutlicher Hämatome erhöht, um ein normales Aufwachsen zu ermöglichen.

In Gruppe b) bestimmt das Auftreten rezidivierender Magenblutungen bei **Patient 9** die Notwendigkeit einer Dauerbehandlung im Beobachtungsjahr 35. Bei **Patient 12** wird im Beobachtungsjahr 3 mit einer Prophylaxe begonnen, weil beide Sprunggelenke durch frühere Einblutungen arthropathisch beschädigt sind und einen Belastungsschmerz nach 2 km Gehstrecke hervorrufen. Die Prophylaxe wird im weiteren Verlauf aufgegeben, jedoch später bei erneuten Anlauf- und Überlastungsschmerzen in den Sprunggelenken, als Folge rezidivierender Einblutungen, wieder aufgenommen. Der starke Verbrauchsanstieg bei **Patient 14** ab dem 10. Beobachtungsjahr ist als Ausnahme zu bewerten, weil bei diesem Patienten erhebliche Schleimhautprobleme als Folge persistierender Nasen- und Mundschleimhautblutungen bestehen, die diese hohe Dosierung erfordern. Der im 10. Beobachtungsjahr 11-jährige **Patient 15** erhält eine Dauerbehandlung aufgrund einer rechtsseitigen Kniegelenkblutung sowie aufgrund von Sprunggelenksbeschwerden (nach länger bestehender Schwellung in früherer Kindheit), um eine stabile Entwicklung des Bewegungsapparates zu gewährleisten. **Patient 20** erhält gleich zu Behandlungsbeginn eine Prophylaxe nach einer Blutung in das rechte Sprunggelenk bei bereits bestehenden Gelenkschäden aufgrund einer Blutungsserie in der Kindheit. Schließlich erfolgt im Beobachtungsjahr 25 von **Patient 23** eine Dosiserhöhung wegen einer deutlichen Behinderung der gesamten linken unteren Extremität durch die blutungsbedingte Arthropathie des Sprunggelenkes.

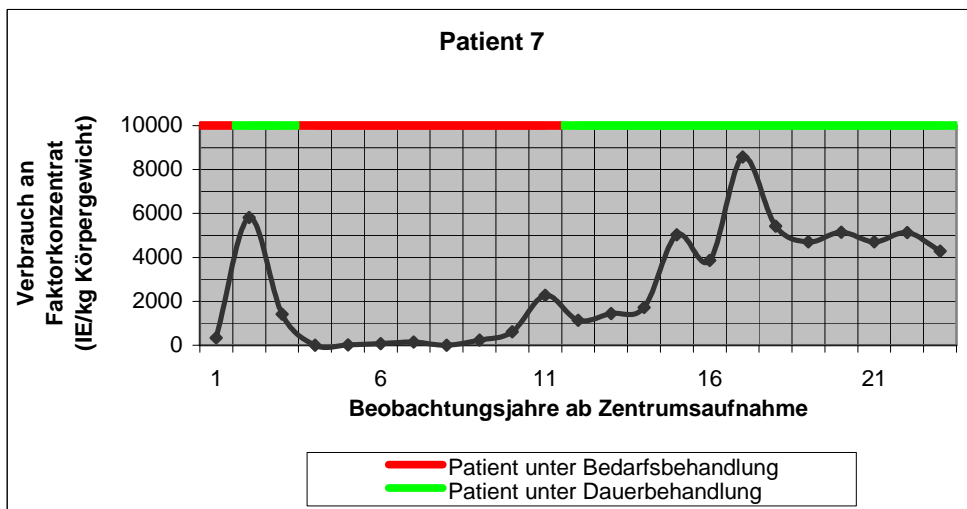
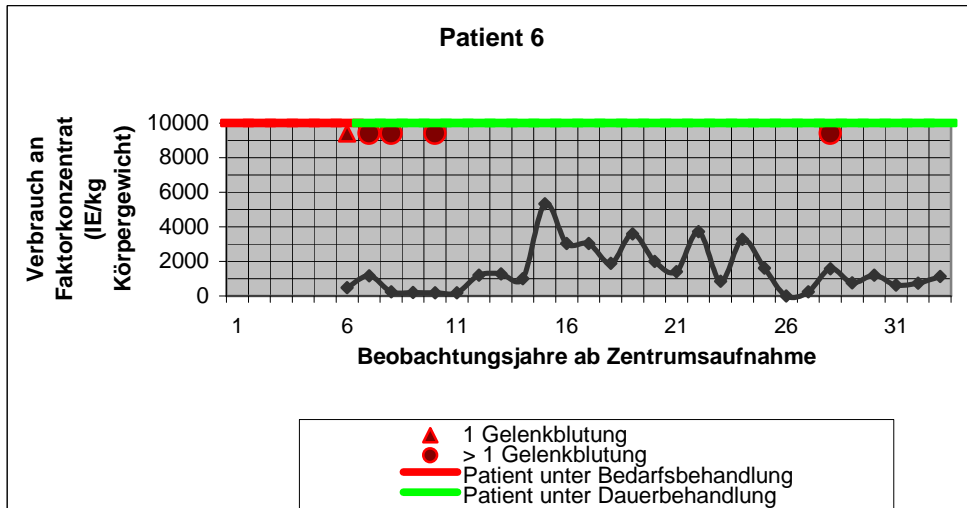
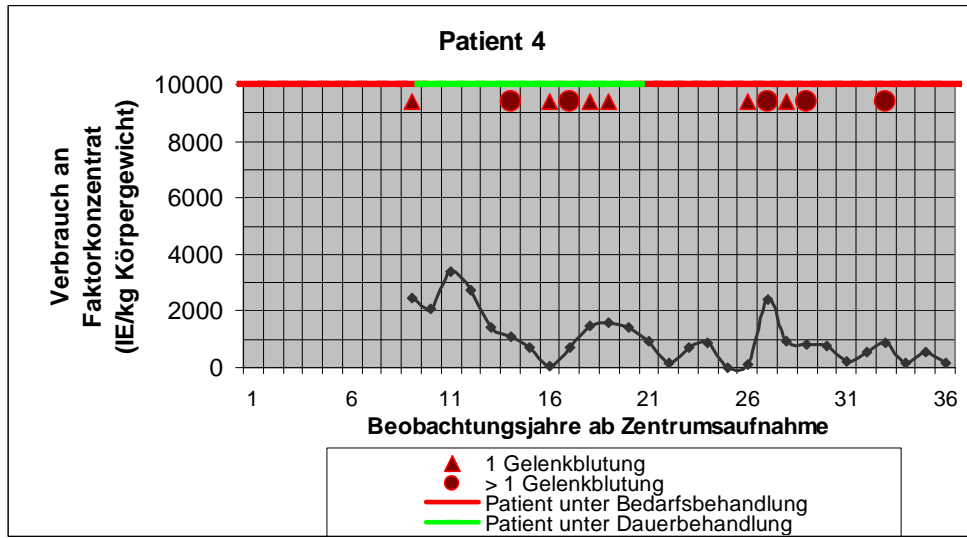
In der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung liegt der jährliche Verbrauch an Faktorkonzentrat zwischen 31,72 und 1394,37 IE / kg Körpergewicht. Der Median beträgt 649,11 IE / kg Körpergewicht. Die Patienten der Gruppe y), bei denen die Einführung einer Prophylaxe unter Umständen nötig ist, verbrauchten mehr Faktorkonzentrat (Median: 649,11 IE / kg Körpergewicht) als die Patienten der Gruppe x) (Median: 407,48 IE / kg Körpergewicht), die gut ohne Prophylaxe auskommen. Auch in dieser Gruppe kann man einige nicht auf den Krankenhausaufenthalt zurückzuführende Verbrauchsspitzen erkennen, die im Folgenden beschrieben werden: Ab dem Beobachtungsjahr 17 treten beim fast 20-jährigen **Patienten 16** rezidivierende Blutungen ins linke Kniegelenk auf. Daraufhin entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Spitzfußstellung durch Schonhaltung, weswegen im darauffolgenden Jahr eine Narkosemobilisierung des Knie- und Sprunggelenkes erfolgt. Im Falle von **Patient(in) 8** wird die Dosis im Beobachtungsjahr 4 kurzfristig wegen rezidivierender Nasen- und Mundschleimhautblutungen sowie Beschwerden im

rechten Ellbogengelenk bei Zustand nach mehreren Einblutungen erhöht. Nach langjähriger Dosisreduktion erfolgt im Beobachtungsjahr 16 ein Wiederanstieg des Verbrauchs bei der schwangeren Patientin, bei der immer wieder Nasen- und Mundschleimhautblutungen auftreten und bei der inzwischen eine deutliche Einschränkung im rechten Ellbogengelenk besteht. Bei **Patient 11** ist ein steigender Konzentratverbrauch im 7. Beobachtungsjahr zu erkennen, der auf Gelenkbeschwerden nach mehrmaligen Einblutungen in das linke Sprung- und in das rechte Schultergelenk zurückzuführen ist. Der Konzentratverbrauch von **Patient 21** ist durch einen besonders unregelmäßigen Verlauf gekennzeichnet, dessen Höchstwerte meist durch Gelenkblutungen, vorwiegend in die Sprunggelenke, aber auch in Zehen-, Finger-, Schulter- Ellbogen- und Handgelenke, bedingt sind.

Um den jeweiligen Einfluss der Behandlungsdosis auf das Auftreten von Gelenkblutungen (und umgekehrt) zu verdeutlichen, zeigen die *Abbildungen 38 bis 40* den Verbrauch an Faktor-konzentrat in Zusammenhang mit stattgefundenen Gelenkblutungsereignissen.







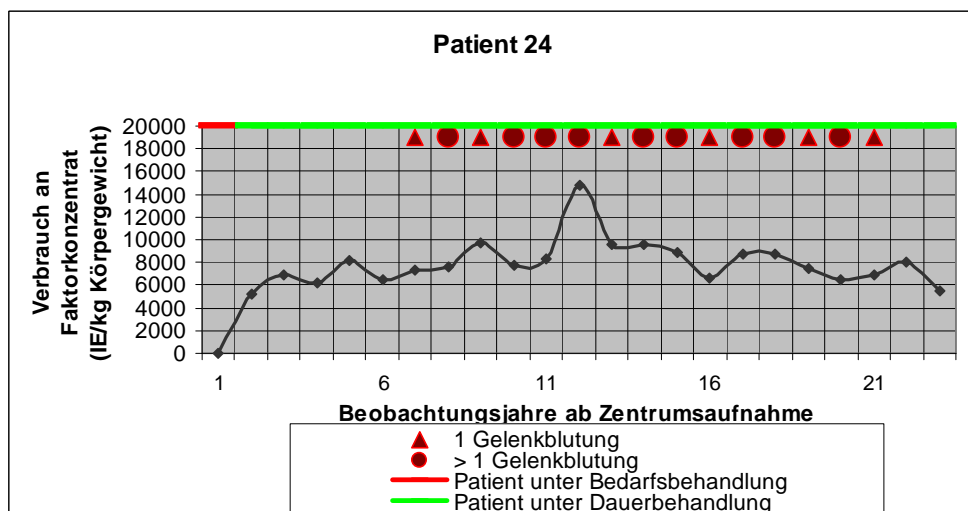
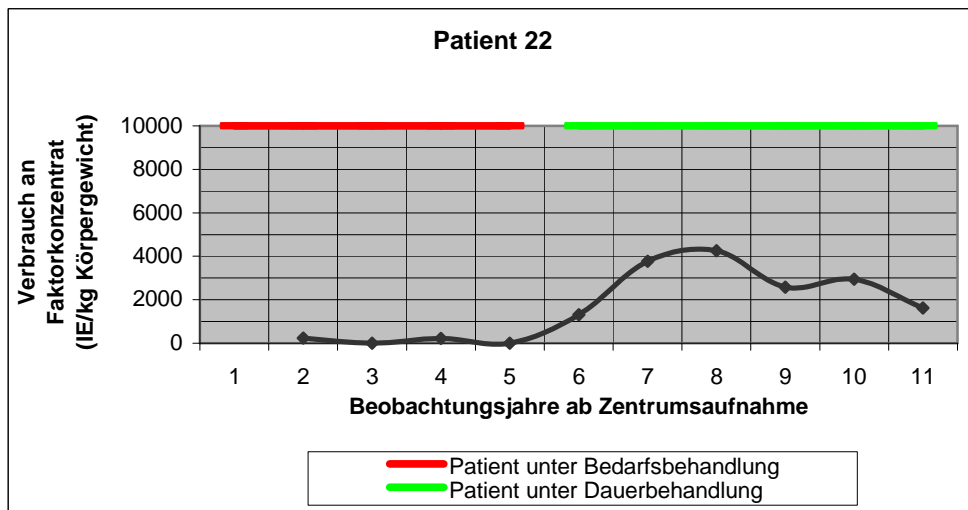
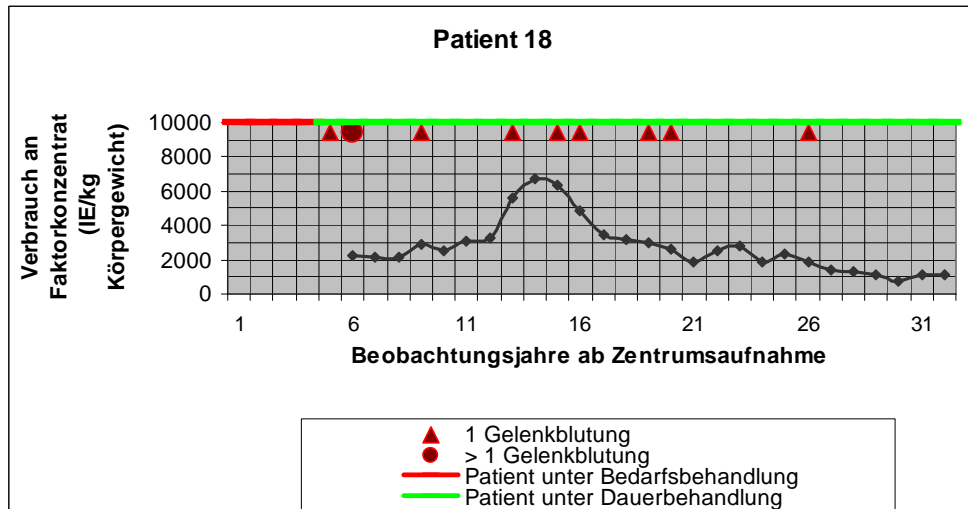
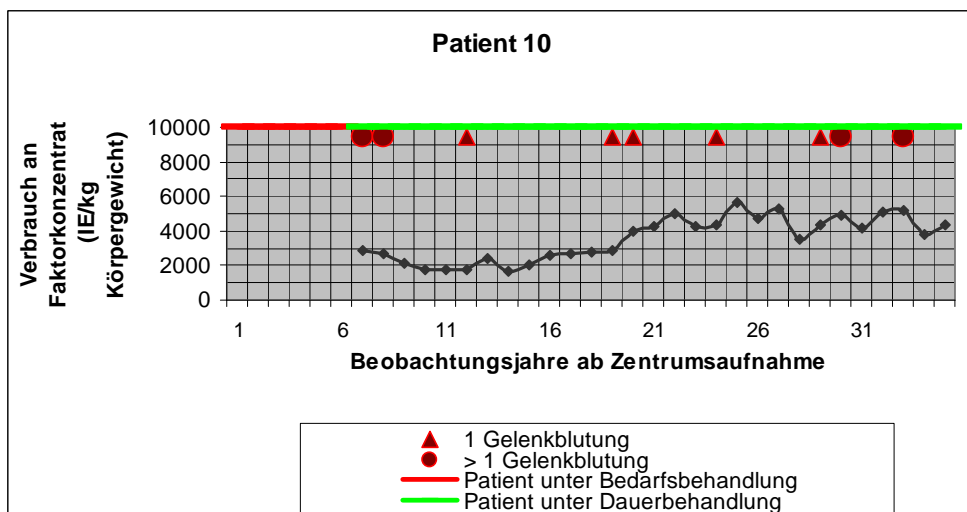
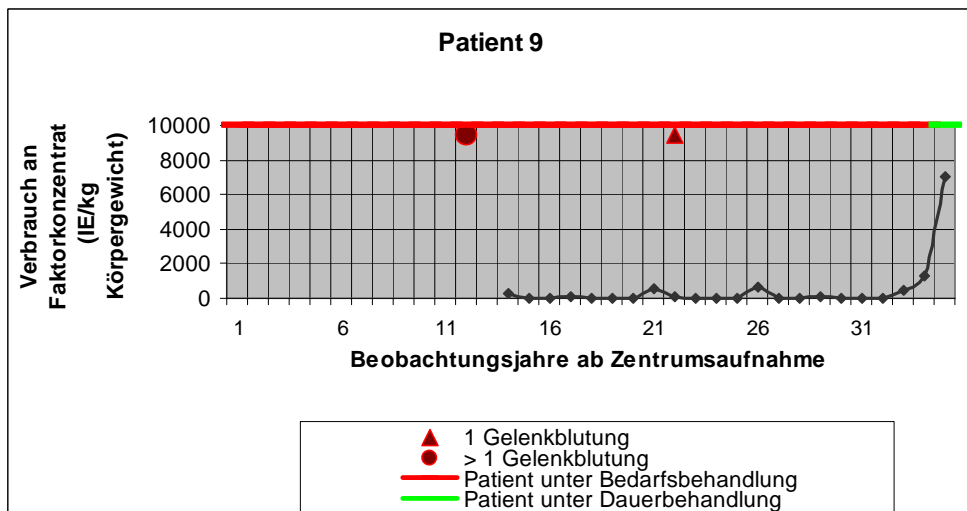
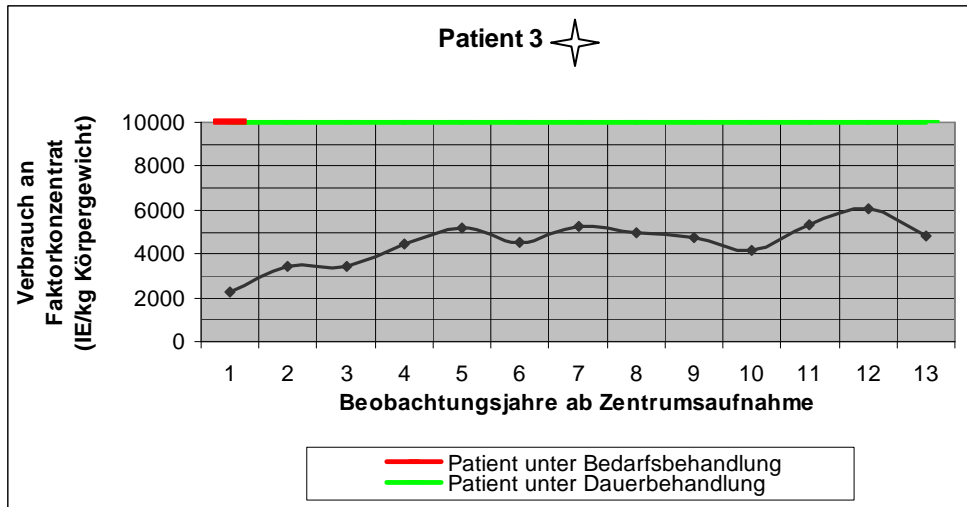
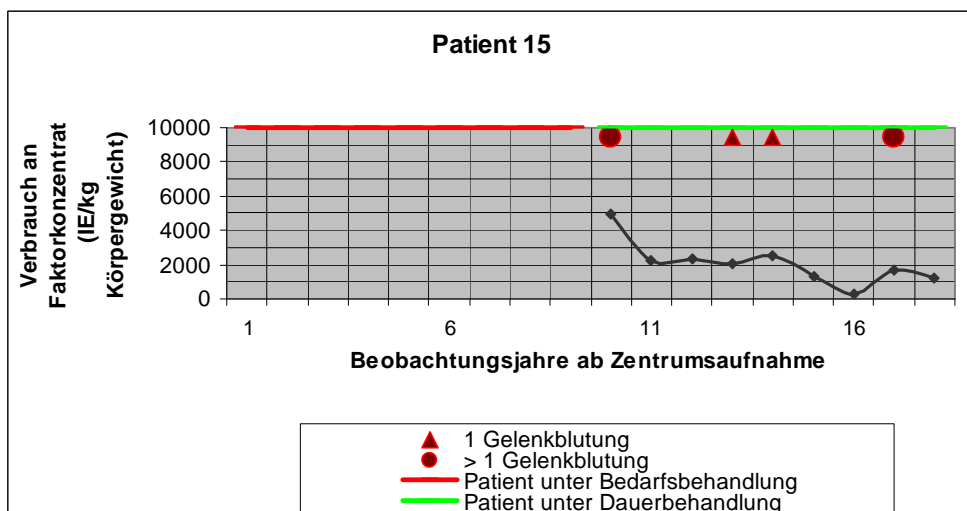
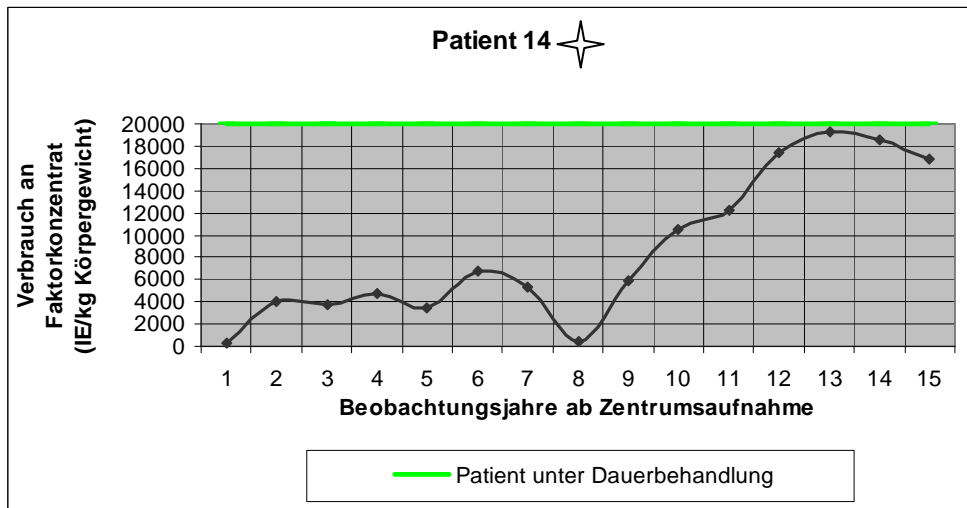
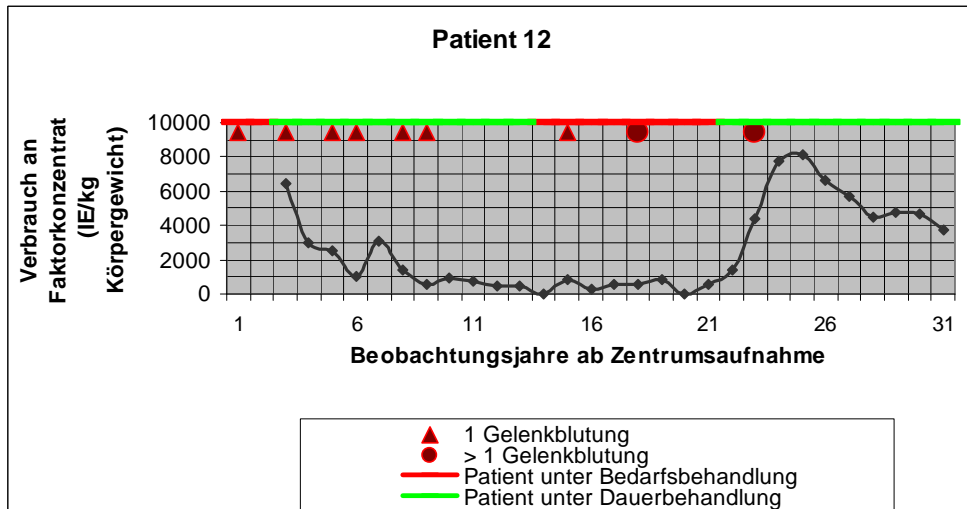
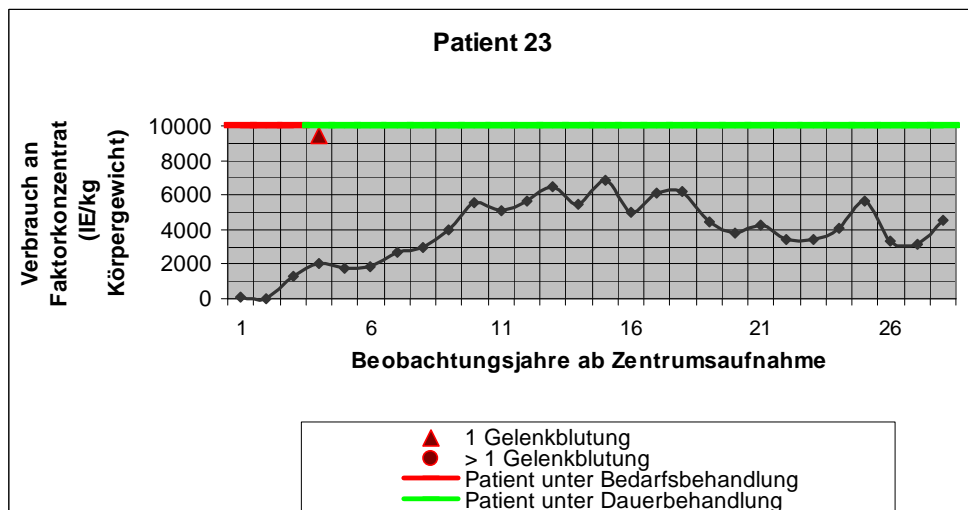
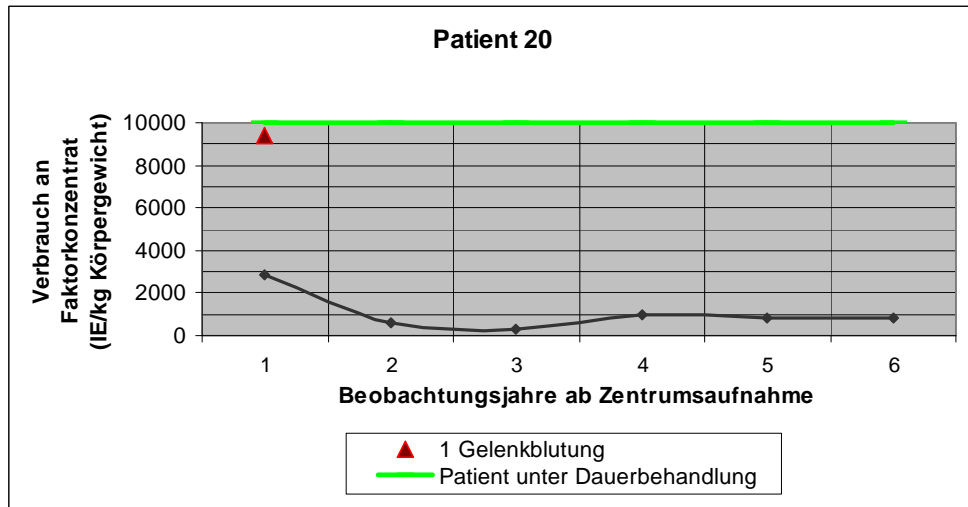


Abb. 38: Verbrauch an Faktorkonzentrat und Gelenkblutungsereignisse der Patienten mit Dauerbehandlung, Gruppe a)



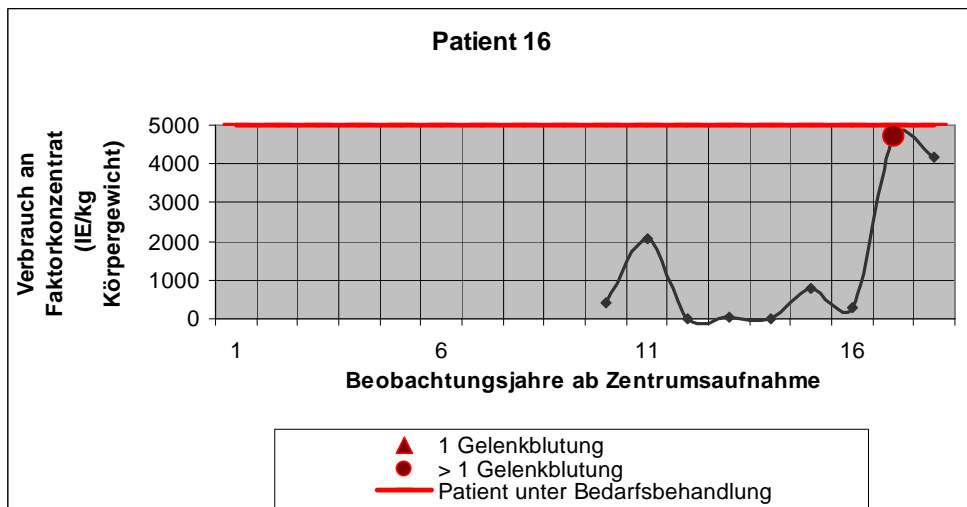
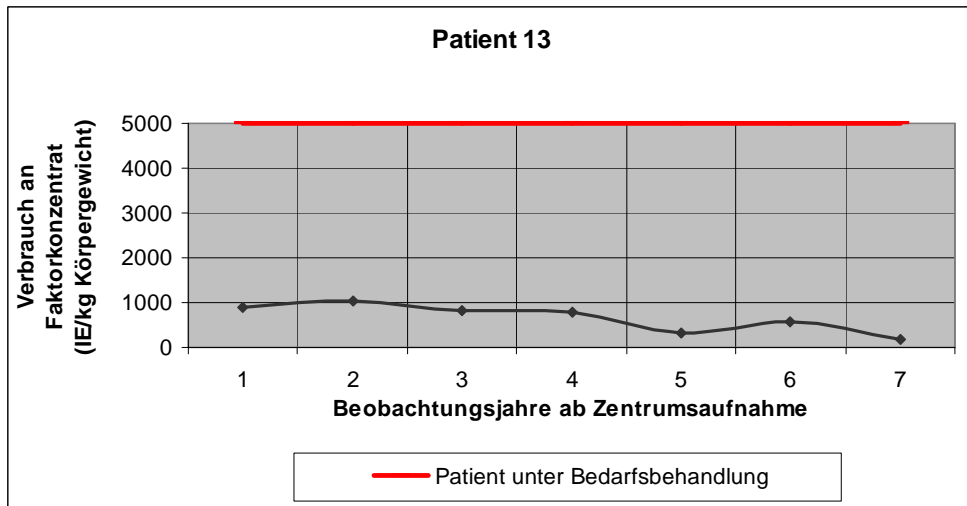
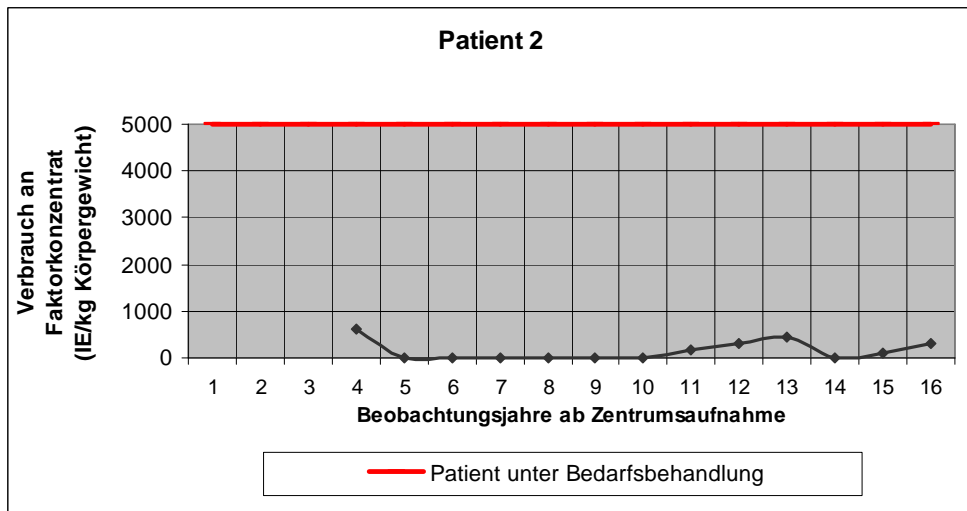


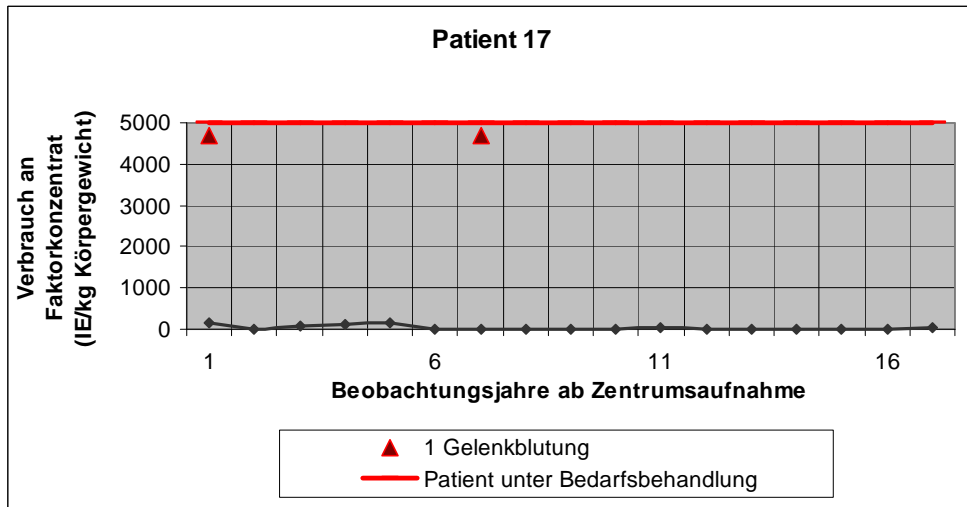


Gelenkblutungen ausschliesslich vor Zentrumsaufnahme

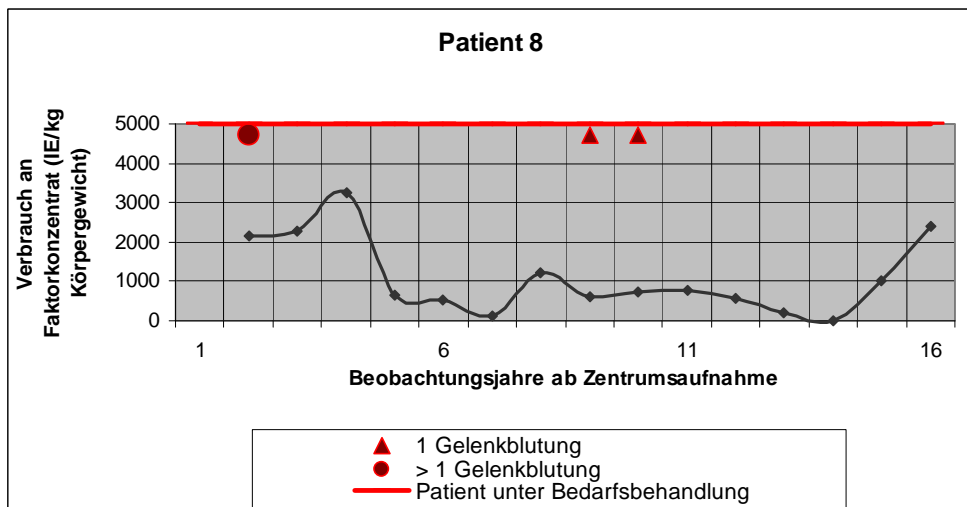
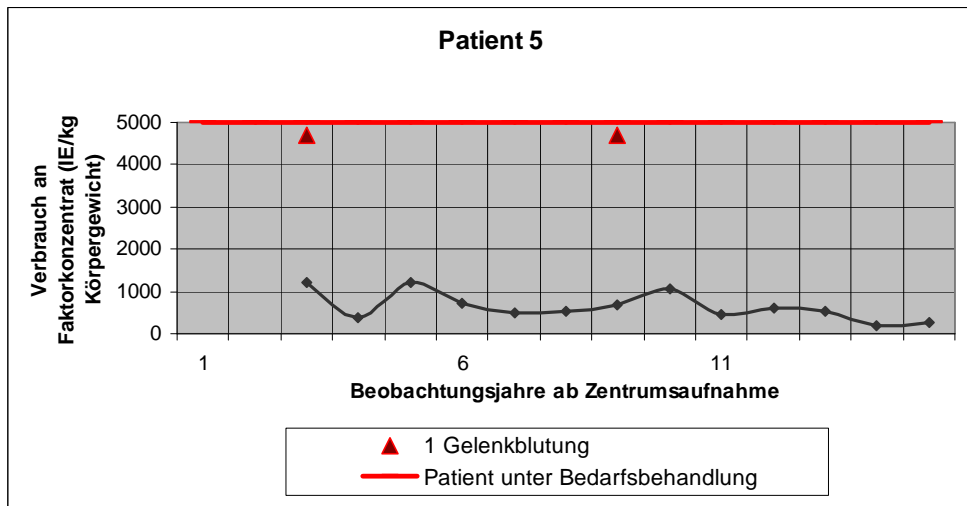
**Abb. 39:** Verbrauch an Faktorkonzentrat und Gelenkblutungsereignisse der Patienten mit Dauerbehandlung, Gruppe b)

**Gruppe x):**





### Gruppe y):



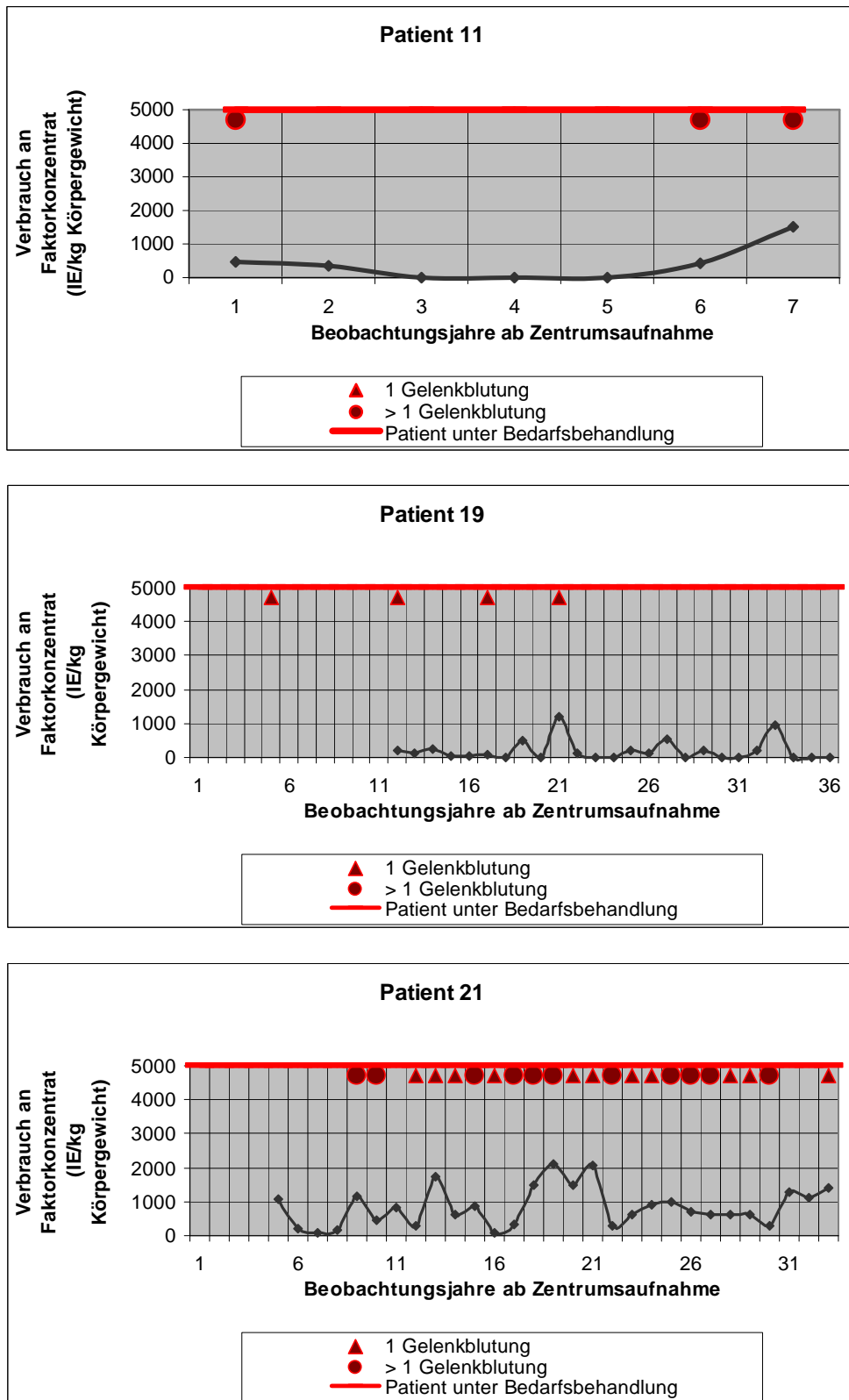


Abb. 40: Verbrauch an Faktorkonzentrat und Gelenkblutungsereignisse der Patienten ohne Dauerbehandlung



Man sieht, dass es einerseits Patienten gibt, bei denen trotz konsequent durchgeführter Dauerbehandlung regelmäßig Gelenkblutungen stattgefunden haben (Patienten 10, 18 und 24). Erwähnenswert ist hier noch einmal, dass **die Gelenke der Patienten 18 und 24, selbst nach diesen zahlreichen Einblutungen, lediglich initiale Schäden (Pettersson-Score 1-2) aufweisen**. Andererseits kamen bei den Patienten 6, 12, 20 und 23 nach Einführung einer Dauerbehandlung oder nach Dosiserhöhung kaum mehr Gelenkblutungen vor.

Im Falle von **Patient 4** kann man einige Gelenkblutungsereignisse unter (relativ niedrig dosierter) Dauerbehandlung beobachten. Im weiteren Verlauf wird die Prophylaxe zugunsten einer Bedarfsbehandlung aufgegeben, wobei der Patient immer wieder auf vorübergehende (Kurzzeit-) Dauerbehandlungen angewiesen ist, u. a. aufgrund von Gelenkeinblutungen insbesondere im Beobachtungsjahr 27, wie oben dargestellt. Bei den **Patienten 15 und 20** wurde der Verbrauchsanstieg in Verbindung mit Gelenkblutungen bereits beschrieben (s. weiter oben). Die Wiedereinführung der Dauerbehandlung von **Patient 12** ab dem 22. Beobachtungsjahr ist ebenfalls in Zusammenhang mit Gelenkblutungen und deren Folgeschäden zu bringen.

Unter den Patienten ohne Dauerbehandlung ist bei **Patient 16**, wie oben erläutert, ein erheblicher Verbrauchsanstieg bei mehreren Gelenkblutungsereignissen zu erkennen. Den Zusammenhang zwischen Gelenkblutungen und einer Dosissteigerung kann man ebenfalls anhand des Krankheitsverlaufs von **Patient 11** erfassen. Schließlich treten im Falle von **Patient 21** besonders viele Gelenkblutungen bei gleichzeitig sehr variablem Verbrauch an Faktorkonzentrat auf, weswegen eine Dauerbehandlung bei diesem Patienten unbedingt zu empfehlen wäre.

Zusammenfassend sind als häufige Ursachen einer Dosiserhöhung von Faktorkonzentrat bei den vWS - Typ 3 - Patienten, unabhängig von Krankenhausbehandlungen, in erster Linie Gelenkblutungen und blutungsbedingte Bewegungseinschränkungen zu nennen. Vereinzelt erfordern auch rezidivierende Nasen- und Mundschleimhautblutungen, Menorrhagien und gynäkologische Blutungen sowie Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt eine zumindest vorübergehende Erhöhung der Faktorkonzentratdosis.

### **3.7 Lebensqualität der Patienten**

Zur Beurteilung der Lebensqualität der Patienten mit Dauerbehandlung, die auf regelmäßiges Spritzen des Faktorkonzentrates angewiesen sind, haben wir den Inhalt der 13 beantworteten (von

15 ausgehändigten) Fragebögen dieser Patientengruppe herangezogen (s. *Anlage I*). Hierbei bewerten wir als „häufige Aussage“ eine Antwortmöglichkeit, die von mehr als der Hälfte der Patienten, also mindestens 7 von 13 (oder von mehr als der Hälfte der in der jeweiligen Kategorie betroffenen Personen) angekreuzt wurde. Da wir von den Patienten mit Bedarfstherapie lediglich 3 beantwortete Fragebögen erhielten (einer der 9 Patienten, der nicht mehr im Hämophilie-Zentrum betreut wird, konnte nicht erreicht werden), vernachlässigen wir die Auswertung bei dieser Patientengruppe aufgrund einer zu geringer Aussagekräftigkeit.

Alle häufigen Aussagen der Patienten mit Dauerbehandlung werden im Folgenden aufgeführt:

- In der Kategorie „Körperliche Gesundheit“ geben die meisten Patienten an, dass in den vergangenen 4 Wochen Bewegung nie schmerzhaft für sie war und dass sie nie mehr Zeit brauchten, um sich fertig zu machen.
- In der Kategorie „Gefühle“ verneint die Mehrzahl der Patienten in letzter Zeit wegen ihrer Blutungsneigung verärgert gewesen zu sein.
- Die Mehrzahl der 8 sportlich begeisterten Patienten musste in letzter Zeit auf Angriffssportarten wie Fußball verzichten.
- Die Mehrzahl der 9 betroffenen Patienten konnte in den vergangenen 4 Wochen trotz ihrer Blutungsneigung immer regelmäßig zur Arbeit / in die Schule gehen und wie andere gesunde Kollegen arbeiten / studieren. Ihre alltäglichen Aufgaben im Beruf / in der Schule waren durch die Blutungsneigung nie gefährdet, und sie hatten nie Konzentrationsschwierigkeiten aufgrund von Schmerzen.
- Die meisten Patienten bemühen sich immer frühzeitig Blutungen zu erkennen und sind der Meinung, dass sie Blutungen immer gut einschätzen und kontrollieren können.
- Was den Behandlungsaufwand betrifft, fühlten sich die meisten Patienten in den vergangenen 4 Wochen immer abhängig vom Faktorkonzentrat, jedoch nie von den Ärzten. Sie hatten nie Probleme mit der Form der Einnahme des Gerinnungsfaktors und der Zeitaufwand für die Injektionen störte sie nie. Mit der Behandlung im Hämophilie-Zentrum waren sie immer zufrieden.
- Über ihre Zukunft befragt, hatten 10 von 13 Patienten in letzter Zeit nie Angst, dass sie einen Rollstuhl benötigen könnten.
- Unter den in der Kategorie „Familienplanung“ (jeweils nur zwischen 4 und 6) betroffenen Patienten besteht nie Angst vor der Gründung oder Aufrechterhaltung einer Familie.

- Die 9 in der Kategorie „Beziehungen oder Partnerschaft“ betroffenen Patienten empfinden die Blutungsneigung weder als Hindernis für den Beginn einer Beziehung noch als Grund für Unsicherheit in der Partnerschaft.
- Über die Veränderungen seit Behandlungsbeginn befragt, trifft es für die Mehrzahl der Patienten voll zu, dass sie durch die Behandlung weniger oft und weniger stark bluten. Die meisten in der jeweiligen Kategorie betroffenen Patienten haben weniger häufiges und weniger starkes Nasenbluten, weniger starke Schleimhautblutungen, weniger starke Gelenkblutungen und weniger Gelenkbeschwerden.

Insgesamt ergibt sich aus den Antworten eine optimistische Einstellung der vWS - Typ 3 - Patienten gegenüber ihrer Krankheit, sich selbst und ihrer Zukunft. Eingeschränkt wird dieses positive Bild durch das Gefühl der Abhängigkeit vom Faktorkonzentrat, das notwendige Planen im Voraus und die Angst, dass im Notfall andere Ärzte nicht wissen, wie man ihre Blutungsneigung behandelt. Der Erfolg der Dauerbehandlung ist in allen befragten Kategorien (Häufigkeit und Stärke der Nasen-, Schleimhaut- und Gelenkblutungen, Schmerzen und Gelenkbeschwerden), selbst in der Kategorie der verstärkten Monatsblutungen, in der er weniger eindeutig ist, klar zu erkennen.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Behandlungsstrategien bei Hämophilie A und vWS**

Die beschriebenen Ergebnisse lassen sich kaum mit der zur Verfügung stehenden Literatur vergleichen, da es bislang an Veröffentlichungen von Daten zur Prophylaxe bei vWS - Typ 3 - Patienten fehlt. Das ist zunächst einmal auf die Seltenheit der Erkrankung zurückzuführen, aber auch auf die Tatsache, dass es zur Prophylaxe in dieser Patientengruppe, anders als in der Hämophilie, keine generellen Empfehlungen oder Leitlinien gibt. Im Rahmen dieser Studie werden erstmalig retrospektiv analysierte Daten zur Langzeitprophylaxe beim vWS - Typ 3 vorgestellt, die auf langjähriger Behandlungserfahrung bei ~10 % der vWS - Typ 3 - Patienten Deutschlands basieren (durchschnittlicher Beobachtungszeitraum: 20,69 Jahre pro Patient, durchschnittliche Dauer der Prophylaxe der betroffenen Patienten: 14,73 Jahre). Durch den Phänotyp des schweren vWS, der, neben Nasen- und Schleimhautblutungen, häufig von Gelenkeinblutungen und deren Folgeschäden geprägt ist, kann man Parallelen zur schweren Form der Hämophilie A aufstellen.

Es ist unumstritten, dass bei hämophilen Patienten, bei denen eine durch schweren FVIII-Mangel bedingte Störung in der sekundären Hämostase vorliegt, Gelenkschäden durch Gelenkblutungen verursacht werden. Durch die Einblutung in ein Gelenk entsteht eine Entzündung, die zur Synovitis führt. Die Synovitis wiederum ist ein Trigger für weitere Blutungen, was in einem Circulus vitiosus endet und ohne Behandlung zur permanenten Gelenkzerstörung führt (Hoyer, 1994). Gelenkblutungen gelten als Surrogatmarker (Erläuterung s. Abkürzungsverzeichnis und Glossar) für Arthropathien. Eine Verhütung von Gelenkschäden beinhaltet also die Minimierung von Gelenkblutungsereignissen. Beim vWS - Typ 3 findet sich neben einer Störung der primären Hämostase ebenfalls eine Störung der sekundären Hämostase. Der FVIII-Gehalt im Plasma ist mit 1-9 IE / dL (Italian Working Group, 1977; Lak et al., 2000; Zhang et al., 1992) sehr niedrig, was zu hämophilieartigen Hämatomen und Hämarthrosen führt (Sadler et al., 2000). Während zur Prophylaxe in der Hämophilie bereits zahlreiche Publikationen erschienen sind, ist dies beim vWS nicht der Fall. Für das schwere vWS gibt es nur wenige Untersuchungen zur Kurzzeitprophylaxe nach operativen oder invasiven Eingriffen. Daten zur Langzeitprophylaxe fehlen gänzlich.

In einer Konsensuskonferenz wurden 2002 einige Definitionen zur Prophylaxe in der Hämophilie aufgestellt (Berntorp et al., 2003) und später erneuert (Donadel-Claeyssens, 2006), um die unterschiedlichen Behandlungsstrategien in Europa (Start der Prophylaxe im 2. Lebensjahr, unabhängig von der Blutungstendenz) und Nordamerika (Start nach der ersten Blutung) zu vereinen. So ist die **primäre Prophylaxe** definiert als Langzeitbehandlung (mindestens 46 Wochen / Jahr), die nach der ersten Gelenkblutung und vor dem zweiten Lebensjahr eingeführt wird. Die **sekundäre Prophylaxe** beginnt nach 2 oder mehr Gelenkblutungen oder im Lebensalter von mehr als 2 Jahren (im Rahmen dieser Arbeit definieren wir die ‚primäre‘ und ‚sekundäre‘ Prophylaxe bei unserem Patientenkollektiv anhand des Pettersson-Gelenk-Scores zu Beginn der Prophylaxe, s. Kapitel 2.2 „Patienteneinteilung“). Davon unterschieden wird die **Kurzzeitprophylaxe** als vorübergehende Dauerbehandlung, meist im Rahmen von häufigen Blutungen. Die alternative Behandlungsform in der Hämophilie ist die **Bedarfsbehandlung**, also die an den jeweiligen Bedarf angepasste Substitution nach aufgetretenen Blutungen. Für die schwere Hämophilie wird eine Prophylaxe im Kindes- und Jugendalter durch die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008) generell empfohlen, während im Erwachsenenalter laut Leitlinien eine Prophylaxe abhängig vom individuellen Krankheitsverlauf möglich ist. Hier fehlt es jedoch noch an kontrollierten randomisierten Studien.

Die 1994 von Aledort et al. veröffentlichte prospektive Studie über 48 Kinder mit Hämophilie A beschreibt die geringere Progression der Gelenk-Scores, als Marker für Gelenkschädigung, im Zusammenhang mit einer signifikant niedrigeren Gelenkblutungshäufigkeit (1,8 vs. 11,2 in der Kontrollgruppe) unter einer 6-jährigen primären Prophylaxe (Aledort et al., 1994).

Manco-Johnson et al. zeigen 2007 in einer prospektiven randomisierten Studie über 65 Kinder mit Hämophilie A, dass nach durchschnittlich 49 Monaten primärer Prophylaxe, die im Median im Alter von 1,6 Jahren eingeleitet wurde, die Gelenkstrukturen in 93 % erhalten sind gegenüber 55 % in der Kontrollgruppe mit Bedarfsbehandlung. Im Behandlungszeitraum traten bei den Kindern mit Prophylaxe weniger Blutungen (1,15 vs. 17,10) und weniger Gelenkblutungen (0,20 vs. 4,35) auf als bei den Kindern mit Bedarfsbehandlung (Manco-Johnson et al., 2007).

Die Prävention der hämophilietypischen Gelenkblutungen durch eine Prophylaxe führt also zur Verhütung von Langzeitschäden der Gelenkstrukturen, welche die hämophile Arthropathie, als Hauptursache für Morbidität und Senkung der Lebensqualität der Hämophilie-Patienten bestimmen (Rosendaal und Lefeber, 2006). Auch wenn die Anzahl an Gelenkblutungen, die irrever-

sible Gelenkschäden zur Folge hat, nicht bekannt ist, fokussiert die primäre Prophylaxe die Verhütung jeglicher Gelenkabnormalitäten, um den Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen. Das Ziel der sekundären Prophylaxe besteht darin, die Progression der Arthropathien zu verhindern oder zu reduzieren. Passend dazu sind bessere Langzeitergebnisse betreffend die Lebensqualität bei frühem Start der Prophylaxe beschrieben worden (Valentino, 2004). Eine Prophylaxe ermöglicht die Steigerung physischer Aktivitäten (Manco-Johnson, 1994) und fördert die Integration in ein normales Sozialleben. In dem Zusammenhang zeigt eine Studie der Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) über 84 Hämophilie-Patienten, die im Jugendalter (n=30) oder im Erwachsenenalter (n=54) von einer Bedarfs- zu einer Dauerbehandlung wechselten, dass nach 5 Jahren neben der Gelenkblutungsfrequenz auch die Abwesenheitsfrequenz in der Schule oder auf dem Arbeitsplatz durch die Änderung der Behandlungsform erheblich sinkt (34.6 vs. 3 Tage Abwesenheit). In einer Untergruppe dieser Patienten wurden zudem Daten zur Lebensqualität ausgewertet, die ein gesteigertes Wohlbefinden unter der Dauerbehandlung ergeben. Indikatoren dafür sind eine zunehmende Zufriedenheit der Patienten mit ihrer Behandlung, weniger Schmerzen oder ein geringeres Unwohlbefinden, eine verbesserte Mobilität sowie eine Reduktion von hämophiliebedingten physischen und psychischen Einschränkungen (Tagliaferri et al., 2008).

Da beim vWS - Typ 3 schwerwiegende hämophilieähnliche Gelenkblutungen auftreten, die wie bei der Hämophilie durch FVIII-Mangel im Plasma bedingt sind, kann man davon ausgehen, dass die vorherigen Ausführungen ebenso auf diese Patientengruppe zutreffen. Daraus schließen wir, dass auch beim vWS - Typ 3 die Lebensqualität durch die Arthropathien erheblich eingeschränkt wird und eine Prophylaxe diesen Umstand verbessern kann.

## **4.2 Behandlungszeitraum und Lebensalter der Patienten**

Während die vorbeugende Behandlungsform mit Faktorkonzentrat sich in den letzten Jahren in der Hämophilie weit verbreitet hat, wird eine Prophylaxe bei vWS-Patienten nur in wenigen Fällen durchgeführt. Entsprechend gibt es hierzu keine Daten aus der Literatur (Berntorp und Petrini, 2005; Lethagen, 2006). Die „Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection Project Web site“ berichtet, dass 45 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A eine kontinuierliche oder intermittierende Prophylaxe in Anspruch nehmen gegenüber 10 % der Patienten mit schwerem vWS (Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, 2008). Die

bedeutendsten Erfahrungswerte in der Langzeitprophylaxe bei vWS-Patienten (Dauer der Prophylaxe im Median 11 Jahre) wurden in Schweden registriert und werden anschließend näher beschrieben werden (Lethagen, 2006).

Vergleichend stellen wir fest, dass unser Patientenkollektiv (~10 % der vWS - Typ 3 - Patienten in Deutschland) aufgrund des Beobachtungszeitraums im Hämophilie-Zentrum Bonn von durchschnittlich 20,69 Jahren pro Patient sowie ggf. aufgrund der Erfahrungswerte aus durchschnittlich 14,73 Jahren Prophylaxe pro Patient eine wichtige Datenquelle des schweren vWS darstellt. Die Quote der Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, ist mit 62,5 % außerordentlich hoch.

Die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008) empfehlen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie grundsätzlich eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung mit dem Ziel eine hämophile Arthropathie zu vermeiden (Fischer et al., 2002b; Gruppo et al., 2003; Manco-Johnson et al., 2007; Royal et al., 2002; Steen et al., 2003; van den Berg et al., 2002). Gelenkblutungen kommen vor Epiphysenschluss und Wachstumsstopp gehäuft vor (Hay, 2007), so dass eine Prophylaxe erforderlich ist, um ein normales Aufwachsen und eine normale Entwicklung des Bewegungsapparates zu ermöglichen. Mit ausschließlicher Bezug auf klinische Studien ergibt sich aufgrund des allgemeinen, internationalen Konsensus in Bezug auf die prophylaktische Dauertherapie bei Kindern mit Hämophilie eine Klassifikation der Empfehlung als 1 A (Manco-Johnson et al., 2007; Schramm, 1999). Weiterhin offen sind jedoch die genaue Dosierung der Faktorengabe, der Beginn und die Dauer der Therapie. Der Beginn der Dauerbehandlung wird nach den ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen empfohlen (Kasper und Costa e Silva, 1998; Schimpf, 1994). Inzwischen wird die Einleitung einer primären Prophylaxe nach der ersten Gelenkblutung und vor dem 2. Lebensjahr bei der schweren Hämophilie als Goldstandard zum Erhalt der Gelenkfunktion angesehen (Coppola et al., 2009).

Im Kontrast dazu ist das Lebensalter unserer vWS - Typ 3 - Patienten zu Beginn der Prophylaxe mit einem Median von 9 Jahren hoch (die Zentrumsaufnahme erfolgte im Median mit 7 Jahren). Auch in der oben erwähnten schwedischen Studie zur Prophylaxe beim vWS lag das Alter zu Beginn der Dauerbehandlung mit einem Median von 13 Jahren erheblich höher als es für die Hämophilie-Patienten empfohlen wird. Das liegt einerseits sicherlich an der, im Vergleich zur Hämophilie, schwierigeren Diagnostik, bedingt durch die autosomal-rezessive Vererbung des vWS - Typs 3 und die dadurch ggf. leere Familienanamnese (Franchini, 2006). Zusätzlich fehlt es

an objektiven Erkennungskriterien – z. B. an Laborwerten – zur Unterscheidung der Patienten, die eine Prophylaxe benötigen, von denen, die ohne Prophylaxe auskommen. Andererseits lässt sich, als ursächlich für den relativ späten Beginn der Prophylaxe beim vWS - Typ 3, der Mangel an publizierten Studien zur Unterstützung von Empfehlungen nennen, welche aus diesem Grund hauptsächlich auf Expertenmeinungen und individuellen Therapieentscheidungen basieren (Nichols et al., 2008).

### **4.3 Häufigkeit und Typ der Blutungen**

Die Tatsache, dass von den untersuchten Patienten ein größerer Anteil der Frauen (73,3 %) als der Männer (44,4 %) prophylaktisch therapiert wird, wirft die Frage nach den Ursachen dieses Phänomens auf. Die Hypothese einer allgemein erhöhten Blutungstendenz bei Frauen scheint durch die geringere Gesamtanzahl an Blutungen pro Beobachtungsjahr im Vergleich zu den männlichen Patienten widerlegt, wobei hier zu untersuchen wäre, ob die geringere Blutungsanzahl nicht etwa die Folge einer effizienten Prophylaxe sein könnte. Auslösende Faktoren sind wohl eher geschlechtsspezifische Blutungen, wie Hypermenorrhoen, die oft das primäre Blutungssymptom bei Frauen mit vWS sind (Kirtava et al., 2004; Lak et al., 2000; Ragni et al., 1999). In der Tat kommen oder kamen verstärkte Regelblutungen bei 11 der 15 Frauen vor, von denen 8 Patientinnen eine Dauerbehandlung erhielten, in 2 Fällen hauptsächlich aus gynäkologischen Gründen. Die Inzidenz von Menorrhagien scheint umgekehrt proportional zum vWF-Plasmaspiegel zu variieren, unabhängig davon, ob Kriterien für ein vWS vorliegen (Sadler, 2003). Die Prävalenz des vWS bei Frauen mit Menorrhagien beträgt 7-20 %, und unabhängig vom Schweregrad leiden unbehandelt 74-100 % der Frauen mit vWS unter Menorrhagien. Patientinnen mit einem schweren vWS - Typ 3 haben grundsätzlich Menorrhagien. Die Betroffenen wissen oft nicht, dass sie übermäßig und länger bluten (Schneppenheim und Budde, 2006). Man kann also davon ausgehen, dass bei weiblichen vWS-Patientinnen von vornherein ein erhöhter Bedarf besteht eine Dauerbehandlung in Anspruch zu nehmen.

Bei 66 von Federici (Federici, 2004b) studierten Patienten mit vWS - Typ 3 und in einer von Lak, Peyvandi und Mannucci (Lak et al., 2000) untersuchten Patientengruppe vom vWS - Typ 3 (n=385) fanden sich zusammengefasst als häufigste Blutungssymptome Epistaxis (Prävalenz 66-77 %), gefolgt von Menorrhagien, Blutungen nach Zahnextraktionen und Zahnfleischblutungen (zwischen 53 und 70 %), Blutungen aus kleinen Wunden (50 %), Gelenkblutungen (37-45 %)



und Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt (20 %). Über Hämatome und Muskelblutungen wurden keine Angaben gemacht.

Bei unseren vWS - Typ 3 - Patienten stimmt die Häufigkeitsverteilung folgender Blutungstypen mit denen der oben genannten Patientengruppen überein: Epistaxis > Schleimhautblutungen (inkl. Zahnfleischbluten) > Gelenkblutungen > Blutungen des Magen-Darm-Trakts. Menorrhagien kamen oder kommen zwar bei 73,3 % der Frauen vor (45,8 % aller Patienten), liegen aber in der Häufigkeitsskala weiter zurück (*Abb. 8*). Dafür kann man mehrere Ursachen nennen: Sicherlich besteht hinsichtlich dieser Blutungslokalisation ein relativer Dokumentationsmangel aufgrund der im vorherigen Absatz genannten Unterschätzung der Blutungsintensität und -dauer seitens der Patientinnen. Außerdem wird dieses Symptom möglicherweise weniger dokumentiert, weil es an die Intimsphäre der Patientinnen rührt. Schließlich ist mit Sicherheit der große Prozentsatz an Frauen, die eine Dauerbehandlung erhalten (73,3 %), ursächlich an der insgesamt relativ geringen Häufigkeit von Menorrhagien in unserem Patientenkollektiv beteiligt. Blutungen nach Zahnextraktionen und Blutungen aus kleinen Wunden kamen in unserem Patientenkollektiv weniger oft vor oder wurden aufgrund geringer Ausprägung in der Dokumentation vernachlässigt. Hingegen gehören Hämatome und Muskelblutungen, die in den beiden Studien nicht berücksichtigt wurden, zu den häufiger registrierten Blutungstypen bei unseren Patienten (zweithäufigster, bzw. vierthäufigster Blutungstyp, *Abb. 8*).

Die Blutungssymptome der vWS - Typ 3 - Patienten kann man zwei verschiedenen Blutungstypen zuordnen: Einerseits handelt es sich um hämophilietypische Blutungen wie Hämatome, Gelenk- und Muskelblutungen, welche dem plasmatischen Blutungstyp angehören. Andererseits zählen Nasen- und Schleimhautblutungen sowie Menorrhagien zum thrombozytär-vaskulären Blutungstyp (Oldenburg und Riess, 2002). Diese Besonderheit beim schweren vWS, die auf den Ausfall der komplexen Funktion des vWF zurückzuführen ist, verdeutlicht, dass die betroffenen Patienten zum einen mit schweren hämophilieähnlichen Blutungen und deren Komplikationen zurechtkommen müssen, zum anderen aber zusätzlich unter zahlreichen Schleimhautblutungen leiden, welche im Alltag die Lebensqualität erheblich einschränken und in seltenen Fällen sogar lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können (Federici und Mannucci, 2007). Aus diesem Grund ist es wichtig die Indikation für eine Prophylaxe nicht von vornherein auf die schwerwiegenden Blutungen des plasmatischen Typs zu reduzieren, sondern in jedem Fall individuell, abhängig vom physischen und psychischen Belastungsgrad des Patienten, über die Form und Intensität der Therapie zu entscheiden.

#### **4.4 Ursachen für die Einleitung einer Dauerbehandlung und daraus hervorgehende Ziele einer Prophylaxe**

Die Hauptursache für die Einleitung einer Dauerbehandlung der untersuchten vWS - Typ 3 - Patienten sind Gelenkeinblutungen und deren Folgeschäden. Das bestätigt unsere Aussage, dass die Klinik des vWS - Typ 3 mit der der schweren Hämophilie vergleichbar ist und verdeutlicht, dass die Verhütung von Gelenkschäden, als Folge wiederholter Gelenkeinblutungen auch bei vWS - Typ 3 - Patienten eines der wichtigsten Ziele der Prophylaxe ist. Die Voraussetzung für die Realisierung dieses Zieles ist ein frühzeitiger Behandlungsanfang, da bereits nach wenigen Gelenkblutungen erhebliche Schäden entstehen können und, analog der Hämophilie, die Möglichkeit der Ausbildung eines sogenannten Target-Gelenks (Erläuterung s. Abkürzungsverzeichnis und Glossar) besteht, wodurch die Blutungsschwelle in dem betroffenen Gelenk herabgesetzt und auf diese Weise das Auftreten wiederholter Einblutungen in dieses Gelenk begünstigt wird (Hoyer, 1994).

So untersuchen Nilsson et al. 1992 in einer retrospektiven Kohorte von 35 Hämophilie-Patienten den Erfolg einer Prophylaxe in Abhängigkeit vom Lebensalter zu Beginn der Behandlung. Das Ergebnis zeigt eine Minimierung der Gelenkblutungshäufigkeit (Median: 0,1 / Jahr) sowie röntgenologische und klinische Gelenk-Scores von 0 in der Patientengruppe mit Beginn der Prophylaxe vor dem 2. Lebensjahr (Median 1,2 Jahre) im Vergleich zu 3 Gelenkblutungen / Jahr und schlechteren Gelenk-Scores (röntgenologisch 4,8; klinisch 1,2) bei den Patienten, die erst nach dem zweiten Lebensjahr (Median 2,6 Jahre) eine Prophylaxe erhielten (Nilsson et al., 1992).

Weitere Studien bestätigen, dass keine Arthropathien bei hämophilen Kindern entstehen, die vor dem 2. Lebensjahr oder nach der ersten Gelenkblutung mit einer Prophylaxe beginnen (Kreuz et al., 1998). Bei Beginn der Prophylaxe im 4. Lebensjahr hingegen wird zwar die Gelenkblutungsfrequenz signifikant reduziert (Aledort et al., 1994), die Entwicklung von Arthropathien kann aber bei den meisten Patienten höchstens verzögert, nicht verhindert werden (van den Berg et al., 2001; Panicker et al., 2002; Yee et al., 2002).

Coppola et al. fassen in ihrer Übersichtsarbeit die aktuellen Veröffentlichungen zur Prophylaxe bei Hämophilie-Patienten zusammen und schließen daraus, dass die primäre Prophylaxe der Goldstandard ist, um die Gelenkfunktion zu erhalten (Coppola et al., 2009). Während das Lebensalter zu Beginn einer Prophylaxe in der Hämophilie zweifellos eine Schlüsselrolle spielt, stellt sich die Frage, ob dieselben Kriterien für Patienten mit schwerem vWS gelten. Soll

beispielsweise eine Prophylaxe bei jungen vWS - Typ 3 - Patienten im gleichen Alter eingeführt werden wie bei jungen Hämophilie-Patienten? (Sumner und Williams, 2004). Unsere Daten sprechen dafür, dass bei vWS - Typ 3 - Patienten **eine frühzeitige Prophylaxe zur Vermeidung von blutungsbedingten Gelenkschäden** empfohlen werden sollte. Aufgrund der sehr unterschiedlichen klinischen Verläufe ist diese Entscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Krankheitsentwicklung und der Blutungsanfälligkeit zu treffen.

Ein weiteres Ziel der vorbeugenden Dauerbehandlung geht aus dem zweithäufigsten Beweggrund für eine Dauerbehandlung hervor. Es besteht in der allgemeinen Reduktion der Blutungsanzahl, insbesondere der häufig auftretenden Nasen- und Schleimhautblutungen, und der Blutungsintensität, z. B. im Falle von Menorrhagien. Diese Blutungen des thrombozytär-vaskulären Typs (Oldenburg und Riess, 2002) kommen bei Hämophilie-Patienten, bei denen ein Defekt der sekundären, nicht der primären Hämostase vorliegt, kaum vor. Sie sollten jedoch beim vWS, was den Leidensdruck der Patienten und ihre Beeinträchtigung im Arbeits- und Freizeitleben betrifft, nicht unterschätzt werden. Schleimhautblutungen können beim vWS sehr häufig auftreten und lange Zeit andauern (Federici, 2003). Ständiges Nasenbluten kann die Ausführung einer alltäglichen Tätigkeit genauso behindern wie ein einmaliges Gelenkblutungsereignis und stellt zudem eine erhebliche psychische Belastung dar. Der Umgang mit häufigen, unter Umständen Hb-relevanten (Federici und Mannucci, 2007) Blutungen ist, insbesondere für Kinder, schwierig und in vielen Fällen mit einem Verzicht auf Spiel und Sport mit Gleichaltrigen verbunden (Berntorp und Petrini, 2005). Das erklärt, dass viele unserer Patienten mit hoher Blutungshäufigkeit eine Dauerbehandlung in Anspruch nehmen, was aufgrund der deutlichen Senkung der Gesamtblutungshäufigkeit unter Dauerbehandlung – um fast die Hälfte – sowie der Nasen- und Schleimhautblutungen – um mehr als die Hälfte – zweifellos gerechtfertigt erscheint.

Eine „dramatische Blutungsreduktion“ unter Prophylaxe (Einführung im Median mit 13 Jahren, Dauer im Median von 11 Jahren) wurde in der bereits erwähnten schwedischen Studie nach langjähriger Erfahrung bei 37 vWS-Patienten inklusive 28 Patienten mit schwerem Typ 3 nachgewiesen (Lethagen, 2006). Die **Hauptindikationen** für die Einleitung einer Prophylaxe bei diesen 37 Patienten bestanden in erster Linie in **Gelenkblutungen oder Nasen- und Mundschleimhautblutungen**. Daneben benötigten einige Patienten eine Prophylaxe aufgrund von Blutungen im Magen-Darm-Trakt und Menorrhagien. Diese Beweggründe entsprechen denen unserer Patienten (*Abb. 12*).

## 4.5 Gelenkschäden durch Gelenkblutungen

Die Tatsache, dass nur 5 von 24 Patienten (20,8 %) noch nie mit Gelenkblutungen zu tun hatten (bei 17 Patienten kamen Gelenkblutungen im Zeitraum der Zentrumszugehörigkeit vor, bei 2 Patienten ausschließlich vor ihrer Aufnahme ins Hämophilie-Zentrum) und lediglich 6 Patienten (25 %) völlig intakte Gelenke haben, wirft mehrere Fragen bezüglich einer Prophylaxe auf, die im Folgenden thematisiert werden.

Zunächst einmal ist erwähnenswert, dass von den erstgenannten 5 Patienten 3 eine Dauerbehandlung und 2 eine Bedarfsbehandlung erhalten. Von den 6 Patienten ohne Arthropathie erhält die Hälfte eine Prophylaxe und die andere Hälfte eine Bedarfsbehandlung. Das bedeutet, dass man davon ausgehen kann, dass eine Minderheit der vWS - Typ 3 - Patienten keine Dauerbehandlung zur Vermeidung von Gelenkschäden benötigt. In den meisten Fällen erscheint eine (frühe) Prophylaxe jedoch sinnvoll, da bereits nach wenigen Gelenkblutungen manifeste Arthropathien auftreten können (Beispiel: Patient 19 in *Abb. 33*), die durch die Prävention der Gelenkeinblutungen verhindert werden könnten. Das unterstreicht die ausgesprochen große Spannweite der klinischen Verläufe beim vWS - Typ 3, die für jeden Patienten eine **individuell angepasste Therapie** erforderlich macht. Um die bestmögliche, auf langjähriger Erfahrung basierende Therapie erfolgreich anzuwenden, ist die Behandlung in spezialisierten Hämophilie-Zentren unabdinglich. Unsere Patienten wurden zum Teil relativ spät, bei bereits fortgeschrittenem Krankheitsverlauf und ggf. nach einer bereits erfolgten Vorbehandlung ins Hämophilie-Zentrum Bonn aufgenommen. Dadurch verzögerten sich die Diagnosestellung und der Behandlungsbeginn sowie ggf. die Einleitung einer Prophylaxe.

So kommt es, dass in unserem Patientenkollektiv im Kontrast zur existierenden Literatur über vWS - Typ 3 - Patienten bei einem größeren Anteil der Patienten (70,8 % vs. 37-45 % in den zusammengefassten Untersuchungen von Federici [Federici, 2004b] und Lak, Peyvandi, Mannucci [Lak et al., 2000]) Gelenkblutungen aufgetreten sind und über die Hälfte der Patienten (54,2 %) bei einem mittleren Lebensalter von rund 40 Jahren unter Arthropathien leidet, von denen ein progredienter Verlauf zu erwarten ist. Aktuell erhalten von den Patienten mit Arthropathie 61,5 % eine Prophylaxe. Im internationalen Vergleich ist dieser Anteil wahrscheinlich sehr hoch, da eine Langzeitprophylaxe beim vWS, im Gegensatz zur Hämophilie, nur gelegentlich durchgeführt wird (Berntorp und Petrini, 2005; Lethagen, 2006). Durch die erhebliche Rate an Gelenkblutungen und Blutungsfolgeschäden, welche in vielen Fällen eine Dauerbehandlung

erforderlich machen, wird die Notwendigkeit weiterer Studien zur Langzeitprophylaxe beim schweren vWS deutlich. Sie werden es ermöglichen anhand von Erfahrungen und daraus abgeleiteter Empfehlungen ein klares Therapiekonzept, das Indikationen, Dosis und Dauer der Therapie einbezieht, zu definieren, mit dem Ziel das häufige Auftreten von Arthropathien in dieser Patientengruppe zu reduzieren und die Lebensqualität zu steigern.

Anhand des aufgeführten Vergleichs der **Gesamt-Pettersson-Scores** in den beiden Patientengruppen a) und b) stellen wir fest, dass neben dem möglicherweise unabhängigen Faktor „Lebensalter“ (Astermark et al., 1999) der Gelenkzustand zum Zeitpunkt der Einführung einer Prophylaxe eine wichtige Rolle spielt. Wir haben gesehen, dass der Gesamtgelenkzustand der Patienten, die vor Einführung der Prophylaxe keine Gelenkschäden aufwiesen (zu diesem Zeitpunkt lag bei allen 7 Patienten ein Gesamt-Pettersson-Score von 0 vor), nach einem durchschnittlichen Behandlungszeitraum von 22,71 Jahren bei einem mittleren Gesamt-Pettersson-Score von 1,4 ausgezeichnet ist. Der Gesamt-Pettersson-Score der Patienten, die zu Beginn der Prophylaxe bereits beschädigte Gelenke hatten (zu diesem Zeitpunkt bestand in dieser Patientengruppe per Definition [s. Kapitel 2.2 „Patienteneinteilung“] ein Gesamt-Pettersson-Score von jeweils mindestens 3 Punkten), erreicht nach durchschnittlich 22,06 Behandlungsjahren einen mittleren Wert von 24,5 mit einer Variationsbreite zwischen 5 und 57 Punkten (eine exakte Bestimmung des Scores vor Beginn der Dauerbehandlung war aufgrund unvollständig verfügbarer Untersuchungsergebnisse für diesen Zeitraum nur bei 5 von 8 Patienten möglich und lag bei einem Durchschnitt von 15,8 Punkten mit einer Variationsbreite zwischen 6 und 35 Punkten). Der **Mehrwert einer primären Prophylaxe** (Beginn einer Dauerbehandlung vor Auftreten der ersten Gelenkschäden) geht aus diesen Ergebnissen noch einmal deutlich hervor. Ungeklärt bleibt, ob die sekundäre Prophylaxe (Beginn einer Dauerbehandlung bei bereits vorhandenen Gelenkschäden) Vorteile gegenüber einer Bedarfsbehandlung bietet.

Tagliaferri et al. untersuchen 2008 84 Hämophilie-Patienten und finden, dass eine sekundäre Prophylaxe, die im Median mit 28 Jahren eingeführt wurde, die Anzahl von Gelenkblutungen reduziert und die Progression der röntgenologischen und orthopädisch-klinischen Gelenk-Scores verlangsamt (Tagliaferri et al., 2008). Fischer et al. zeigen 2005 bei 61 Patienten mit schwerer Hämophilie, dass eine, im Median mit 26 Jahren eingeleitete, sekundäre Prophylaxe Gelenkblutungen verhütet und die Progression der hämophilen Arthropathie verzögert, jedoch nicht aufhalten kann (Fischer et al., 2005).

Bei unseren Patienten betragen die Gesamt-Pettersson-Scores in der Patientengruppe mit Dauerbehandlung Werte ähnlicher Größenordnung wie die der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung. Berücksichtigt man jedoch die Häufigkeit der Gelenkblutungen, findet man bei den Patienten der Gruppe b) – ‚sekundäre‘ Prophylaxe – durchschnittlich 0,26 Gelenkblutungen pro Beobachtungsjahr im Vergleich zu 0,35 bei den Patienten ohne Dauerbehandlung. In Gruppe b) kann man weiterhin differenzieren, ob sich diese Gelenkblutungen auf den Zeitraum mit oder ohne Prophylaxe beziehen. So ergeben sich im Mittel lediglich 0,18 Gelenkblutungen pro Jahr Prophylaxe im Kontrast zu 0,5 pro Jahr Bedarfsbehandlung (also der Zeitraum vor der Einleitung bzw. während einer Unterbrechung der Prophylaxe). Geht man davon aus, dass sich in der Patientengruppe mit Dauerbehandlung im Prinzip Patienten mit vergleichsweise schwerwiegenderem Krankheitsverlauf befinden, die per se eher zu Gelenkblutungen neigen als es in der Patientengruppe mit Bedarfstherapie der Fall ist, kann man behaupten, dass diese Ergebnisse auf den **Nutzen einer sekundären Prophylaxe** hindeuten. Diese Ergebnisse unterstützen deswegen auch die zweite Aussage der genannten Übersichtsarbeit über die aktuellen Publikationen zur Prophylaxe bei Hämophilie-Patienten, die zum Ergebnis kommt, dass eine sekundäre Prophylaxe einen wahrscheinlichen Gelenkschutz bietet (Coppola et al., 2009).

Da es wenige Patienten gibt, die trotz durchgeführter Prophylaxe Gelenkblutungen aufweisen (Patienten 10, 18, 24), stellt sich hier erstens die Frage, ob die Prophylaxe früh genug begonnen wurde, und zweitens, ob die **Dosis** hoch genug war. Die von Nilsson berichtete Minimierung der Gelenkblutungshäufigkeit und die fehlende Progression der Gelenk-Scores im Falle des Beginns der Prophylaxe vor dem 2. Lebensjahr bei Kindern mit Hämophilie (s. weiter oben) (Nilsson et al., 1992) wurden unter relativ hoher Dosierung (25-40 IE / kg Körpergewicht 2- bis 3-mal wöchentlich) beobachtet. Der Vergleich unterschiedlicher internationaler Therapie-Konzepte bei Kindern mit Hämophilie A zeigt, dass in den Niederlanden die Verabreichung mittlerer Dosen (15-25 IE / kg Körpergewicht 2- bis 3-mal wöchentlich) die Hälfte des medianen jährlichen Faktorverbrauchs erfordert gegenüber der Verwendung hoher Dosen in Schweden (25-40 IE / kg Körpergewicht). Aus den Langzeitergebnissen geht hervor, dass die Gelenkblutungshäufigkeit und die Progression der Gelenk-Scores im schwedischen Konzept signifikant niedriger sind (Fischer et al., 2002c). Die orthopädischen Langzeitergebnisse der niederländischen Patienten waren hingegen denen einer französischen Patientengruppe überlegen, die im Rahmen einer Bedarfsbehandlung ähnliche Quantitäten an Faktorkonzentrat verbrauchten (van den Berg et al., 2003).

Zusätzlich ist es wahrscheinlich, dass die **Zahl der Gelenkblutungen bis zur Einleitung der Prophylaxe** den Erfolg der an die Blutungstendenz angepassten Behandlung bestimmt und einen höheren Prädiktwert hat als das Alter zu Beginn der Prophylaxe (van den Berg et al., 2001). In den Niederlanden wurden mit einem niedrig dosierten Schema (15-25 IE / kg Körpergewicht 1- bis 2-mal wöchentlich) bessere Behandlungserfolge bei den Patienten erreicht, die vor ihrem 4. Lebensjahr eine Prophylaxe erhielten, als es bei der Patientengruppe mit Beginn der Prophylaxe zwischen 3 und 7 Jahren (keine Arthropathien in 50 % vs. 21 %) der Fall war. Die besten Ergebnisse wurden bei den Patienten erzielt, bei denen bis zum Start der Prophylaxe weniger als 3 Gelenkblutungen aufgetreten waren (Gelenk-Scores von 0 bei 70 % der Patienten, [Fischer et al., 2002a]). Analog ist in *Tab. 9* zu erkennen, dass die vWS - Typ 3 - Patienten mit 0-1 Gelenkblutungen vor Beginn der Dauerbehandlung nach durchschnittlich 13,5 Jahren Dauerbehandlung keine oder lediglich beginnende (Pettersson-Röntgen-Score 1-2) Gelenkschäden aufweisen.

**Tab. 9: Gelenkblutungen vor Einleitung der Dauerbehandlung und Gelenkschäden**

		Anzahl der Gelenkblutungen vor Einleitung der Dauerbehandlung	Gelenkschäden
<b>Gruppe a)</b>	<b>Patient 1</b>	0	keine
	<b>Patient 4</b>	11	<i>beginnende</i> Sprung-, Knie-, Hüftgelenksarthropathie
	<b>Patient 6</b>	4	<i>beginnende</i> Sprunggelenksarthropathie
	<b>Patient 7</b>	0	keine
	<b>Patient 18</b>	1	<i>beginnende</i> Sprunggelenksarthropathie
	<b>Patient 22</b>	0	<i>keine</i>
	<b>Patient 24</b>	0	<i>beginnende</i> Sprung- und Kniegelenksarthropathie
<b>Gruppe b)</b>	<b>Patient 3</b>	in der Kindheit	Sprung-, Knie-, Hüft- und Ellbogengelenksarthropathie
	<b>Patient 9</b>	3	Sprung- und Kniegelenksarthropathie
	<b>Patient 10</b>	4	Sprung-, Knie- und Hüftgelenksarthropathie
	<b>Patient 12</b>	5	Sprunggelenksarthropathie
	<b>Patient 14</b>	in der Kindheit	Sprunggelenksarthropathie
	<b>Patient 15</b>	2	Sprunggelenksarthropathie
	<b>Patient 20</b>	3	Sprunggelenksarthropathie
	<b>Patient 23</b>	2	Sprunggelenksarthropathie

Bei 2 Patienten der Gruppe a) (Patienten 4 und 6) wurde die Dauerbehandlung erst nach mehreren Gelenkeinblutungen angesetzt, im Gegensatz zur Gruppe b) jedoch noch vor dem Auftreten von Gelenkschädigungen. Der Pettersson-Röntgen-Score dieser beiden Patienten steigt nach 11 bzw. 26 Jahren Dauerbehandlung nicht über 2 hinaus. In Gruppe b) war zu Beginn der Prophylaxe bei allen Patienten mehr als eine Gelenkblutung aufgetreten, und zusätzlich lagen bereits Gelenkveränderungen vor, die im weiteren Verlauf zunehmen (s. weiter unten).

Das **Lebensalter** unserer Patienten zu Beginn der Dauerbehandlung betrug im Median 9 Jahre und die wöchentliche Dosis im Durchschnitt rund 60 IE / kg Körpergewicht. Für die schwere Hämophilie empfehlen die „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008) eine Prophylaxe bei Kindern und Jugendlichen ab dem Auftreten der ersten Gelenkblutungen oder im Falle von häufigen anderen Blutungen (mindestens 3 mal wöchentlich 20-30 IE / kg Körpergewicht). Die Einleitung einer Prophylaxe nach der ersten Gelenkblutung und vor dem 2. Lebensjahr wird bei der schweren Hämophilie, wie bereits erwähnt, als Goldstandard zum Erhalt der Gelenkfunktion angesehen (Coppola et al., 2009). Bei unseren vWS - Typ 3 - Patienten ist das Lebensalter zu Beginn der Prophylaxe also vergleichsweise fortgeschritten und die wöchentliche Dosis entspricht der minimalen für Hämophilie-Patienten empfohlenen Dosis.

Angesichts der **Optimierbarkeit** der genannten Faktoren – Prophylaxe in früherem Lebensalter, möglichst vor dem Auftreten von Gelenkblutungen und Gelenkschäden, Verabreichung höherer Dosen – besteht die realistische Hoffnung, dass beim schweren Typ des vWS analog zu der Hämophilie eine diesen Voraussetzungen entsprechende Dauerbehandlung **Gelenkblutungen und deren Folgeschäden weitgehend verhindern** kann.

Die Korrelation zwischen Gelenkblutungen und Arthropathien, die in der Hämophilie unumstritten ist (Hoyer, 1994), zeigt sich nach unseren Daten auch beim vWS - Typ 3. So ist in unserer Kohorte deutlich zu sehen, dass in Abwesenheit von Gelenkblutungen keine Gelenkschäden bestehen (Patienten 1, 2, 7, 13, 22 in *Tab. 8*) und, umgekehrt, dass stattgefunden Gelenkblutungen zu Schädigungen der Gelenke führen. Eine Ausnahme bildet Patient 17, der trotz 2 aufgetretener Gelenkblutungsereignisse keine Gelenkschäden aufweist. Der Grad der Gelenkschädigungen, ausgedrückt in der Höhe der Gelenk-Scores, korreliert allerdings nicht mit der Anzahl der Gelenkblutungen, weil er durch andere Faktoren, wie etwa die Behandlungsform und -dosis,



mit beeinflusst wird. So erkennt man bei den Patienten mit den häufigsten Gelenkblutungsereignissen (Patienten 21, 24, 10, 4, 12, 18, 6), dass die Gelenke bei 4 von 7 Patienten nur gering beschädigt sind (Pettersson-Score 1-2). Diese 4 Patienten haben alle eine Prophylaxe erhalten.

Besonders die Gelenke, in die es in der frühen Kindheit eingeblutet hat, und zwar zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine Dauerbehandlung bestand, weisen oft fatale Gelenk-Scores auf. Als Beispiel ist Patient 3 zu nennen, bei dem im gesamten Behandlungszeitraum im Hämophilie-Zentrum keine einzige Gelenkblutung stattgefunden hat, der jedoch als Folge von Blutungsserien in der Kindheit deutliche Arthropathien in beiden Sprunggelenken, im linken Kniegelenk, im rechten Ellbogengelenk und in beiden Hüftgelenken entwickelt hat. Dies führte zum totalen Gelenkersatz des linken Knies und der rechten Hüfte. Es wurde bereits erwähnt, dass Gelenkblutungen in der Wachstumsphase vermehrt vorkommen (Hay, 2007) und die normale Entwicklung des Bewegungsapparates beeinträchtigen. Die Verhinderung der klinisch relevanten Gelenkzerstörung durch eine Blutungsprophylaxe ermöglicht Kindern mit Blutungsneigung ein normales Leben und eine normale psychosoziale Entwicklung, z. B. durch eine regelmäßige Teilnahme an physischen Aktivitäten sowie am Schulunterricht und anschließend am Sozial- und Arbeitsleben. Diese Faktoren sind verantwortlich für die höhere Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten unter Prophylaxe und deren Angehörigen, im Unterschied zu Patienten unter Bedarfsbehandlung (Aledort et al., 1994; Berntorp et al., 1995; Nilsson et al., 1992).

Ein weiterer Punkt, der die Verursachung von Gelenkschäden durch Gelenkblutungen deutlich macht, ist die Tatsache, dass die Häufigkeitsverteilung der Einblutungen in die unterschiedlichen Gelenke (Sprunggelenke > Kniegelenke > Ellbogengelenke > Hüftgelenke) der Häufigkeitsverteilung der Arthropathien entspricht. Bei den vWS - Typ 3 - Patienten treten überwiegend Sprung- und Kniegelenkblutungen auf, weswegen in vielen Fällen Arthropathien in diesen Gelenken entstehen. In der Hämophilie sind ebenfalls die Sprung-, Knie- und Ellbogengelenke am häufigsten beschädigt (Auerswald et al., 2003).

Die Annahme vorausgesetzt, dass einige wenige vWS - Typ 3 - Patienten keine Prophylaxe benötigen, wäre es hilfreich Erkennungskriterien für diese Gruppe aufzustellen. Diese Überlegung führt zur Frage nach der **Korrelation zwischen Gesamtblutungs- und Gelenkblutungshäufigkeit**. *Abb. 18* veranschaulicht, dass ein gewisser Zusammenhang besteht, der jedoch nicht

auf jeden einzelnen Fall zutrifft, wie in *Abb. 17* zu erkennen ist. So ist z. B. bei einem Patienten, bei dem zahlreiche Blutungen aufgetreten sind, eine Prophylaxe allein aus diesem Grund bereits erstrebenswert, allerdings auch aus der Überlegung heraus, dass dieser Patient ein erhöhtes Risiko für Gelenkblutungen und Blutungsfolgeschäden aufweist. Im umgekehrten Fall hingegen, wenn bei einem Patienten wenige Blutungen vorkommen und deswegen lediglich eine Bedarfstherapie besteht, stellt sich erst im weiteren Verlauf heraus, ob der Patient zu Gelenkeinblutungen neigt. Treten Gelenkblutungen auf, sollte, nach unseren Daten, zu einer Dauerbehandlung übergewechselt werden. Das Problem besteht darin, dass der Zeitpunkt für die effektivste Vorbeugung zum Erhalt der Gelenkfunktion dann möglicherweise schon überschritten ist. Folglich stellt sich die Frage, ob die Vorteile einer frühzeitig beginnenden Prophylaxe so maßgeblich erscheinen, dass diese Behandlungsform in den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ für alle vWS - Typ 3 - Patienten, zumindest aber für Patienten mit Gelenkblutungen oder allgemein häufigen Blutungen empfohlen werden sollte.

#### **4.6 Veränderung der Gelenk-Scores unter Bedarfs- bzw. Dauerbehandlung**

Das Phänomen der Eigendynamik der Gelenke, das in einem schnelleren Fortschreiten der Gelenk-Scores bei vorab existierenden Gelenkschäden besteht, ist bei Hämophilie-Patienten bereits bekannt. Gelenke, in die es einmal eingeblutet hat, werden anfälliger für weitere Blutungen (Target-Gelenk; Erläuterung s. Abkürzungsverzeichnis und Glossar), und bestehende Gelenkveränderungen begünstigen das Auftreten weiterer blutungsbedingter Schädigungen (Hoyer, 1994). Auch im Hinblick auf die Entstehung von Target-Gelenken ist eine primäre Prophylaxe sinnvoller als eine sekundäre Prophylaxe in der Hämophilie. So finden Panicker et al. 2002 in einer retrospektiv untersuchten Kohorte von 20 Hämophilie-Patienten, die im Alter von 4,5 Jahren (Median) eine Prophylaxe erhielten, nach ca. 7 Jahren neben einer Reduktion der Blutungshäufigkeit von 15,4 auf 1,9 / Jahr eine signifikante Verminderung von Target-Gelenken und Krankenhausbehandlungen (Panicker et al., 2002).

Die sekundäre Prophylaxe wiederum erweist sich, im Hinblick auf den Gelenkzustand, als vorteilhaft gegenüber einer Bedarfstherapie, wie die vorher beschriebenen besseren orthopädischen Langzeitergebnisse einer niederländischen Patientengruppe unter sekundärer Prophylaxe im Vergleich mit einer französischen Patientengruppe unter Bedarfsbehandlung belegen. Beide Patientengruppen hatten im Rahmen ihrer Behandlung ähnliche Quantitäten an Faktorkonzentrat

verbraucht (van den Berg, 2003). Eine signifikante Reduktion der Progression nicht nur der klinischen, sondern auch der röntgenologischen Gelenk-Scores im Vergleich mit Patienten unter Bedarfsbehandlung wurde in der 6-jährigen prospektiven Orthopaedic Outcome Study festgestellt, und zwar bei 477 Patienten, die im durchschnittlichen Alter von 12 Jahren eine Dauerbehandlung erhielten (Aledort et al., 1994).

Auch bei unseren Patienten finden sich in Gruppe a) niedrigere Progressionsfaktoren der röntgenologischen Sprung- und Kniegelenk-Scores als in Gruppe b). In der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung sind bei 2 Patienten sehr hohe Progressionsfaktoren der Sprunggelenke zu beobachten. So unterstreichen unsere Daten, dass der größte Nutzen der Prophylaxe ausgeschöpft wird, wenn die Patienten zu Beginn der Behandlung noch keine Gelenkschäden aufweisen. Wurde die Einleitung dieser primären Prophylaxe versäumt, ist bei Patienten mit häufigen Gelenkblutungen und mit bereits bestehenden Gelenkschäden der Versuch einer sekundären Prophylaxe zur Verlangsamung der Progression der Gelenk-Scores und zum bestmöglichen Erhalt der Gelenkfunktion durchaus sinnvoll.

Weiterhin fällt, besonders für die Sprunggelenke, auf, dass selbst unter den Patienten, bei denen regelmäßig Gelenkblutungen auftreten, die röntgenologischen Gelenk-Scores der Gruppe a) nicht oder kaum fortschreiten (Beispiel: Patient 18). Die zu Beginn der Prophylaxe bereits vorhandenen Gelenkschäden der Gruppe b) (Beispiel: Patient 12) wiederum scheinen im Vergleich mit denen der Patienten ohne Dauerbehandlung (Beispiel: Patient 21) langsamer fortzuschreiten. Im Falle von Patient 12 sei noch einmal auf die deutliche Verschlechterung der Scores während der Unterbrechung seiner Dauerbehandlung hingewiesen. In *Tab. 8* ist, wie oben bereits angedeutet, zu sehen, dass unter den 7 Patienten mit den häufigsten Gelenkblutungsereignissen, die 4 Patienten mit Dauerbehandlung der Gruppe a) lediglich beginnende Arthropathien (Pettersson-Gelenk-Score 1-2) aufweisen. Bei den 3 anderen Patienten (2 Patienten mit Dauerbehandlung der Gruppe b), 1 Patient ohne Dauerbehandlung) liegen deutliche Gelenkschäden vor. In der Patientengruppe mit insgesamt zwischen 2 und 6 stattgefundenen Gelenkblutungen liegen außer in 2 Fällen ebenfalls manifeste Arthropathien vor. Es handelt sich hier entweder um Patienten ohne Dauerbehandlung oder um Patienten mit Dauerbehandlung der Gruppe b), jedoch nicht um Patienten der Gruppe a). Diese Darstellungen erwecken den Verdacht, dass bei den vWS - Typ 3 - Patienten **eine vorbeugende Faktorkonzentratgabe den Vorgang der Gelenkdestruktion auch nach stattgefundenen Gelenkblutungen aufzuhalten vermag**. Eine mögliche Erklärung

hierfür wäre ein geringerer Schweregrad der Blutung durch das Vorhandensein von substituiertem vWF und FVIII im Plasma. Eine solche subakute Blutung könnte zwar mit Gelenkschmerzen einhergehen (Sumner und Williams, 2004), würde jedoch zu einer schnelleren Resorption führen, welche die Entstehung einer Entzündungsreaktion und die Beeinträchtigung der Gelenkfunktion verhindern würde. Trotz dieser Ausführungen besteht natürlich kein Zweifel, dass der sicherste Weg die Gelenkfunktion aufrechtzuerhalten in der Vorbeugung von Gelenkblutungen liegt, wie es für die Hämophilie erwiesen ist.

In der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung lässt sich ein weiteres Mal feststellen, dass einige Patienten mit ihrer Bedarfsbehandlung gut zurechtkommen (Patient 17). Hingegen wird anhand der Krankheitsverläufe der Patienten 19 und 21 klar, dass in anderen Fällen unbedingt und möglichst frühzeitig eine Prophylaxe empfohlen werden sollte.

Die Diskrepanz zwischen den röntgenologischen und klinischen Gelenk-Scores, die hier im Falle der Sprunggelenke besonders ausgeprägt ist – niedrige klinische bei gleichzeitig hohen röntgenologischen Scores – wurde bereits 1992 in einer kontrollierten Studie über Dauer- und Bedarfsbehandlung bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie A (Brackmann et al., 1992) sowie 1994 in der Orthopaedic Outcome Study (Aledort et al., 1994) beschrieben. In der erstgenannten Studie war die Dauerbehandlung mit Physiotherapie und Selbsttraining verbunden, was die Bedeutung des Erhalts der Muskelfunktion durch physisches Training unterstreicht. In der zweiten Studie wurde als ursächlich für die Diskrepanz zwischen den beiden Scores die Hypothese möglicher Mikrohämmorrhagien suggeriert, die kleinste Gelenkveränderungen zur Folge haben, welche röntgenologisch, jedoch nicht klinisch zur Geltung kommen.

Wir haben festgestellt, dass die klinischen Scores unserer Patienten sich besonders unter Dauerbehandlung verbessern können (bei den Patienten ohne Dauerbehandlung liegen zwar geringe, jedoch keine negativen Progressionsfaktoren vor), während die röntgenologischen Scores konstant oder progredient sind. Ein regelmäßiges Muskeltraining kann die Gelenkfunktion in gewissem Maße erhalten, selbst wenn bereits morphologische Veränderungen vorliegen. Dieser Trainingseffekt scheint, den Progressionsfaktoren nach, günstiger für das Kniegelenk als für das Sprunggelenk zu sein. Das könnte einerseits daran liegen, dass die Kniegelenke der Patienten von vornherein weniger schwerwiegend beschädigt waren, was die klinischen Verbesserungsmöglichkeiten erleichterte, andererseits ist zu berücksichtigen, dass die Muskeln, die für das Sprung-

gelenk zuständig sind, schwieriger zu trainieren sind als der Quadriceps (besonders der mediale Anteil), der das Kniegelenk stabilisiert (Brackmann et al., 1992).

Unter einer Prophylaxe können (besonders) Kinder ein erweitertes Spektrum an physischen Aktivitäten ausüben und ein Muskelkrafttraining besser tolerieren. Dies geht mit einer signifikanten klinischen Verbesserung des Gelenkzustandes, auch bei Patienten mit Target-Gelenken, einher (Manco-Johnson et al., 1994). **Ein konsequentes Gelenktraining mit der Folge einer klinischen Verbesserung der Gelenk-Scores wird also in vielen Fällen durch eine Dauerbehandlung begünstigt oder erst ermöglicht.**

Die beispielhaften Entwicklungen der Gelenk-Scores im Zusammenhang mit Gelenkblutungsereignissen, illustriert durch die *Abbildungen 27-34*, verdeutlichen noch einmal die individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsverläufe der vWS - Typ 3 - Patienten, die unter dem Einfluss der Behandlungsform und -dosis stehen, aber auch vom jeweiligen Ansprechen auf die Therapie und den allgemeinen Lebensumständen abhängig sind. Zwar kann man eine tendenziell günstigere Entwicklung der Scores unter Dauerbehandlung beobachten (s. Verlauf von Patient 18 vs. Patient 19), es fällt jedoch schwer aus den einzelnen Verläufen Schlüsse für die Allgemeinheit zu ziehen. Man kann nicht mit Sicherheit wissen, wie es einem Patienten mit Dauerbehandlung in der gleichen Situation ohne Prophylaxe ergangen wäre. Ebenso kann man nur vermuten, dass bei Patienten ohne Dauerbehandlung gewisse Blutungsereignisse durch eine Prophylaxe hätten vermieden werden können. Andererseits, selbst wenn eine Prophylaxe Gelenkblutungen nicht in jedem Fall verhindern kann, steigen zumindest die Gelenk-Scores, als Marker für Gelenkschädigungen, trotz vorausgehender Einblutungen bei Patienten mit Dauerbehandlung im Gegensatz zu Patienten mit Bedarfsbehandlung kaum an. Hier wird wieder die Notwendigkeit weiterer Recherchen über das vWS deutlich inklusive klinischer Studien, die darauf hinzielen vermehrt objektive Informationen über die Blutungssymptome zu gewinnen, um die Indikationen für eine Prophylaxe sowie den zeitlich günstigen Beginn, die Intensität und die Dauer der Therapie – unter Berücksichtigung experimenteller Erfahrungen – festzulegen (Nichols et al., 2008).

#### **4.7 Dosis des Faktorkonzentrats**

Eine Prophylaxe soll nach den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ (Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008) indi-

viduell auf die Patienten zugeschnitten werden. Die mittlere empfohlene Initialdosis befindet sich in der Spannweite von 20-30 IE / kg Körpergewicht mindestens 3-mal wöchentlich. Sie soll sich im Einzelfall an den Zielen der Therapie orientieren sowie sich nach weiteren Kriterien, die die Therapie beeinflussen – Patientenkollektiv, klinische Situation, soziale Situation, Patientenwille und ärztliche Erfahrung – ausrichten (*Tab. 4*). Da die klinische Schwankungsbreite beim vWS - Typ 3 viel ausgeprägter ist als in der Hämophilie, erhält die individuelle Anpassung an die klinische Situation beim vWS - Typ 3 einen noch größeren Stellenwert. Sowohl der Behandlungsbeginn wie auch die Behandlungsdosis und -intervalle müssen auf jeden Patienten einzeln abgestimmt werden.

Die 15 vWS - Typ 3 - Patienten, die eine Dauerbehandlung bei uns erhielten, haben durchschnittlich rund 60 IE / kg Körpergewicht wöchentlich verbraucht (Minimum: 14,15; Maximum: 178,07; Median: 51,67). Das kommt einer Injektionsbehandlung von 3 mal 20 IE / kg Körpergewicht pro Woche gleich, was dem Minimum der empfohlenen Spannweite entspricht. In vielen Fällen reicht eine regelmäßige Faktorgabe im empfohlenen Dosisbereich entsprechend einem jährlichen Konzentratverbrauch von ca. 3000-5000 IE / kg Körpergewicht aus, wie es die konstanten Krankheitsverläufe der Patienten 1, 15, 20, 22 zeigen. Andere Patienten benötigen jedoch im Laufe der Zeit kurz- oder längerfristig höhere Dosen, um Blutungsereignissen vorzubeugen und so ein normales Leben führen zu können. Bei diesen Patienten sollte man unserer Meinung nach angesichts der signifikant niedrigeren Gelenkblutungshäufigkeit und Gelenk-Scores im schwedischen Therapiekonzept mit Verwendung hoher Dosen an Faktorkonzentrat im Vergleich zum niedriger dosierten niederländischen Behandlungsschema (Fischer et al., 2002a) nicht davor zurückschrecken die Dosis rechtzeitig zu erhöhen, um den gewünschten Behandlungserfolg zu erzielen (s. Verläufe der Patienten 7, 12, 14, 23). Dies kann in Ausnahmefällen zum Einsatz sehr hoher Dosen an Faktorkonzentrat führen, wie es für Patient 14 der Fall ist. Weil darin aber die einzige Möglichkeit besteht das ständige, oft Hb-wirksame Schleimhautbluten dieses Patienten und die blutungsbedingte Atrophie der Schleimhaut mit erhöhter Infektionsgefahr aufzuhalten, erscheint die Verwendung solcher Mengen gerechtfertigt.

Der Übergang einer Bedarfs- zu einer Dauerbehandlung ist nicht immer gleichzusetzen mit einem Anstieg an Konzentratverbrauch, wie aus einer Studie über eine italienische Kohorte von 89 vWS-Patienten hervorgeht. Aufgrund rezidivierender Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt oder in die Gelenke wurde bei 11 Patienten, darunter 5 mit vWS - Typ 3, eine Prophylaxe einge-

führt. In 8 von 11 Fällen konnten die Blutungen durch die Prophylaxe ganz verhindert werden. In allen 11 Fällen konnten im Vergleich zur vorherigen Bedarfsbehandlung der jährliche Verbrauch an Faktorkonzentrat, die Anzahl an Bluttransfusionen und die Dauer der Krankenhausaufenthalte (gemessen in Tagen) signifikant reduziert werden. Trotz ständiger FVIII-Spiegel von  $>180$  IE / dL wurden keine Nebeneffekte wie bspw. Thrombosen beobachtet (Federici et al., 2005).

Andere Studien wiederum berichten, dass eine (sekundäre) Prophylaxe zwar mit einer signifikanten Reduktion der Gesamt- und der Gelenkblutungshäufigkeit einhergeht, jedoch auch mit einem gesteigerten Verbrauch an Faktorkonzentrat im Vergleich mit einer vorherigen Bedarfsbehandlung (Coppola et al., 2005; Miners et al., 1998; Tagliaferri et al., 2006 und 2008).

In unserer Kohorte haben die Patienten der Gruppe mit Dauerbehandlung ebenfalls mehr Konzentrat unter Dauerbehandlung als unter (vorheriger) Bedarfstherapie verbraucht. Außerdem ist der Verbrauch an Konzentrat in dieser Gruppe wesentlich höher als der der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung. Vergleicht man jedoch den Verbrauch der beiden Gruppen a) – ‚primäre‘ Prophylaxe – und b) – ‚sekundäre‘ Prophylaxe – (Erläuterung s. Kapitel 2.2 „Patienteneinteilung“), so erkennt man, dass eine frühzeitig, vor eingetretenen Gelenkschäden begonnene Dauerbehandlung mit einem erheblich geringeren Verbrauch an Faktorkonzentrat einhergeht als eine zu einem späteren Zeitpunkt angesetzte Dauerbehandlung bei bereits vorhandenen Gelenkschäden (Median: 1760,76 vs. 3146,33 IE / kg Körpergewicht pro Jahr). Da Kosten beim vWS als lebenslange Erkrankung auf die Lebenszeit hochgerechnet werden müssen, ist die **primäre Prophylaxe mit einem um fast 50 % geringeren Konzentratverbrauch** auch **ökonomisch**.

Die Krankheitsverläufe der Patienten 10, 18 und 24 zeigen, dass eine Dauerbehandlung Gelenkblutungen nicht in jedem Fall vermeiden kann. Hier stellt sich zunächst einmal die Frage, ob diese Patienten therapeutisch optimal eingestellt sind. Ist dies der Fall, ist davon auszugehen, dass die Blutungsneigung dieser Patienten ohne Prophylaxe noch erheblich ausgeprägter wäre, was unweigerlich zur Gelenkdestruktion führen würde. Schaut man sich den Gelenkzustand der Patienten an, stellt man erstaunlicherweise fest, dass die Patienten 18 und 24 kaum Gelenkveränderungen aufweisen. Das spricht, wie oben bereits ausgeführt, dafür, dass die Prophylaxe die Ausprägung der Gelenkblutungen gering hält bzw. die Blutungsresorption beschleunigt. Bei Patient 10 hingegen sind viele Gelenke, in die es eingeblutet hat, arthropathisch. Diese gegensätzlichen Entwicklungen erklären sich durch die günstigeren Vorbedingungen bei den Patienten 18 und 24 zu Beginn der Prophylaxe (keine Gelenkschäden, Lebensalter: 1 bzw. 2 Jahre) im Ver-

gleich zu Patient 10 (bereits deutliche Arthropathien, Lebensalter: 31 Jahre). Unsere Daten weisen somit darauf hin, dass **die frühzeitige, prophylaktische Verabreichung von Faktor-konzentrat selbst bei sehr ausgeprägter Blutungsneigung den Circulus vitiosus der Gelenkblutungen** (Hoyer, 1994) **unterbricht**, der ohne Behandlung zur permanenten Gelenkdestruktion führt. Ein abwartendes Verhalten bei Patienten, die für eine Prophylaxe in Frage kommen, ist also weder für den Therapieerfolg noch für die Kosteneffektivität empfehlenswert.

Am Beispiel von Patient(in) 4 kann man diskutieren, ob die Dosis im Zeitraum der Dauerbehandlung hoch genug war, um Gelenkeinblutungen (und auch die oben genannten Menorrhagien) verhindern zu können (*Abb. 38*). Der geringe Unterschied zwischen dem Verbrauch an Faktor-konzentrat während der Dauerbehandlung (grün markierte Linie) und dem Verbrauch während der Bedarfsbehandlung (rot markierte Linie) weist darauf hin, dass die Injektionen ab dem 13. Behandlungsjahr nicht immer zuverlässig erfolgt sind. Hier spielt also auch die **Patienten-compliance** eine wichtige Rolle. Im weiteren Verlauf entschied die Patientin sich gegen die Fortsetzung der Dauerbehandlung. Es wurden jedoch immer wieder vorübergehende (Kurzzeit-) Dauerbehandlungen notwendig, so dass der Verbrauch des Konzentrats bei Bedarfsbehandlung kaum unter den der Dauerbehandlung sank. Eine regelmäßige, an der empfohlenen Dosis der „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ orientierte Faktorgabe, wie sie zwischen dem 9. und 12. Behandlungsjahr erfolgte, hätte die nachfolgenden Blutungsereignisse möglicherweise verhindern können.

Es leuchtet ein, dass in der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung die Patienten der Gruppe y) nach stattgefundenen Gelenkblutungen und Blutungsfolgeschäden als Kandidaten für eine Prophylaxe in Frage kommen. Sie würden wahrscheinlich von einer regelmäßigen, höher dosierten Faktorgabe und somit von einem konstanteren vWF- / FVIII-Spiegel profitieren. Selbst bei Patient 16 der Gruppe x) wäre nach den aufgetretenen Gelenkblutungsereignissen im 17. Behandlungsjahr in Verbindung mit einer erheblichen Verbrauchssteigerung der Übergang zu einer Dauerbehandlung eine Option. Besonders im Falle von Patient 21 wird deutlich, dass eine Prophylaxe unter optimalen Voraussetzungen schon vor Jahren etlichen Komplikationen hätte vorbeugen können.

In der Hämophilie besteht die Tendenz den Verbrauch an Faktorkonzentrat für die Prophylaxe im Erwachsenenalter zu reduzieren. Gleichzeitig werden bei Patienten, die unter Bedarfsbehandlung



eine Progression der Gelenk-Scores aufweisen, immer größere Mengen an Faktorkonzentrat eingesetzt. Man sollte daher nicht außer Acht lassen, dass diese Tendenzen auf lange Sicht in einem substanzuell vergleichbaren Konsum an Faktorkonzentrat resultieren (Fischer et al., 2002b; Lofqvist et al., 1997).

Die Hauptursachen für die **Höchstwerte im Verbrauch von Faktorkonzentrat** (Gelenkblutungen und deren Folgeschäden, rezidivierende Nasen- und Mundschleimhautblutungen, Menorrhagien und gynäkologische Blutungen sowie Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt) entsprechen den Hauptindikationen für die Einleitung einer Dauerbehandlung bei unseren Patienten. Es ist nachvollziehbar, dass Spitzenverbräuche in Verbindung mit besonders schweren Blutungsergebnissen oder mit einer besonders hohen Frequenz an Blutungen stehen, die den Patienten in eine Ausnahmesituation versetzen und ein besseres Therapiekonzept erfordern. Bestehen also häufige und hohe Verbrauchsspitzen, muss entschieden werden, ob der Patient von einer Bedarfs- zu einer Dauerbehandlung überwechseln soll oder, falls bereits eine Prophylaxe durchgeführt wird, ob eine Dosiserhöhung angebracht ist. Es ist somit eine logische Folge, dass die häufigsten Ursachen der Verbrauchshöchstwerte gleichzeitig die Beweggründe für den Beginn einer Dauerbehandlung darstellen.

## 4.8 Lebensqualität

Den Antworten der Fragebögen entnehmen wir, dass die Lebensqualität der vWS - Typ 3 - Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, zufriedenstellend ist. Da bei den Patienten ohne Dauerbehandlung die Zahl der ausgefüllten Bögen nicht ausreicht (3 von 9), können wir die Aussagen der beiden Patientengruppen aus Relevanzgründen nicht miteinander vergleichen. Unsere wichtigste Fragestellung nämlich, ob die Dauerbehandlung und die damit verbundene Abhängigkeit von regelmäßigen Injektionen die Patienten belastet oder bei ihren alltäglichen Aktivitäten beeinträchtigt, kann jedoch zuverlässig anhand der vorhandenen Bögen beantwortet werden.

Das subjektive Befinden der Mehrheit der Patienten unter Dauerbehandlung ist demnach sehr gut. Schmerzen oder Gehbeschwerden spielen unter Dauerbehandlung kaum eine Rolle im Alltag dieser Patienten. Sie fühlen sich durch ihre Blutungsneigung nicht ausgeschlossen von gesunden Mitmenschen und sind zufrieden mit ihrem Körper. Sie tendieren nicht zur Beunruhigung, finden aber selbst, dass sie vieles im Voraus planen müssen. Sie scheinen ihr Leben zusammen mit der

Blutungsneigung gut organisiert zu haben, sodass sie sich selbst durch die häufigen Injektionen nicht in ihren alltäglichen Aktivitäten unterbrochen fühlen. Die meisten Patienten denken, dass sie trotz ihrer Erkrankung und der erforderlichen Behandlung ein normales Leben führen werden. Sie haben keine Scheu vor Zukunftsplänen. Obwohl die Patienten mit ihrer positiven Einstellung zeigen, dass sie im Allgemeinen körperlich und psychisch gut mit ihrer Krankheit zurechtkommen, verbergen sie nicht, dass sie ständig mit einer gewissen Angst vor akuten Situationen leben, in denen sie auf äußere Hilfe angewiesen wären.

Was den Erfolg der Prophylaxe hinsichtlich der Blutungen angeht, so verdeutlichen die Antworten der Patienten, dass neben der bereits ausführlich diskutierten und zweifellos vorhandenen objektiven Wirkung des Faktorkonzentrates auch aus der subjektiven Sicht der Betroffenen die Blutungshäufigkeit und –stärke sowie die dadurch hervorgerufenen Schmerzen und Gelenksbeschwerden abgenommen haben.

Jedoch, selbst wenn die genannten Aussagen jeweils die Meinung einer deutlichen Mehrheit der Patienten unter Dauerbehandlung wiedergeben, sollte man nicht vergessen, dass es im Einzelfall Patienten gibt, die mit dieser Behandlungsform nicht so gut zurechtkommen. Bei wenigen Patienten bestehen weiterhin Schmerzen oder Schwierigkeiten beim Gehen. Auch eine psychische Belastung durch die Erkrankung ist möglich. Die betroffenen Patienten fühlen sich anders als gesunde Mitmenschen und sind manchmal verärgert wegen ihrer Blutungsneigung. Sie fühlen sich in ihrer Freiheit eingeschränkt und können ihre alltägliche Arbeit nicht in normalem Ausmaß erledigen. Eine kleine Minderheit hat kein Vertrauen in ihre eigene Einschätzung von Blutungen und in ihre Fähigkeit sie zu kontrollieren. Außerdem fürchten manche Patienten sich vor Injektionskomplikationen. Das macht deutlich, dass, unabhängig vom Nutzen der Injektionen, nicht jeder Patient für eine Heimselbstbehandlung geeignet ist. Manche Patienten sind von vornherein eher auf ärztliche Hilfe angewiesen als andere. Nicht alle Patienten schauen ihrer Zukunft sorglos entgegen, sondern einige sehen ihre Lebensplanung durch die Blutungsneigung beeinträchtigt. Und schließlich muss man auch erwähnen, dass immerhin zwischen 1 und 2 Patienten, je nach Fragestellung, den Erfolg der Injektionen subjektiv nicht nachvollziehen können.

Alles in allem unterstreicht die Auswertung des Fragebogens hinsichtlich der Lebensqualität überwiegend die Vorteile einer Prophylaxe, während die Nachteile in den Hintergrund rücken. Diese Daten zur Beurteilung der Lebensqualität von Patienten unter Dauerbehandlung stimmen

inhaltlich mit denen der oben erwähnten Studie der Italian Association of Hemophilia Centers (AICE) über 84 Hämophilie-Patienten, die im Jugend- oder Erwachsenenalter von einer Bedarfs- zu einer Dauerbehandlung übergewechselt sind (Tagliaferri et al., 2008), überein. Die Unannehmlichkeiten der vorbeugenden Behandlungsform scheinen gegenüber den Beschwerden ohne Dauertherapie lediglich eine untergeordnete Rolle zu spielen. Allerdings ist auch hier zu beachten, dass nicht alle Patienten gleich sind, sondern sehr unterschiedliche Ansprüche und Erwartungen an eine Therapie herantragen. Ebenso differieren die Einstellung zu sich selbst und der Erkrankung, die Tendenz zur Besorgnis und auch der Glaube an Sinn und Nutzen einer Behandlung von Patient zu Patient erheblich. Folglich ist die Beurteilung der Eignung eines Patienten für eine Prophylaxe nicht nur in therapeutischer, sondern auch in praktischer Hinsicht, von größter Bedeutung.

#### **4.9 Prophylaxe des vWS - Typ 3 im Vergleich zur Hämophilie A**

Unter unseren vWS - Typ 3 - Patienten mit langjähriger Dauerbehandlung befinden sich vor allem Patienten mit schwerwiegendem und komplexem Krankheitsverlauf, die im Rahmen rezidivierender Blutungen und Blutungskomplikationen nach und nach an die bestmöglich adaptierte Behandlung herangeführt worden sind (Beispiele: Patienten 10, 12). Andererseits gibt es Patienten, die frühzeitig eine Prophylaxe erhalten haben, woraufhin sich der Folgeverlauf weniger kompliziert gestaltete (Beispiele: Patienten 1, 22).

Entsprechend sind bei den Patienten mit langjähriger Bedarfsbehandlung einerseits komplikationsarme Verläufe zu registrieren (Beispiel: Patient 2) und andererseits Verläufe mit zahlreichen Blutungen verschiedener Blutungstypen, die oftmals eine vorübergehende Kurzzeitprophylaxe erfordern (Beispiel: Patient 21).

Daraus ergibt sich der bereits diskutierte Konflikt um die Auswahl der Therapieform (Dauer- vs. Bedarfsbehandlung): **Die Mehrzahl der vWS - Typ 3 - Patienten profitiert von einer frühzeitigen Dauerbehandlung** (Berntorp und Petrini, 2005), um die wichtigsten Therapieziele – Verminderung der Blutungshäufigkeit, Verhütung von Gelenkblutungen und Gelenkfunktions-einbußen, Ermöglichung eines normalen Soziallebens (*Tab. 4*) – erreichen zu können. Eine kleine Patientengruppe kommt hingegen mit einer an die Blutungsereignisse adaptierten Bedarfsbehandlung aus. Eine Dauerbehandlung würde bei diesen Patienten dem Ziel einer möglichst normalen

Lebensführung entgegenwirken, weil der Injektionsaufwand unter Umständen größer wäre als die Beeinträchtigung durch die Blutungsneigung.

Man kann also zusammenfassen, dass es beim schweren vWS eine Patientensubgruppe gibt, die wie die Hämophilie A - Patienten nicht auf eine prophylaktische Behandlung mit Faktorkonzentrat verzichten kann. Diese Behandlungsform stellt zur Zeit die einzige Möglichkeit zur Prävention der schweren hämophilieartigen Blutungen dar, welche ohne adäquate Therapie nicht selten zu längerfristigen Komplikationen, Krankenhausaufenthalten, Arbeitsunfähigkeit und Minderung der Erwerbsfähigkeit sowie zu Beeinträchtigung der Lebensqualität, Behinderungen bei alltäglichen Aktivitäten und zu psychischen Belastungssituationen führen. Um die Effektivität – und auch die Wirtschaftlichkeit – der Prophylaxe beim vWS - Typ 3 zu maximieren, sollte die Behandlung möglichst in frühem Lebensalter und vor dem Auftreten von Blutungskomplikationen, wie Arthropathien, eingeleitet werden. Da die Patienten der genannten Subgruppe keine erkennbaren laborchemischen Besonderheiten aufweisen gegenüber den Patienten der zweiten Subgruppe, bei denen eine Bedarfsbehandlung ausreicht, müssen sie anhand des klinischen Verlaufs der adäquaten Behandlung zugeführt werden. Wie wir gesehen haben, ist das klinische Bild des vWS - Typs 3 sehr heterogen, und es bestehen individuell große Schwankungen betreffend Häufigkeit und Typ der Blutungen sowie hinsichtlich der Folgeschäden und des Behinderungsgrades nach Blutungsereignissen. Diese Heterogenität erschwert es erheblich, den jeweiligen Krankheitsverlauf eines Patienten, bei dem ein schweres vWS diagnostiziert wurde, vorauszusehen und adäquat einzuschätzen, ob eine Bedarfs- oder eine Dauerbehandlung vorteilhafter für ihn ist.

Federici und Mannucci nennen 3 Patiententypen mit schwerem vWS, für die eine Prophylaxe die optimale Therapieoption darstellt: (I) Patienten mit häufigen Hämarthrosen, besonders wenn der FVIII-Plasmaspiegel unter 5 IE / dL liegt, (II) Patienten mit rezidivierenden gastrointestinalen Blutungen und (III) Kinder mit häufigem Nasenbluten, das Anämien verursachen kann (Federici und Mannucci, 2007). Angesichts aller im Rahmen dieser Arbeit erhobenen und mit der Literatur kritisch abgewogenen Daten ist die **Indikationsstellung einer Prophylaxe** zum einen in jedem Fall nach dem Auftreten einer Gelenkblutung oder einer schweren inneren Blutung zu empfehlen, zum anderen sollte, in Abhängigkeit vom Belastungsgrad und der Compliance des Patienten, bei häufigen Blutungen des thrombozytär-vaskulären Typs (Oldenburg und Riess, 2002) individuell darüber entschieden werden, ob eine Prophylaxe physische und psychische Belastungen vermindern und die Lebensqualität erhöhen kann. Abschließend sind auch das Ansprechen der Patienten

auf die Therapie und somit die erforderliche Dosis an Faktorkonzentrat sowie die Injektionsintervalle zur Verhütung von Blutungen von Patient zu Patient verschieden. Hier erweist es sich als effektiv mit einer – an den „Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ orientierten – relativ hoch dosierten Therapie zu beginnen, um möglichen Komplikationen gleich am Anfang entgegenzuwirken. Im weiteren Verlauf werden die Dosis und Injektionsfrequenz entsprechend der Blutungshäufigkeit und –intensität schrittweise auf den einzelnen Patienten abgestimmt. Der vWS - Typ 3 - Patient erhält also eine **am klinischen Verlauf ausgerichtete „maßgeschneiderte“ Therapie**. Einige Patienten werden ihr Leben lang keine Prophylaxe benötigen. Andere werden ab der Diagnosestellung von einer Prophylaxe profitieren. Durch eine individuell angepasste Behandlung werden Gelenkblutungen möglicherweise erst wesentlich später im Krankheitsverlauf auftreten und zu diesem Zeitpunkt ggf. eine Umstellung der Therapie erforderlich machen. Folglich setzt die bestmögliche Versorgung der vWS - Typ 3 - Patienten eine langjährige Erfahrung voraus, wie sie ausschließlich **in spezialisierten Behandlungszentren** gewährleistet werden kann.

## 5 Zusammenfassung

Das vWS ist die häufigste vererbte Bluterkrankheit. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 24 Patienten untersucht, die an vWS - Typ 3, der seltensten und klinisch schwerwiegendsten Unterform des vWS, bei der der vWF im Blut stark vermindert ist oder gar vollständig fehlt, erkrankt sind. Die betroffenen Patienten sind auf vWF-haltiges FVIII-Konzentrat angewiesen, da sie, neben häufigen Nasen- und Schleimhautblutungen, v. a. auch unter Gelenkblutungen leiden, die ohne Behandlung Gelenkschäden, ähnlich der hämophilen Arthropathie, verursachen. Ein standardisiertes Therapieschema ist, im Gegensatz zur schweren Hämophilie, infolge erheblichen Datenmangels für vWS - Typ 3 - Patienten noch nicht definiert. Es bleibt bisher unklar, welche Patienten mit einer Bedarfsbehandlung auskommen und welche Patienten von einer prophylaktischen Dauerbehandlung profitieren. Ziel dieser Studie ist herauszufinden, ob die Erfahrungen mit der Prophylaxe der schweren Hämophilie nicht auch für die Patienten mit vWS - Typ 3 von Nutzen sein können. Es soll untersucht werden, ob ein Leben mit Bedarfsbehandlung oder ein Leben mit regelmäßigen prophylaktischen Faktorkonzentratgaben vorteilhafter ist.

Voraussetzung dafür war zunächst einmal die gründliche Analyse des Krankheitsbildes unserer Patienten seit Beginn ihrer Aufnahme ins Hämophilie-Zentrum der Universitätsklinik Bonn. Anhand der Patientenprotokolle, der Telefonkartei und der Krankenhausberichte wurden Lokalisation, Intensität und Häufigkeit der Blutungen ermittelt. Unter Aufstellung von röntgenologischen und orthopädisch-klinischen Gelenk-Scores konnten der Gelenkstatus der Patienten objektiviert und Veränderungen über die Zeit verfolgt werden. Zum Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen wurden die Patienten in die beiden Gruppen „Patienten mit Dauerbehandlung“ und „Patienten mit Bedarfsbehandlung“ eingeteilt. Anhand der Lieferdaten des Faktorkonzentrates konnte die jährlich verbrauchte Menge bestimmt und eine durchschnittliche wöchentliche Dosis ermittelt werden. Blutungsereignisse und Gelenkveränderungen während der jeweiligen Behandlungsform wurden über den ganzen Beobachtungszeitraum hinweg analysiert und interpretiert. Schließlich erhielten die Patienten einen standardisierten, gering modifizierten Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität unter Dauerbehandlung.

Bei den 24 Patienten handelt es sich um 15 Frauen und 9 Männer, die im Alter von 10,5 Jahren (Median) ins Hämophilie-Zentrum aufgenommen wurden. 15 der 24 Patienten (62,5 %) erhielten nach einem Beobachtungszeitraum von im Median 2 Jahren und im medianen Lebensalter von 9 Jahren eine prophylaktische Dauerbehandlung (regelmäßige Injektionen von Faktorkonzentrat,

i. d. R. zwischen 1- bis 3-mal pro Woche). Bezüglich der Leerwerte der Gerinnungsparameter (FVIII- / vWF-Werte ohne Substitution) konnten wir kein Unterscheidungskriterium zwischen den Patienten mit und ohne Dauerbehandlung erkennen. Auf jeden Patienten entfallen im Durchschnitt **20,69 Beobachtungsjahre**. Eine **Prophylaxe** wurde bei den betroffenen Patienten während durchschnittlich **14,73 Jahren** durchgeführt. Durchschnittlich ereigneten sich bei allen Patienten im Beobachtungszeitraum 3,71 Blutungen / Jahr. Im Geschlechtsvergleich lag die Blutungszahl bei Männern etwas höher als bei Frauen (4,18 vs. 3,43), welche häufiger einer Dauerbehandlung unterlagen (73,3 % der Frauen vs. 44,4 % der Männer). Die häufigsten **Blutungstypen** waren Nasenbluten, Hämatome, Schleimhautblutungen, Muskel- und Gelenkblutungen sowie Menorrhagien. Die durchschnittliche **Blutungshäufigkeit** lag bei Patienten mit Dauerbehandlung bei 3,16 Blutungen / Jahr etwas tiefer als in der Patientengruppe ohne Dauerbehandlung bei 4,64 Blutungen / Jahr. Ein besonders deutlicher Unterschied in der Blutungshäufigkeit fand sich in der Patientengruppe mit Dauerbehandlung zwischen dem Zeitraum vor Einführung der Dauerbehandlung (4,96 Blutungen / Jahr) und dem Zeitraum nach Beginn der Dauerbehandlung (2,70 Blutungen / Jahr). Insbesondere die durchschnittliche Häufigkeit der Nasen- und Schleimhautblutungen konnte **durch die Prophylaxe um über die Hälfte reduziert** werden. Für die Einführung einer Prophylaxe waren bei 46,7 % der Patienten Gelenkblutungen und bei 26,7 % der Patienten insgesamt häufige Blutungen v. a. der Nasen- und Mundschleimhaut verantwortlich. Dies hebt hervor, dass die **Indikation** für eine Prophylaxe nicht von vornherein auf die schwerwiegenden Blutungen des plasmatischen Typs zu reduzieren ist, sondern dass man auch die Blutungen des thrombozytär-vaskulären Typs einbeziehen muss, welche im Alltag die Lebensqualität erheblich einschränken und in seltenen Fällen sogar lebensbedrohliche Ausmaße annehmen können. **Arthropathien** in mindestens 1 Gelenk entstanden bei 13 Patienten (54,2 %), am häufigsten im Sprunggelenk (50 % aller Patienten) und im Knie (16,7 %). Der Gesamtgelenkzustand ist, insbesondere bei den **Patienten mit frühzeitiger Prophylaxe** (Beginn der Dauerbehandlung vor dem Auftreten von Gelenkschäden), bei einem mittleren **Gesamt-Pettersson-Score von 1,4** (von insgesamt 104 möglichen Punkten) überaus günstig im Vergleich zu den Patienten mit später einsetzender Dauerbehandlung, welche nach ähnlich langem Behandlungszeitraum einen mittleren Gesamt-Pettersson-Score von 24,5 aufweisen. **Gelenkblutungen** fanden im Beobachtungszeitraum bei 70,83 % der Patienten mit einer Frequenz von 0,44 Blutungen / Jahr statt. Die Häufigkeitsverteilung der Gelenkblutungslokalisationen entspricht derjenigen der Arthropathien (Sprunggelenk > Knie > Ellbogen > Hüfte). Bei

Patienten ohne Gelenkblutungen entstehen keine Arthropathien. Es ist ein gewisser Zusammenhang zwischen allgemein häufigen Blutungsereignissen und dem Auftreten von Gelenkblutungen zu erkennen, was im Einzelfall auf die Notwendigkeit einer Prophylaxe hindeuten kann. Die Aufstellung der Pettersson-Röntgen-Scores der Sprung- und Kniegelenke ergibt, dass die Sprunggelenke im Allgemeinen stärker beschädigt sind als die Kniegelenke. Auch bei Patienten unter Dauerbehandlung ist eine **Steigerung der Scores** über die Zeit zu beobachten, welche jedoch **bei frühzeitig beginnender Prophylaxe etwas geringer** ausfällt. Die orthopädisch-klinischen Scores weisen wesentlich bessere Werte und kaum eine Progression auf. Die klinischen Scores, insbesondere der Kniegelenke, der Patienten mit Dauerbehandlung tendieren sogar zur Besserung, was wir auf physische Aktivitäten und Muskelkrafttraining zurückführen, welche wiederum oft erst durch die Prophylaxe ermöglicht werden. Bei den Patienten ohne Dauerbehandlung sind in 2 Fällen katastrophale Röntgen-Scores mit einer starken Progression zu beobachten, die im Zusammenhang mit zahlreichen Gelenkeinblutungen und sehr variablem Verbrauch an Faktorkonzentrat stehen. Im Einzelfall kann man eine Verschlechterung der Scores bei Abbruch der Dauerbehandlung erkennen.

Alle Patienten verbrauchten wöchentlich durchschnittlich ~40 IE / kg Körpergewicht. Bei den Patienten mit Dauerbehandlung waren es ~60 IE / kg Körpergewicht, wobei die benötigte Menge bei frühzeitig beginnender Prophylaxe geringer war (1760,76 IE / kg Körpergewicht / Jahr vs. 3146,33 IE / kg Körpergewicht / Jahr). Eine **primäre Prophylaxe** ist somit **ökonomischer** als eine sekundäre. Verbrauchshöchstwerte sind im Wesentlichen auf Behandlungen im Krankenhaus oder auf Gelenkblutungen und blutungsbedingte Bewegungseinschränkungen zurückzuführen und können auf die Notwendigkeit einer (höher dosierten) Prophylaxe hinweisen. Unter Dauerbehandlung kamen bei manchen Patienten kaum noch Gelenkblutungen vor, während bei anderen Patienten weiterhin Einblutungen stattfanden, die jedoch - möglicherweise aufgrund einer geringen Ausprägung durch das substituierte Faktorkonzentrat - keine Verschlechterung der Gelenk-Scores bewirkten. Was die **Lebensqualität** betrifft, spielen die Unannehmlichkeiten der vorbeugenden Behandlungsform bei den Patienten nur eine geringe Rolle. Die Betroffenen sind der Meinung, dass sie trotz ihrer Erkrankung und der erforderlichen Behandlung ein normales Leben führen werden. Von der positiven Wirkung des Faktorkonzentrates auf Häufigkeit und Stärke ihrer Blutungen sind sie überzeugt.

Im Rahmen dieser Arbeit gelangten wir zu der Überzeugung, dass die **Mehrheit der vWS - Typ 3 - Patienten eine Dauerbehandlung benötigt**. Hauptindikationen sind das Auftreten einer



Gelenkblutung oder einer schweren inneren Blutung sowie, nach individueller Abwägung, häufige Blutungen des thrombozytär-vaskulären Typs (Nasen- und Mundschleimhautblutungen und Menorrhagien). Die Einführung der Prophylaxe in früherem Lebensalter, möglichst vor dem Auftreten von Gelenkblutungen und Gelenkschäden, sowie das Einsetzen höherer Dosen sind prädiktive Faktoren, die den therapeutischen Effekt optimieren können. Wegen der großen klinischen Variabilität des vWS - Typs 3 ist für jeden Patienten die Entwicklung eines **individuellen Therapieschemas** in einem spezialisierten Hämophilie-Zentrum erforderlich.

## 6 Anlage I: Fragebogen zur Lebensqualität

### 1. Hier möchten wir etwas über Ihre Blutungsneigung und Ihre KÖRPERLICHE GESUNDHEIT erfahren

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	taten mir meine Schwellungen weh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	hatte ich Schmerzen in meinen Gelenken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	war Bewegung für mich schmerzhaft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	konnte ich nicht so lange gehen, wie ich eigentlich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ...	brauchte ich wegen meines Zustands mehr Zeit um mich fertig zu machen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 2. Und nun Fragen darüber, welche GEFÜHLE Sie wegen Ihrer Blutungsneigung haben?

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	fühlte ich mich durch meine Erkrankung belastet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	war ich sauer wegen meiner Blutungsneigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	war ich wegen meiner Erkrankung beunruhigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	fühlte ich mich wegen meiner Blutungsneigung ausgeschlossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3. Wie hat die Blutungsneigung Ihre EINSTELLUNG zu sich selbst beeinflusst?

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	habe ich gesunde Leute in meinem Alter beneidet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	war ich mit meinem Körper zufrieden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	hat mir die Blutungsneigung das Leben schwer gemacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	fühlte ich mich wegen meiner Blutungsneigung anders als die anderen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ...	war ich in der Lage, nicht die ganze Zeit an meine Blutungsneigung zu denken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**4. Diese Fragen sind zum Thema SPORT UND FREIZEIT**

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer	Trifft nicht auf mich zu
1. ...	musste ich wegen meiner Erkrankung auf Sportarten verzichten, die ich mag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	musste ich auf Sportarten wie Fussball verzichten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	habe ich genau so viel Sport wie alle anderen gemacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	hatte ich nicht die Freiheit zu reisen wie ich wollte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ...	musste ich alles im Voraus planen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**5. Diese Fragen beziehen sich auf die ARBEIT UND SCHULE**

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer	Trifft nicht auf mich zu
1. ...	konnte ich trotz meiner Blutungsneigung regelmäßig zur Arbeit/ in die Schule gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	konnte ich wie andere gesunde Kollegen arbeiten/studieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	waren meine alltäglichen Aufgaben im Beruf/in der Schule durch die Blutungsneigung gefährdet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	ist es mir schwergefallen, mich auf Arbeit/Schule zu konzentrieren, weil ich Schmerzen hatte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**6. Was machen Sie, um mit Ihrer Blutungsneigung ZURECHTZUKOMMEN?**

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	habe ich mich bemüht, Blutungen frühzeitig zu erkennen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	konnte ich gut einschätzen, ob ich eine Blutung hatte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	konnte ich meine Blutungen kontrollieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**7. Und Ihre BEHANDLUNG?**

<i>In den vergangenen 4 Wochen ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	war ich wegen meiner Blutungsneigung abhängig von dem Faktorkonzentrat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	war ich wegen meiner Behandlung von den Ärzten abhängig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	störte mich der Zeitaufwand für die Injektionen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	fühlte ich mich durch die Injektionen in meinen täglichen Aktivitäten unterbrochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ...	hatte ich Angst vor Komplikationen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. ...	hatte ich Probleme mit der Form der Einnahme meines Gerinnungsfaktors	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. ...	hatte ich Angst, dass im Notfall andere Ärzte nicht wissen, wie man meine Blutungsneigung behandelt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. ...	war ich mit dem Hämophilie-Zentrum zufrieden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**8. Was denken Sie über die ZUKUNFT?**

<i>In der letzten Zeit ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	denke ich, dass es für mich schwierig sein wird, ein normales Leben zu führen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	denke ich, dass die Dinge in der Zukunft leichter werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	mache ich mir Sorgen um meine Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	ist meine Lebensplanung durch meine Blutungsneigung beeinflusst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ...	hatte ich Angst, dass ich einen Rollstuhl benötigen werde	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**9. Die nächsten Fragen beziehen sich auf die Blutungsneigung und Ihre FAMILIENPLANUNG**

<i>In der letzten Zeit ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer	Trifft nicht auf mich zu
1. ...	habe ich Probleme ein Kind zu haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	habe ich Angst, dass ich kein Kind haben kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	habe ich Angst, dass ich mich nicht um meine Kinder kümmern kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ...	fürchte ich, dass ich keine Familie gründen kann	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

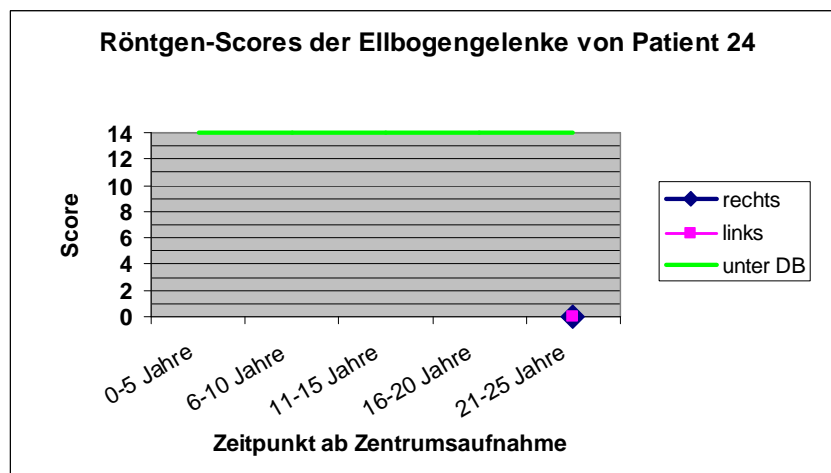
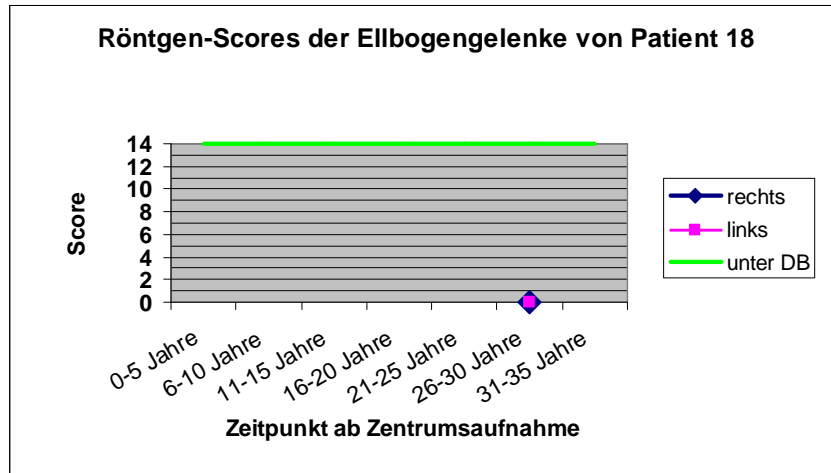
**10. Wie steht es um Ihre BEZIEHUNGEN oder PARTNERSCHAFT?**

<i>In der letzten Zeit ...</i>		nie	selten	manchmal	oft	immer
1. ...	finde ich es schwierig wegen meiner Blutungsneigung eine Beziehung anzufangen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ...	bin ich unsicher in meinen Beziehungen wegen meiner Blutungsneigung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ...	kann ich keine normale Beziehung haben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

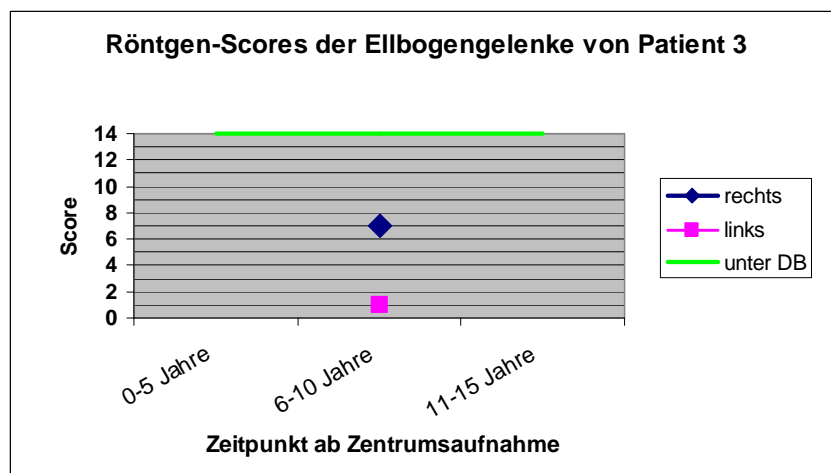


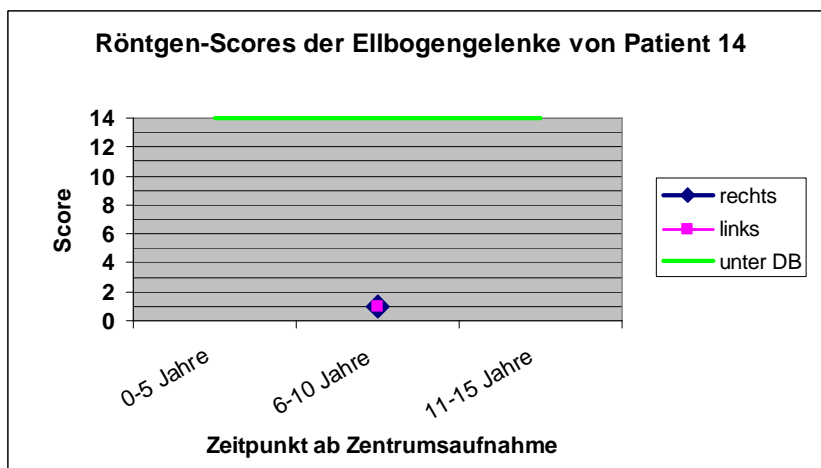
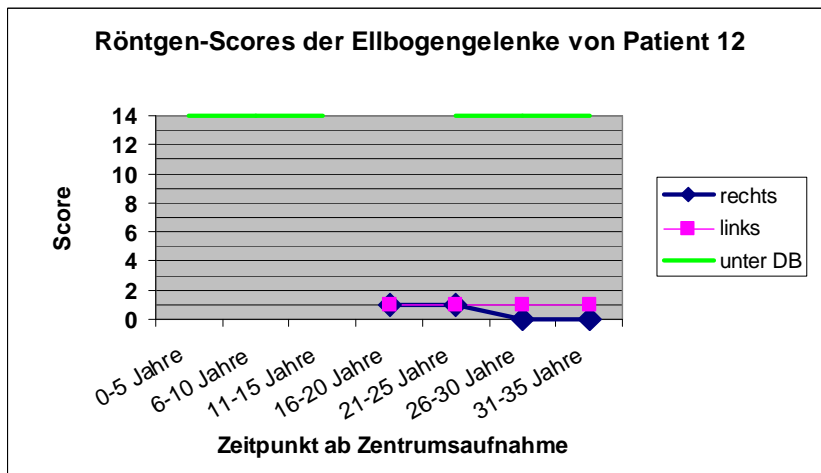
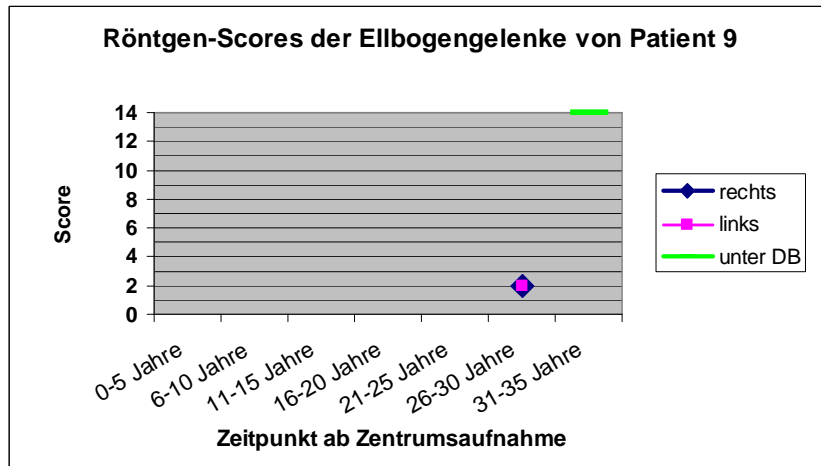
## 7 Anlage II: Gelenk-Scores der Ellbogen- und Hüftgelenke

### Gruppe a):



### Gruppe b):







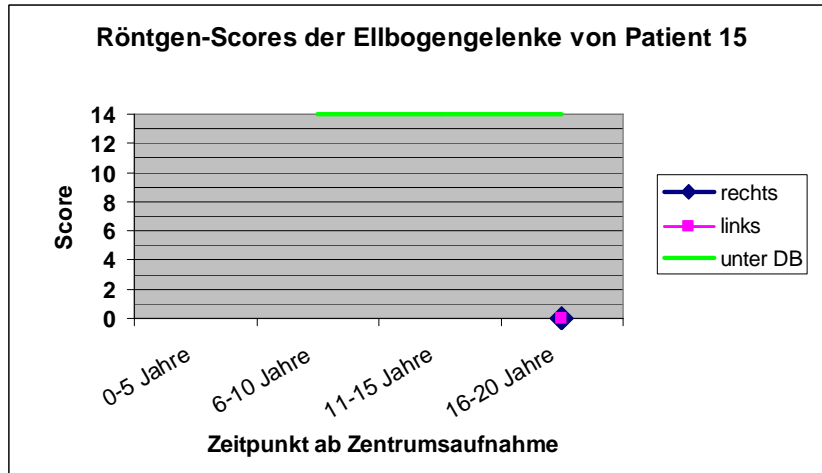
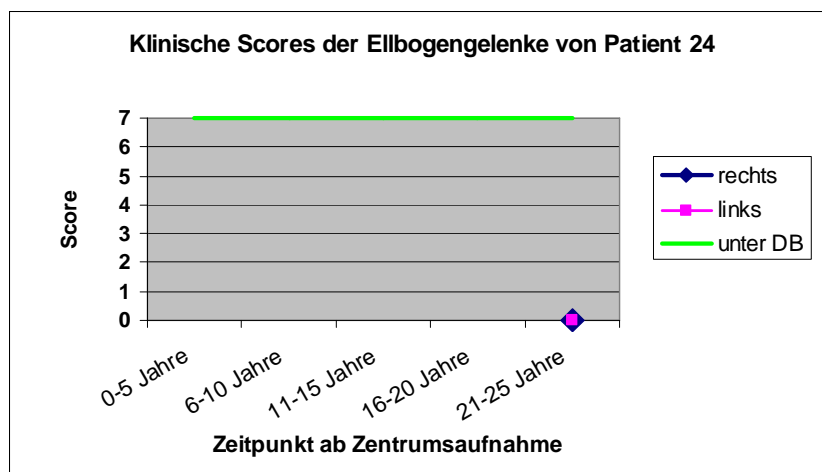
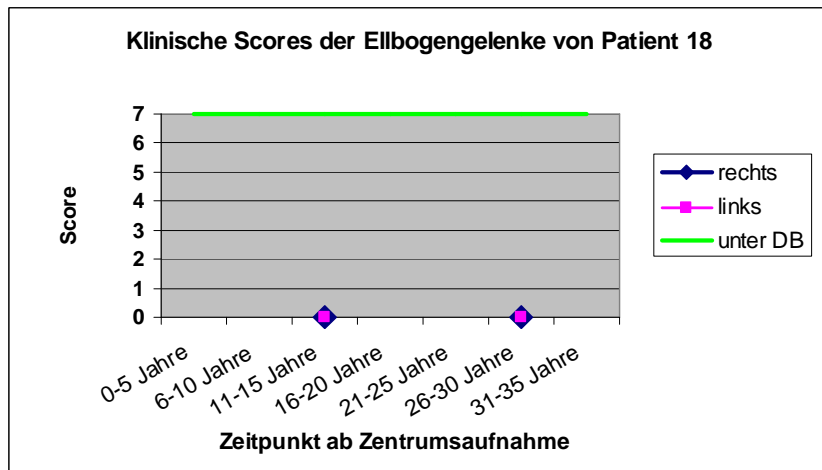
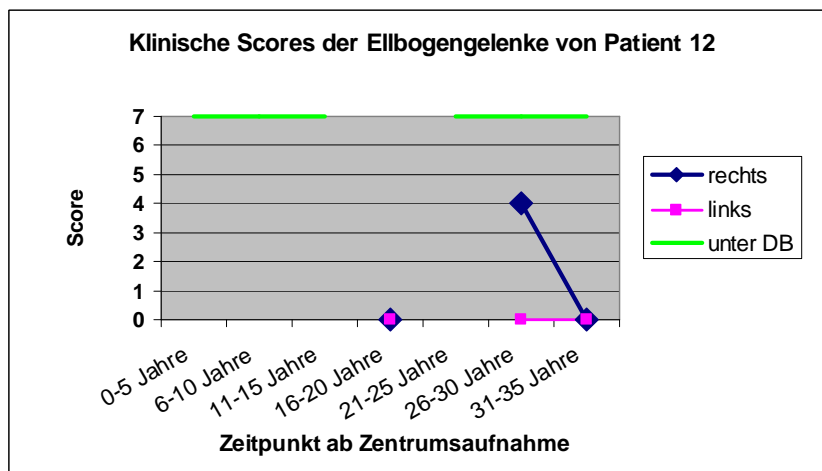
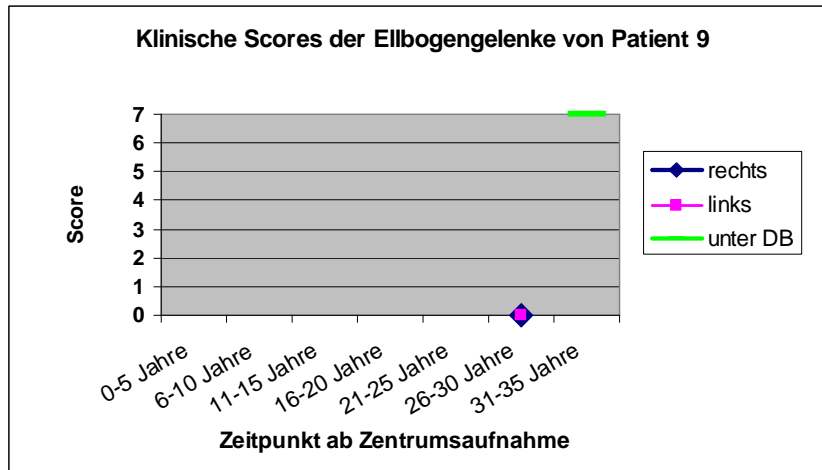
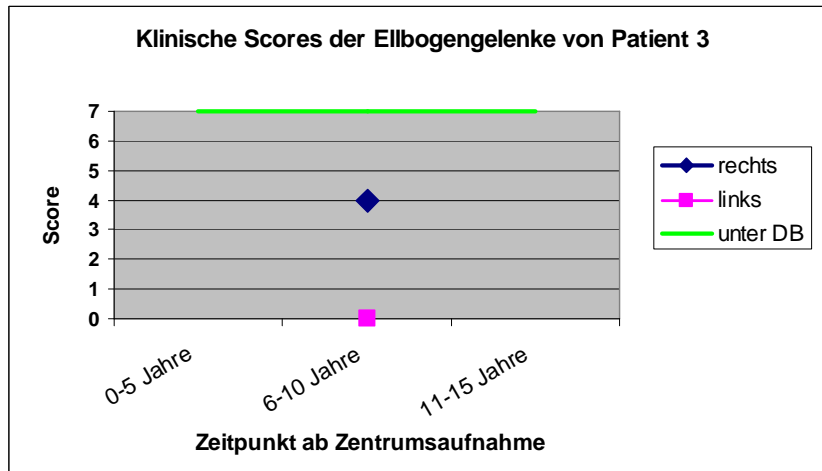


Abb. II-1: Röntgenologische Scores der Ellbogengelenke der Patienten mit Dauerbehandlung

### Gruppe a):



**Gruppe b):**



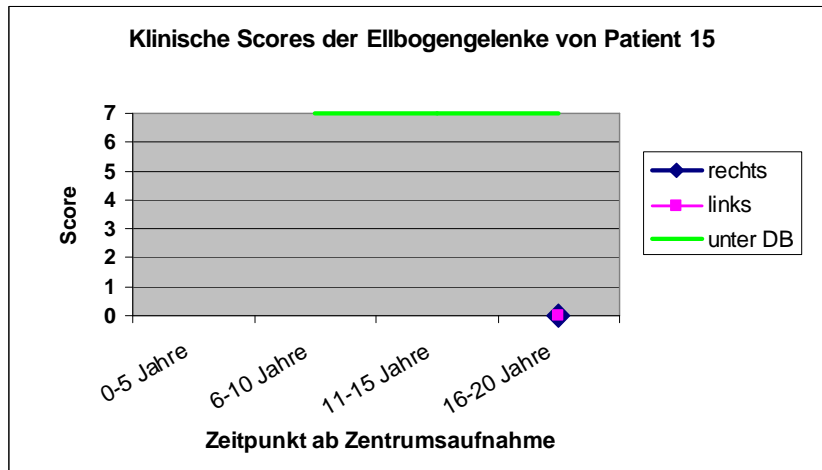
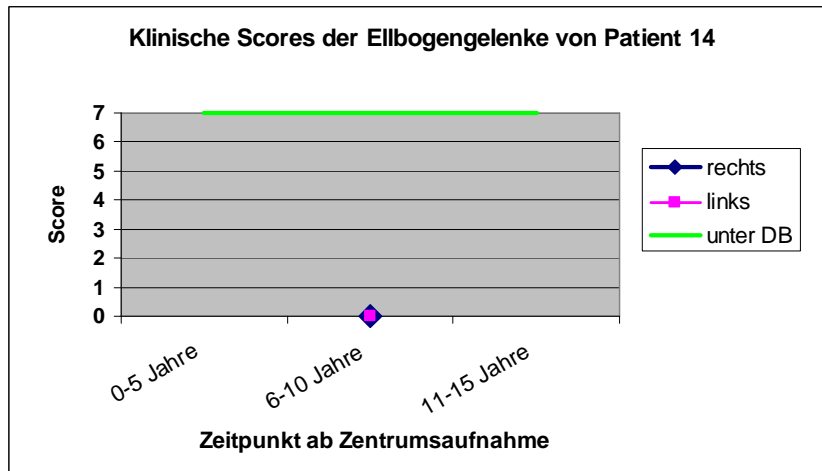
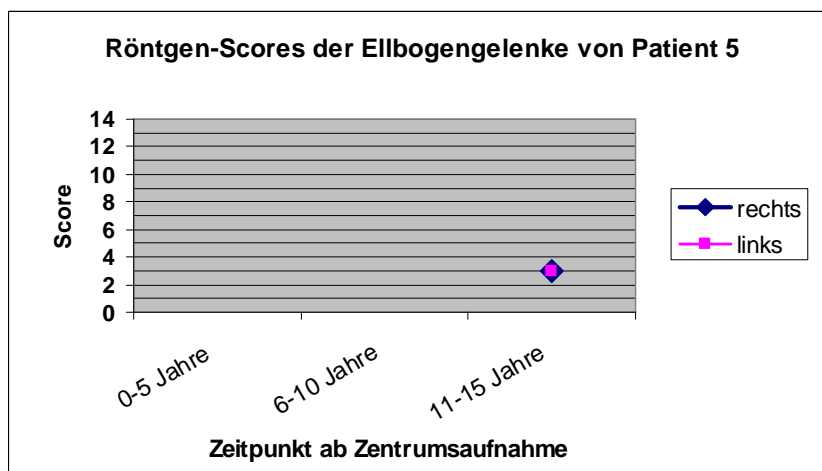


Abb. II-2: Klinische Scores der Ellbogengelenke der Patienten mit Dauerbehandlung

### Gruppe y):



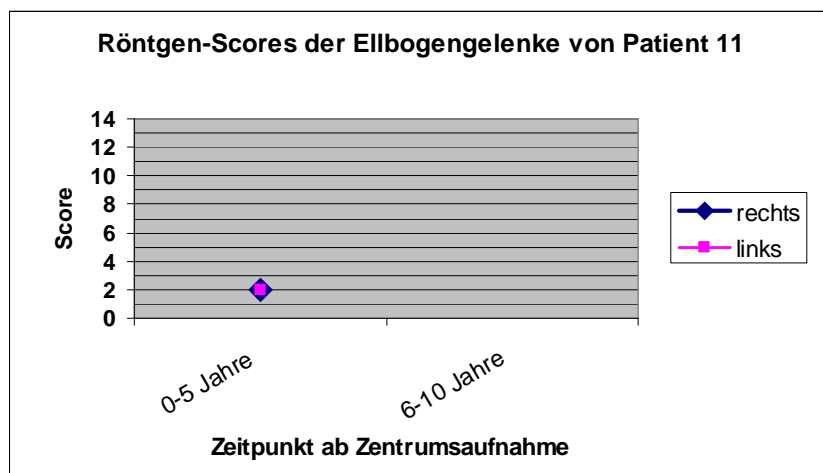
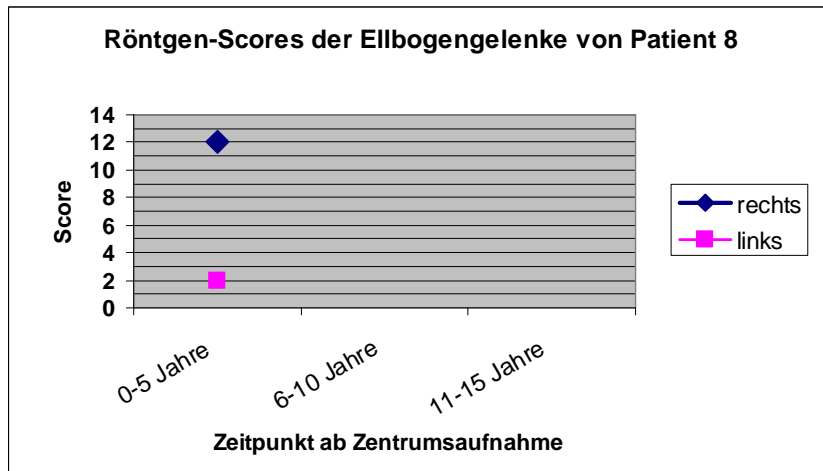
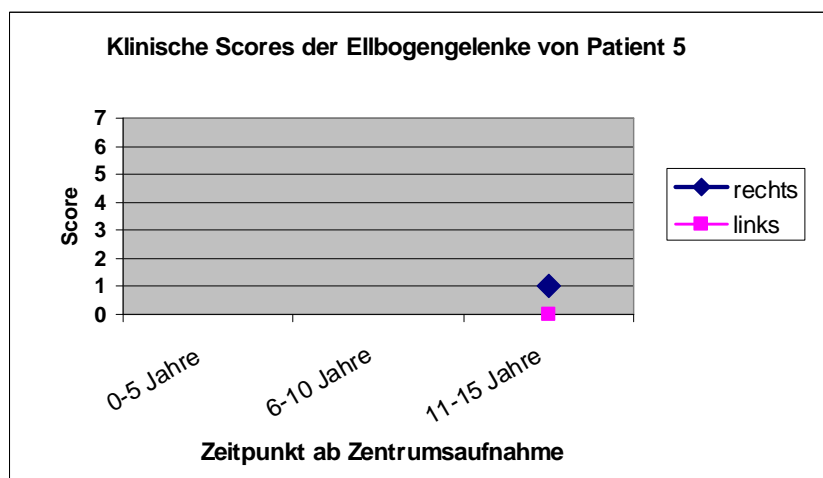
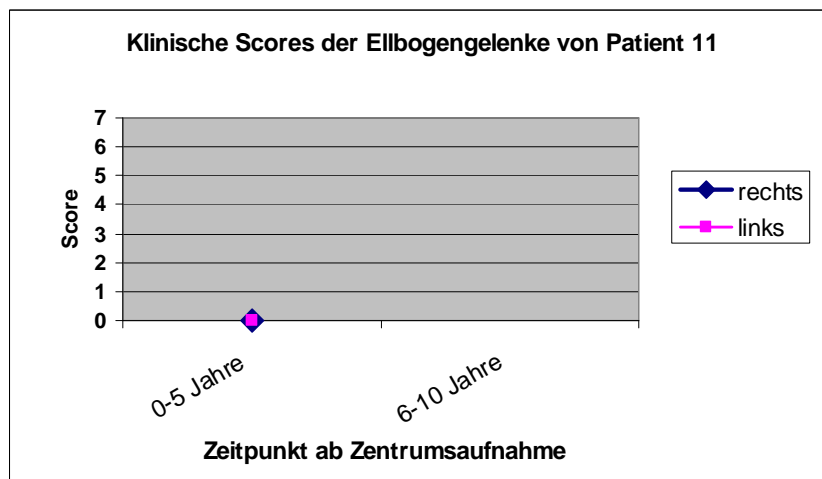
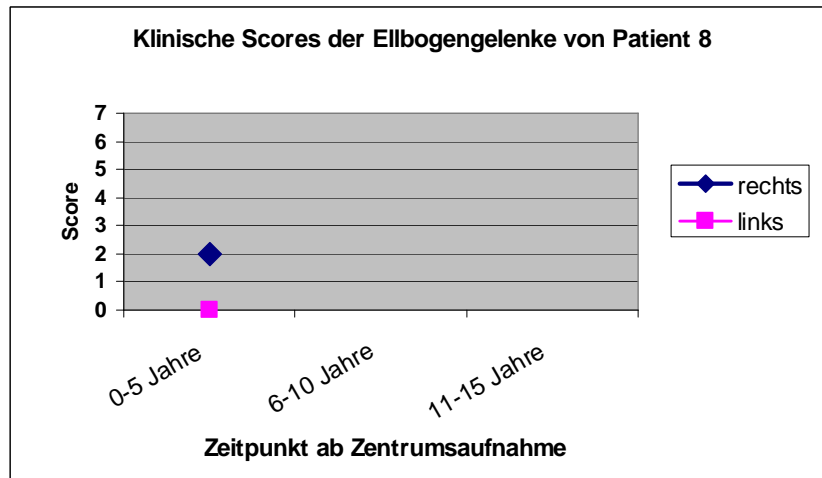


Abb. II-3: Röntgenologische Scores der Ellbogengelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung

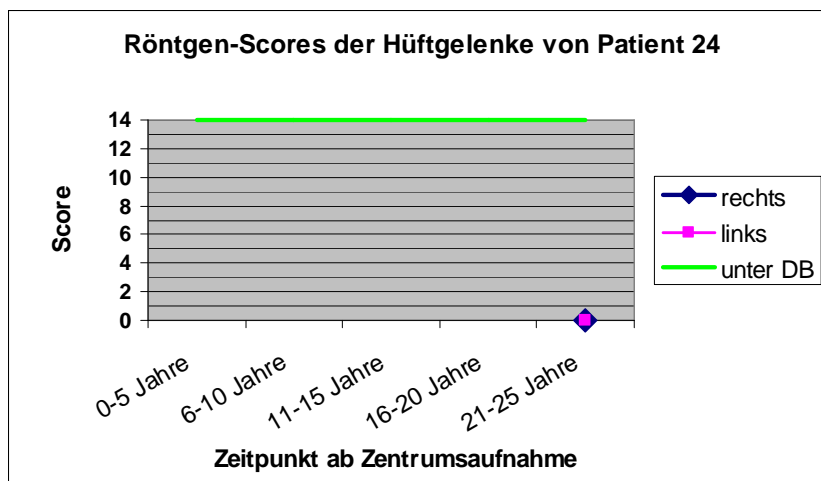
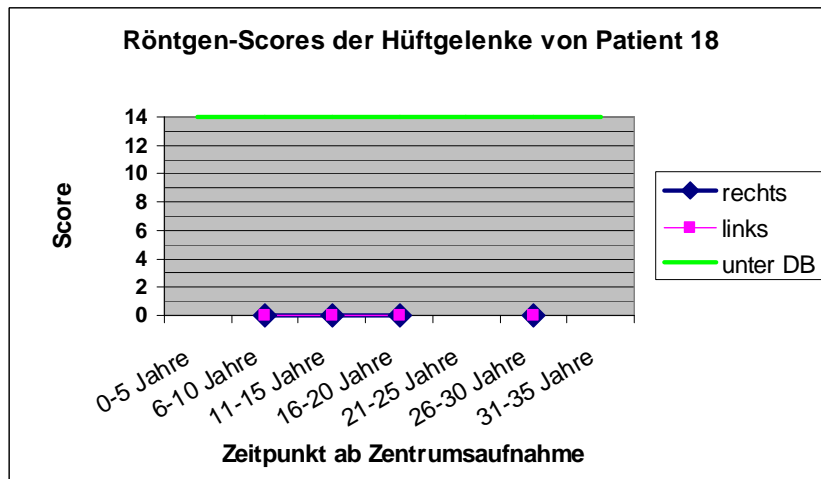
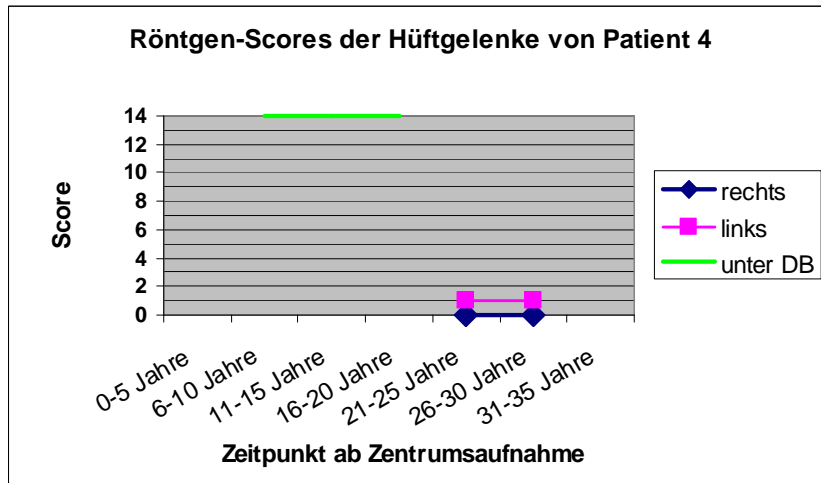
### Gruppe y):



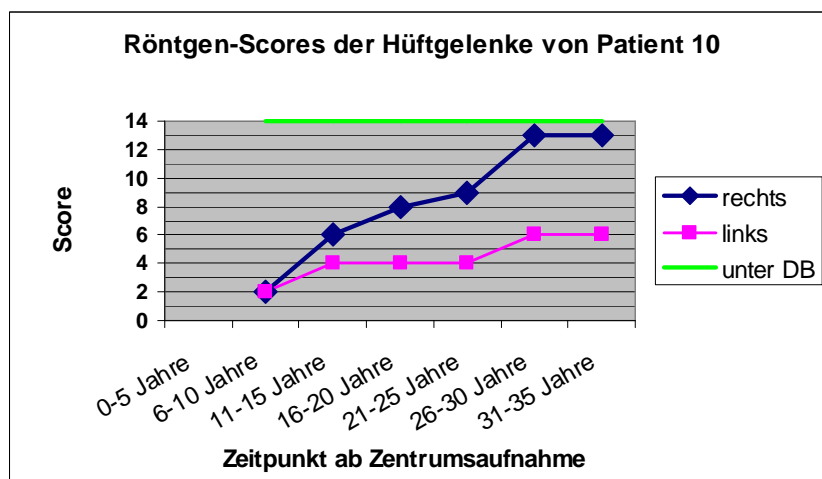
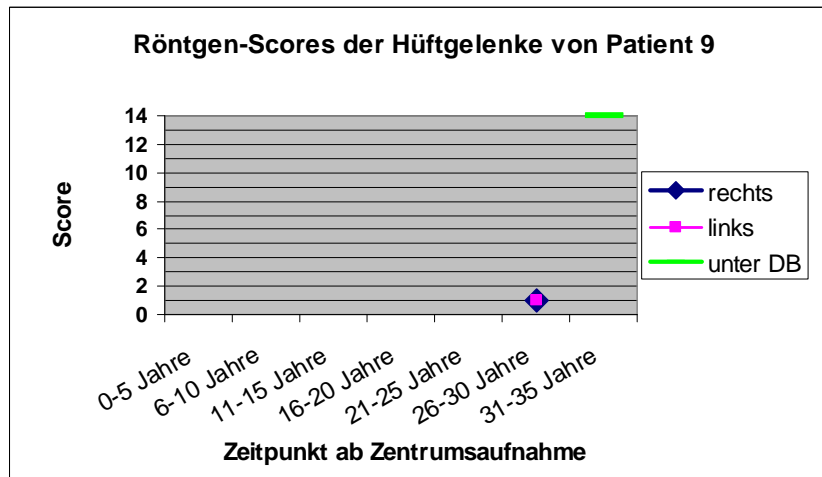
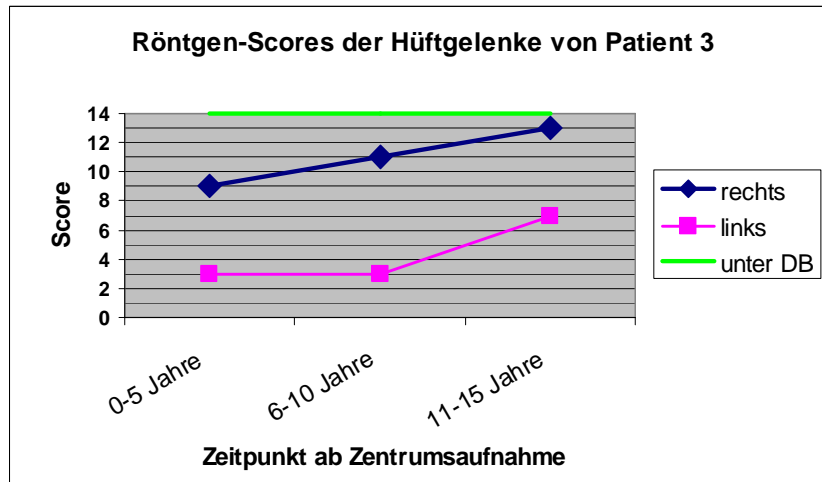


**Abb. II-4: Klinische Scores der Ellbogengelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung**

**Gruppe a):**



**Gruppe b):**



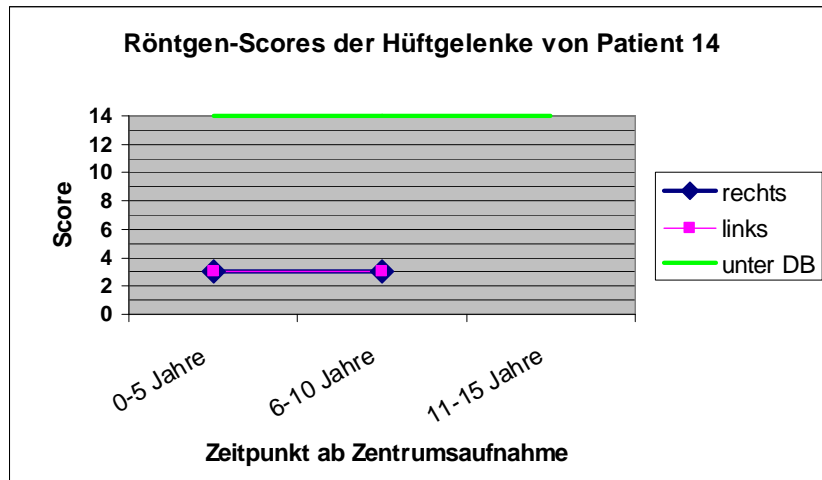
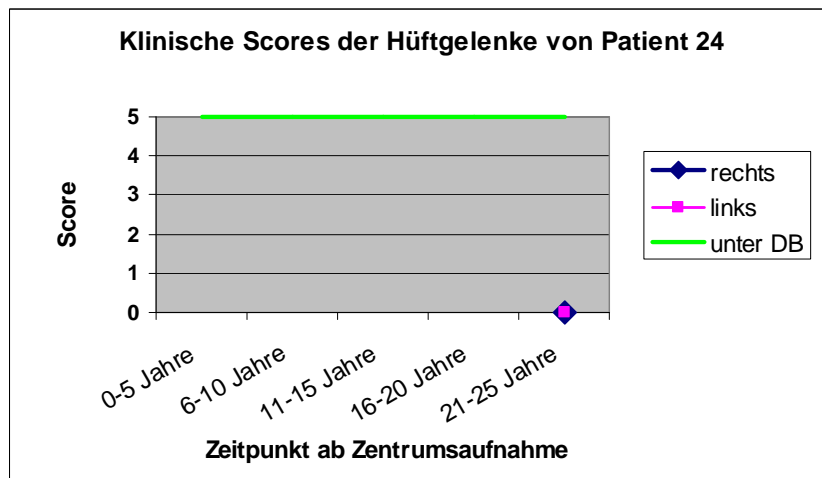
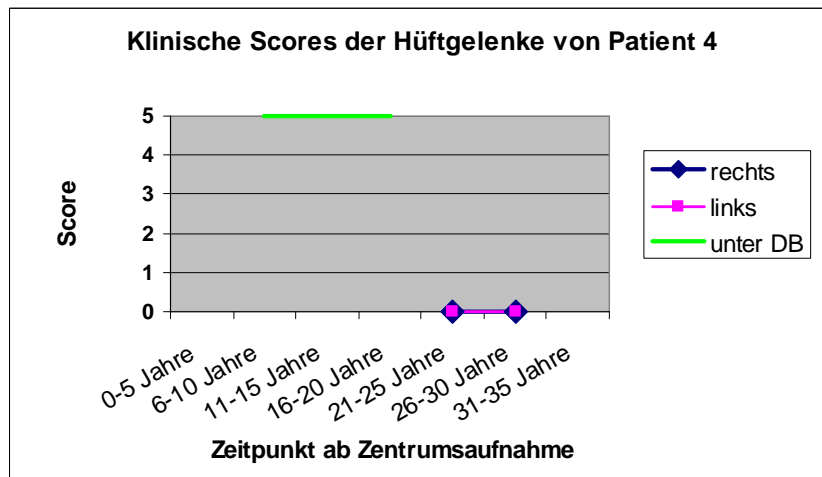


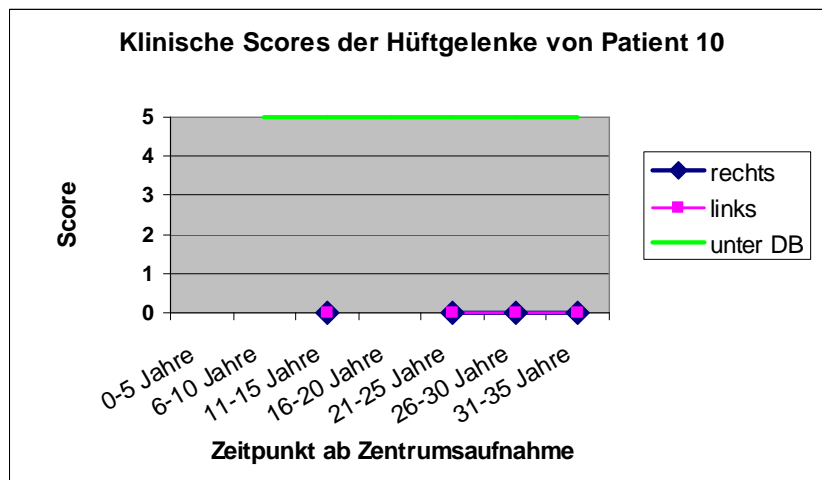
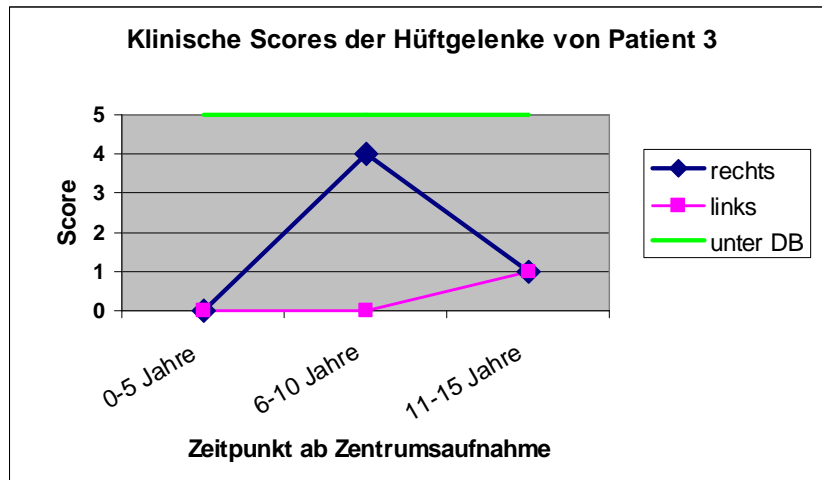
Abb. II-5: Röntgenologische Scores der Hüftgelenke der Patienten mit Dauerbehandlung

### Gruppe a):



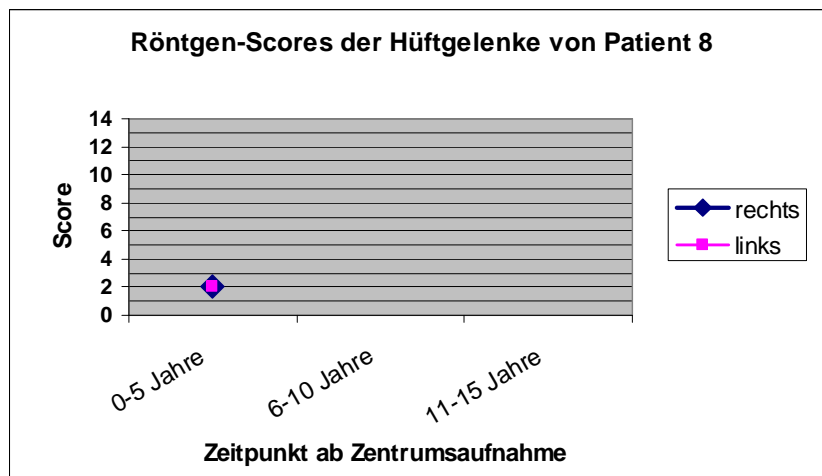


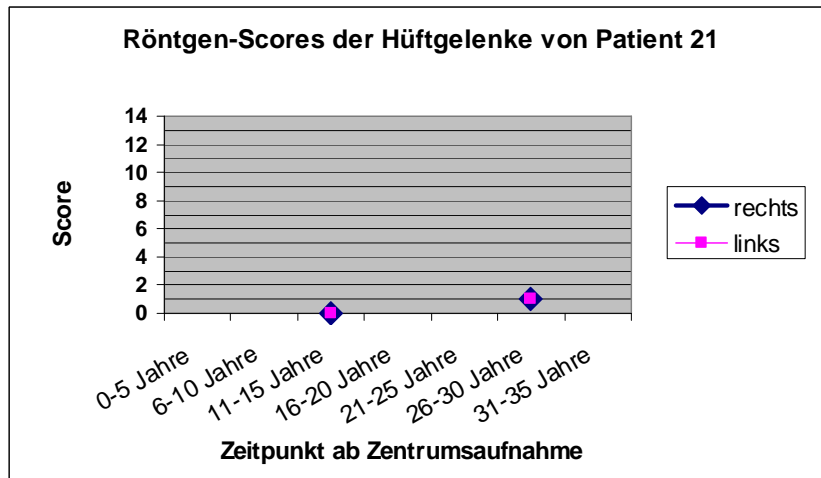
**Gruppe b):**



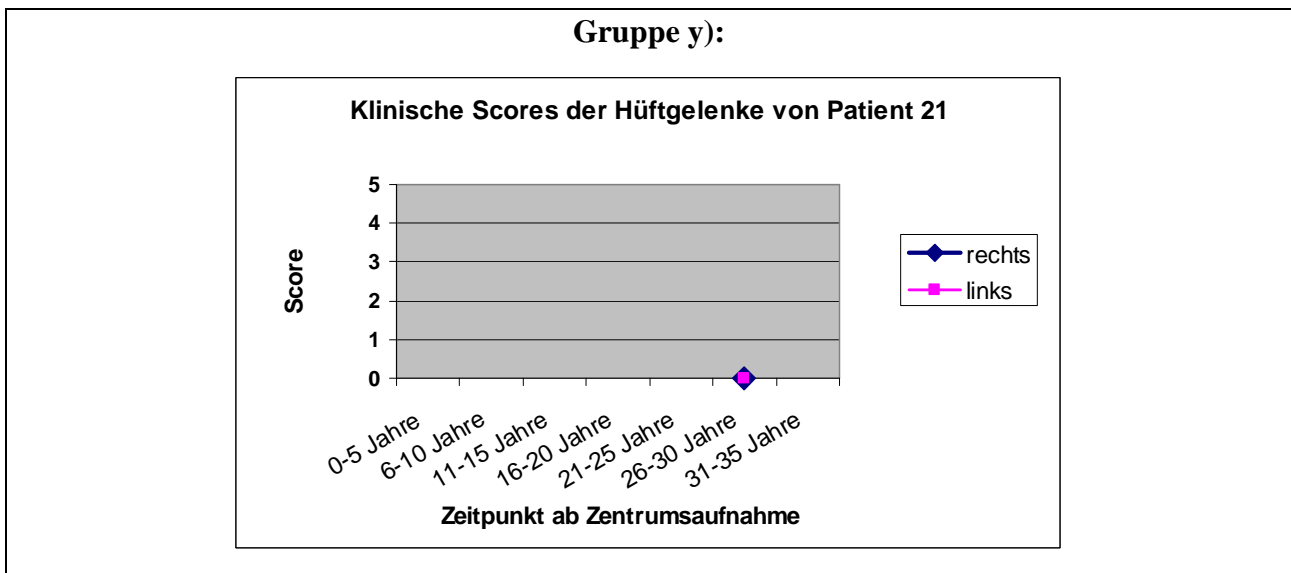
**Abb. II-6: Klinische Scores der Hüftgelenke der Patienten mit Dauerbehandlung**

**Gruppe y):**





**Abb. II-7: Röntgenologische Scores der Hüftgelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung**



**Abb. II-8: Klinische Scores der Hüftgelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung**

## 8 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tab. 1: Einteilung des von Willebrand-Syndroms.....	- 6 -
Tab. 2: Geschichte des vWS .....	- 7 -
Tab. 3: Clinical and laboratory parameters used for vWD diagnosis .....	- 11 -
Tab. 4: Ziele der Hämophilie-Therapie.....	- 14 -
Tab. 5: Radiologische Klassifikation der hämophilen Arthropathie.....	- 20 -
Tab. 6: Orthopädisch-klinische Klassifikation der hämophilen Arthropathie .....	- 21 -
Tab. 7: Gerinnungsparameter (Leerwerte) der vWS - Typ 3 - Patienten.....	24
Tab. 8: Gelenkblutungen und Gelenkschäden der vWS - Typ 3 – Patienten.....	36
Tab. 9: Gelenkblutungen vor Einleitung der Dauerbehandlung und Gelenkschäden.....	111
Abb. 1: Schematische Darstellung des Präpro-von-Willebrand-Faktor-Polypeptids .....	- 9 -
Abb. 2: Funktion des vWF bei der Adhäsion von Plättchen an subendotheliales Kollagen und bei der Plättchenaggregation.....	- 9 -
Abb. 3: Bildung des FVIII- / vWF-Komplexes .....	- 10 -
Abb. 4: Lokalisation der Genmutationen des VWF.....	- 10 -
Abb. 5: Diagnostischer Algorithmus des vWS .....	- 12 -
Abb. 6: Behandlungsverlauf der vWS - Typ 3 - Patienten .....	25
Abb. 7: Durchschnittliche Blutungsanzahl pro Patient und pro Beobachtungsjahr im Geschlechtsvergleich.....	26
Abb. 8: Durchschnittliche Blutungshäufigkeit und Blutungslokalisierung im Geschlechtsvergleich (I).....	27
Abb. 9: Durchschnittliche Blutungshäufigkeit und Blutungslokalisierung im Geschlechtsvergleich (II) .....	27
Abb. 10: Durchschnittliche Blutungsanzahl pro Beobachtungsjahr – Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Dauerbehandlung .....	28
Abb. 11: Behandlungstyp und Geschlecht der vWS - Typ 3 - Patienten.....	29
Abb. 12: Grund für den Beginn einer Dauerbehandlung .....	30
Abb. 13: Manifeste Arthropathien der vWS - Typ 3 – Patienten (Röntgen-Score > 2).....	31
Abb. 14: Arthropathische Gelenke der vWS - Typ 3 - Patienten.....	32

Abb. 15: Gesamt-Pettersson-Score in den unterschiedlichen Patientengruppen .....	33
Abb. 16: Gelenkblutungen der vWS - Typ 3 – Patienten .....	34
Abb. 17: Verhältnis der Gelenkblutungen zur Gesamtanzahl der Blutungen .....	37
Abb. 18: Verhältnis zwischen Gesamtblutungshäufigkeit und Gelenkblutungshäufigkeit .....	38
Abb. 19: Röntgenologische Scores der Sprunggelenke der Patienten mit Dauerbehandlung .....	43
Abb. 20: Klinische Scores der Sprunggelenke der Patienten mit Dauerbehandlung .....	47
Abb. 21: Röntgenologische Scores der Sprunggelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung .....	50
Abb. 22: Klinische Scores der Sprunggelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung .....	53
Abb. 23: Röntgenologische Scores der Kniegelenke der Patienten mit Dauerbehandlung .....	57
Abb. 24: Klinische Scores der Kniegelenke der Patienten mit Dauerbehandlung .....	60
Abb. 25: Röntgenologische Scores der Kniegelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung .....	62
Abb. 26: Klinische Scores der Kniegelenke der Patienten ohne Dauerbehandlung .....	65
Abb. 27: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 4 .....	67
Abb. 28: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 10 .....	68
Abb. 29: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 12 .....	70
Abb. 30: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 15 .....	71
Abb. 31: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 18 .....	72
Abb. 32: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 24 .....	74
Abb. 33: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 19 .....	75
Abb. 34: Gelenk-Scores und –blutungsereignisse von Patient 21 .....	76
Abb. 35: Verbrauch an Faktorkonzentrat der Patienten mit Dauerbehandlung, Gruppe a) .....	80
Abb. 36: Verbrauch an Faktorkonzentrat der Patienten mit Dauerbehandlung, Gruppe b) .....	83
Abb. 37: Verbrauch an Faktorkonzentrat der Patienten ohne Dauerbehandlung .....	86
Abb. 38: Verbrauch an Faktorkonzentrat und Gelenkblutungsereignisse der Patienten mit Dauer- behandlung, Gruppe a) .....	90
Abb. 39: Verbrauch an Faktorkonzentrat und Gelenkblutungsereignisse der Patienten mit Dauer- behandlung, Gruppe b) .....	93
Abb. 40: Verbrauch an Faktorkonzentrat und Gelenkblutungsereignisse der Patienten ohne Dauerbehandlung .....	96

## 9 Literaturverzeichnis

Abshire TC. Prophylaxis and von Willebrand's disease. *Thromb Res* 2006; 118: 3-7

Aledort L, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *J Intern Med* 1994; 236: 391-399

Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105: 1109-1113

Auerswald G, Spranger T, Brackmann HH. The role of plasma-derived factor VIII / von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica* 2003; 88: EREP05

Baronciani L, Cozzi G, Canciani MT, Peyvandi F, Srivastava A, Federici AB, Mannucci PM. Molecular Characterization of a multiethnic Group of 21 Patients with type 3 von Willebrand Disease. *Thromb Haemost.* 2000; 84: 536-540

Berntorp E. Prophylaxis for hemophilia. *Int J Pediatric Hematol Oncol* 1994; 1: 463-470

Berntorp E, Astermark J, Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, Giangrande PL, Gringeri A, Ljung RC, Manco-Johnson MJ, Morfini M, Kilcoyne RF, Petrini P, Rodriguez-Merchan EC, Schramm W, Shapiro A, van den Berg HM, Hart C. Consensus perspectives on prophylaxis therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9: 1-4

Berntorp E, Boulyjenkov V, Brettler D, Chandy M, Jones P, Lee C, Lusher J, Mannucci P, Peak I, Rickard K. Modern treatment of haemophilia. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 691-701

Berntorp E, Petrini P. Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 23-26

Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89-95

Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe hemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992; 22: 251-258

Budde U, Drewke E, Will K, Schneppenheim R. Standardisierte Diagnostik des von-Willebrand-Syndroms. *Hämostaseologie* 2004; 24: 12-26

Centers for Disease Control and Prevention Atlanta, 2008: Bleeding and Clotting Disorders Surveillance. <http://www2a.cdc.gov/ncbddd/htcweb/> (Zugriffsdatum 23.01.2008)

Cohen AJ, Kessler CM, Ewenstein BM. Management of von Willebrand disease: a survey on current practice for the hemophilia centres of North America. *Haemophilia* 2001; 7: 235-241

Coppola A, Cimino E, Macarone Palmieri N. Clinical and pharmaco-economic impact of secondary prophylaxis in young-adults with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2005; 3: P1428

Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* 2009; 101: 674-681

Donadel-Claeysens S. Current co-ordinated activities of the PEDNET (European Paediatric Network for Haemophilia Management). *Haemophilia* 2006; 12: 124-127

Federici AB. Clinical diagnosis of von Willebrand disease. *Haemophilia* 2004 b; 10: 169-176

Federici AB. The factor VIII / von Willebrand factor complex: basic and clinical issues. *Haematologica* 2003; 88: EREP02

Federici AB, Castaman G, Mannucci PM. Guidelines for the diagnosis and management of VWD in Italy. *Haemophilia* 2002; 8: 607-621

Federici AB, Gianniello F, Canciani MT, Mannucci PM. Secondary long-term prophylaxis in severe patients with von Willebrand disease: an Italian cohort study. *Blood* 2005; 106: 507 a

Federici AB, Mannucci MP. Management of inherited von Willebrand disease in 2007. *Annals of Medicine* 2007; 39: 346-358

Federici AB, Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Sharrer I, Goudemand J, Lethagen S, Nitu I, Ludwig G, Hilbert L, Mannucci PM. Biological response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood*: 2004 a; 103: 2032-2038

Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, van den Berg HM. Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 2002 c; 8: 753-760

Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, de Kleijn P, Grobbee DE, van den Berg M. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002 a; 99: 2337-2341

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

Fischer K, van Dijk K, van den Berg HM. Late prophylaxis for severe hemophilia: effects of prophylaxis started in adulthood. *J Thromb Haemost* 2005; 3: OR205

Franchini M. Advances in the diagnosis and management of von Willebrand disease. *Hematology* 2006; 11: 219-225

Franchini M, Targher G, Lippi G. Prophylaxis in von Willebrand disease. *Ann Hematol* 2007; 86: 699-704

Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ. Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis – a meta-analysis. *Haemophilia* 2003; 9: 251-260

Hay CRM. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13: 10-15

Hoyer LW. Hemophilia A. *N Engl J Med* 1994; 330: 38-47

Hoyer LW. The factor VIII complex: structure and function. *Blood* 1981; 58: 1-13

Italian Working Group. Spectrum of von Willebrand's disease: a study of 100 cases. *Br J Haematol* 1977; 35: 101-112

Kasper CK, Costa e Silva M. Registry of Clotting Factor Concentrates. *World Federation of Hemophilia* 1998; 6: 1-8

Kirtava A, Crudder S, Dilley A, Lally C, Evatt B. Trends in clinical management of women with von Willebrand disease: a survey of 75 women enrolled in haemophilia treatment centres in the United States. *Haemophilia* 2004; 10: 158-161

Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998; 4: 413-417

Lak M, Peyvandi F, Mannucci PM. Clinical manifestations and complications of childbirth and replacement therapy in 385 Iranian patients with type 3 von Willebrand disease. *Br J Haematol* 2000; 111: 1236-1239



Lethagen S. Clinical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006; 118: 9-11

Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients- a long term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395-400

Makris M. Gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Res* 2006; 118: 13-17

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-544

Manco-Johnson MJ, Nuss R, Geraghty S, Funk S, Kilcoyne R. Results of secondary prophylaxis in children with severe hemophilia. *Am J Haematol* 1994; 47: 113-117

Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Lester-Mancuso TI, Le Beau MM, Sorace JM, Sadler JE. Human von Willebrand factor gene and pseudogene: structural analysis and differentiation by polymerase chain reaction. *Biochemistry* 1991; 30: 253-269

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

Mannucci PM. How I treat patients with von Willebrand disease. *Blood* 2001; 97: 1915-1919

Mannucci PM, Bettega D, Cattaneo M. Consistency of responses to repeated DDAVP infusions in patients with von Willebrand disease and hemophilia A. *Br J Haematol*. 1992; 82: 87-93

Mannucci PM, Federici AB. Antibodies to von Willebrand factor in Von Willebrand disease. *Adv Exp Med Biol* 1995; 386: 87-92

Meyer D, Girma JP. von Willebrand factor: structure and function. *Thromb Haemost* 1993; 70: 99-104

Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med* 1998; 244: 515-522

Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14: 171-232

Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32

Oldenburg J, Riess H, 2002: Hereditäre hämorrhagische Diathesen. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie. <http://www.dgho.de/cms.php?id=705/> (Zugriffdatum: 06.07.2009)

Panicker J, Warriar I, Lusher J. The impact of prophylaxis on children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 489-490

Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM. A radiologic classification of hemophilic arthropathy. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 149: 153-159

Ragni MV, Bontempo FA, Hassett AC. Von Willebrand disease and bleeding in women. *Haemophilia* 1999; 5: 313-317

Rosendaal G, Lefeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12: 117-121

Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, Kroner B, Szucs T. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in

European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8: 44-50

Sadler JE. A revised classification of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 1994; 71: 520-525

Sadler JE. Von Willebrand disease type 1: a diagnosis in search of a disease. *Blood* 2003; 101: 2089-2093

Sadler JE, Mannucci PM, Berntop E, Bochkov N, Boulyjenkov V, Ginsburg D, Meyer D, Peake I, Rodeghiero F, Srivastava A. Impact, diagnosis and treatment of von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2000; 84: 160-174

Schimpf K. Therapie der Hämophilien. *Haemostaseologie* 1994; 14: 44-54

Schneppenheim R. Hämophilie und von Willebrand-Syndrom. Diagnostik und Therapie. Know-How in Hämophilie. Liederbach: Aventis Behring GmbH, 2004

Schneppenheim R, Budde U. von Willebrand-Syndrom und von Willebrand Faktor. Aktuelle Aspekte der Diagnostik und Therapie. Bremen: UNI-MED, 2006

Schramm W. Blood Safety in the European Community: An Initiative for Optimal Use: Conference Proceedings. Wildbad Kreuth: ISBN 3-00-005705-6, 1999

Shelton-Inloes BB, Chebab FF, Mannucci PM, Federici AB, Sadler JE. Gene deletion correlates with the development of alloantibodies in von Willebrand disease. *J Clin Invest*. 1987; 79: 1459-1465

Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L, Lindgren A, Berntorp E, Lindgren B. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden. *Haemophilia* 2003; 9: 555-566

Sumner M, Williams J. Type 3 von Willebrand disease: assessment of complications and approaches to treatment – results of a patient and Hemophilia Treatment Center Survey in the United States. *Haemophilia* 2004; 10: 360-366

Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanon E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. Effects of secondary prophylaxis started in young-adult hemophiliacs. *Haemophilia* 2008; 14: 945-951

Tagliaferri A, Rivolta GF, Rossetti G, Pattacini C, Gandini G, Franchini M. Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian hemophiliacs. *Thromb Haemost* 2006; 96: 542-543

Valentino LA. Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? *Haemophilia* 2004; 10: 147-157

van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, van der Bom JG, Nieuwenhuis HK. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 561-565

van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9: 27-31

van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 2002; 8: 43-46

Vlot AJ, Koppelman SJ, Bouma BN, Sixma JJ. Factor VIII and von Willebrand Factor. *Thromb Haemost.* 1998; 79: 456-465

Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer, 2008: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. <http://www.baek.de/haemotherapie/> (Zugriffsdatum: 24.04.2009)

Yee TT, Beeton K, Griffioen A, Harrington C, Miners A, Lee CA, Brown SA. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8: 76–82

Zhang ZP, Lindstedt M, Falk G, Blomback M, Egberg N, Anvret M. Nonsense mutations of the von Willebrand factor gene in patients with von Willebrand disease type III and type I. *Am J Hum Genet* 1992; 51: 850-858

## **10 Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. J. Oldenburg und Herrn Dr. med. G. Goldmann für die Ermöglichung der Dissertation, für die Übernahme der Betreuung dieser Promotionsarbeit, für die zahlreichen Unterredungen und für jedwede Hilfestellung bei der Verfassung dieser Arbeit. Des Weiteren freue ich mich sehr darüber, dass eine Publikation meiner Daten in Vorbereitung ist.

Für die Auswertung der Röntgenbilder danke ich Herrn D. Schott aus dem Institut für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn.

Bei den Patienten bedanke ich mich für das Ausfüllen des Fragebogens zur Lebensqualität.

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

Vielen Dank auch an Herrn Pierre Hornick für seine ausführliche Lektüre.