

Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk

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

Eva Lemonia Krämer, geb. Elten
aus Osnabrück

2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. J. Oldenburg
2. Gutachter: Professor Dr. med. C. Burger

Tag der Mündlichen Prüfung: 11.04.2013

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

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	6
1 EINLEITUNG	10
1.1 GENETIK DER HÄMOPHILIE A.....	10
1.2 MOLEKULARGENETISCHE ASPEKTE DES FAKTOR VIII	11
1.3 GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE	11
1.4 BEDEUTUNG DES FAKTOR VIII FÜR DIE HÄMOSTASE DER HÄMOPHILIE A.....	11
1.5 KLINIK.....	13
1.6 VERLAUFSFORMEN.....	13
1.7 DIAGNOSTIK	14
1.8 PATHOGENESE	15
1.9 THERAPIE DER SCHWEREN HÄMOPHILIE A.....	18
1.10 ALLGEMEINE RAHMENBEDINGUNGEN IM BONNER HÄMOPHILIEZENTRUM	28
2 ZIELSETZUNG	30
3 METHODENTEIL.....	32
3.1 TEILNAHMEKRITERIEN UND DATENQUELLEN.....	32
3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie	32
3.1.2 Patientendaten	33
3.2 ERFASSUNG DER PATIENTENDATEN.....	34
3.2.1 Dokumentation der Stammdaten der Patienten.....	35
3.2.2 Dokumentation zu radiologischen und klinischen Score.....	35
3.2.3 Klassifikation des klinischen Scores und des radiologischen Scores nach Pettersson	37
3.2.4 Dokumentation der Gerinnungskonzentratausgabe.....	43
3.2.5 Dokumentation der Blutungen	43
3.3 VERWENDETE COMPUTERPROGRAMME ZUR ERSTELLUNG DER STATISTISCHEN ANALYSE	44
3.4 METHODIK ZUR UNTERSUCHUNG VON KORRELATIONEN.....	44

4	ERGEBNISTEIL	48
4.1	RADIOLOGISCHER SCORE VON KNIE-, ELLENBOGEN- UND OBEREN SPRUNGGELENK	48
4.1.1	Einzelbetrachtung des Kniegelenks.....	48
4.1.2	Einzelbetrachtung des oberen Sprunggelenks	49
4.1.3	Einzelbetrachtung des Ellenbogengelenks	52
4.1.4	Übersicht Radiologischer Score Gruppe 1,2,3.....	53
4.1.5	Aufteilung der radiologischen Scores in 0 oder 1 und ≥ 2	58
4.1.6	Korrelation zwischen radiologischen Anfang- und Endscore	61
4.1.7	Korrelation zwischen radiologischer Progression und Beginn der Prophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat	62
4.1.8	Radiologische Progression versus der sich bedingende Anfangsscore	63
4.1.9	Entwicklung des Patientenanteils mit radiologischen Score von 0 oder 1 über den Gesamtzeitraum	63
4.2	KLINISCHER SCORE VON KNIE-, OBEREN SPRUNGGELENK UND ELLENBOGENGELENK	66
4.2.1	Einzelbetrachtung des Kniegelenks.....	66
4.2.2	Einzelbetrachtung des oberen Sprunggelenks	68
4.2.3	Einzelbetrachtung des Ellenbogengelenks	70
4.2.4	Übersicht zu Gruppe 1,2 und 3 Klinischer Score	72
4.2.5	Aufteilung der Scores in 0 oder 1 und ≥ 2	75
4.2.6	Korrelation zwischen klinischem Anfang- und Endscore	78
4.2.7	Korrelation zwischen klinischer Progression und Beginn der Prophylaxe mit Faktor VIII-Konzentraten	79
4.2.8	Klinische Progression versus der sich bedingende Anfangsscore.....	79
4.3	GEGENÜBERSTELLUNG KLINISCHER UND RADIOLOGISCHER SCORES.....	79
4.3.1	Scores der Kniegelenke in den Gruppen 1, 2 und 3	79
4.3.2	Scores der oberen Sprunggelenke in den Gruppen 1, 2 und 3.....	81
4.3.3	Scores der Ellenbogengelenke in den Gruppen 1,2 und 3	83
4.4	KONZENTRATVERBRAUCH	86
4.4.1	Gesamter Konzentratverbrauch über die Behandlungsjahre	86

4.4.2	Konzentratverbrauch differenziert in Dauer- und Blutungsbehandlung pro kg Körpergewicht	90
4.5	PROTOKOLLDISZIPLIN ÜBER 28 JAHRE	92
4.6	T-TESTS ZUR PRÜFUNG UNTERSCHIEDLICHER BLUTUNGSHÄUFIGKEITEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES KONZENTRATVERBRAUCHS.....	95
4.7	BESTIMMUNG DER ANZAHL DER BLUTUNGEN PRO JAHR UND PATIENT	98
4.8	BESTIMMUNG DES DURCHSCHNITTLICHEN ANSTIEGS DES RADIOLOGISCHEN PETERSSON SCORES BEI EINER GELENKBLUTUNG	99
5	DISKUSSION.....	101
5.1	KRITISCHE BETRACHTUNG DER EIGENEN UNTERSUCHUNG	101
5.2	ANALYSE DER SCORES.....	102
5.2.1	Analyse des radiologischen Scores.....	102
5.2.2	Analyse des klinischen Scores	105
5.2.3	Vergleich radiologischer und klinischer Score über die Behandlungsjahre	110
5.3	AUSSAGEN ÜBER DEN GESAMTEN KONZENTRATVERBRAUCH	112
5.4	AUSSAGEN ZUR PROTOKOLLDISZIPLIN.....	113
5.5	AUSWERTUNGEN DER T-TESTS ZU UNTERSCHIEDLICHEN BLUTUNGSHÄUFIGKEITEN UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DES KONZENTRATVERBRAUCHS	113
5.6	AUSSAGEN ZUR ANZAHL DER BLUTUNGEN PRO JAHR UND PATIENT	115
5.7	AUSSAGEN ZUM DURCHSCHNITTLICHEN ANSTIEG DES RADIOLOGISCHEN PETERSSONSCORES BEI EINER GELENKBLUTUNG.....	115
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	117
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	120
	TABELLENVERZEICHNIS.....	125
	ANHANG	128
	LITERATURVERZEICHNIS.....	155
	DANKSAGUNGEN	162
	LEBENS LAUF	FEHLER! TEXTMARKE NICHT DEFINIERT.

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
A0	Anfangsscore aller 6 Gelenke (Knie, oberes Sprunggelenk, Ellenbogengelenk (rechts/links) bei Geburt (A0=0))
A1	Maximaler Anfangsscore der 6 Gelenke
A2	Medianer Anfangsscore der 6 Gelenke
A3	Summe der Anfangsscores der 6 Gelenke
AlleBl	Alle Blutungen (schwere Blutungen Gelenk und Muskel und sonstige Blutungen)
BB	Blutungsbehandlung
BlutGsp	Schwere spontane Gelenkblutungen
BlutGaA	Schwere Gelenkblutungen aus äußeren Anlass
BlutG	Schwere Gelenkblutungen spontan und äußerer Anlass
BlutMsp	Schwere spontane Muskelblutungen
BlutaA	Schwere Muskelblutungen aus äußeren Anlass
BlutM	Schwere Muskelblutungen spontan und äußerer Anlass
BlutML	Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen
CBA	Collagen Binding Assay
DB	Dauerbehandlung
DB-Summe	Summe des Faktor VIII-Konzentrats, der für die Dauerbehandlung verwandt wurde
E1	Maximaler Endscore der 6 Gelenke
E2	Medianer Endscore der 6 Gelenke
E3	Summe der Endscores der 6 Gelenke
E/kg KG	Einheiten/Kilogramm Körpergewicht
F	Faktor
F.I	Fibrinogen

F.II	Prothrombin
F.III	Gewebethromboplastin
F.IV	Ca ²⁺
FVIII:C	Faktor VIII clotting activity
FVIII-BA	FVIII-Binding-Assay
FFC	fixed flexion contracture
FirstK_Alter	Anfangsalter, indem der klinische Score zum ersten Mal dokumentiert wurde
FirstX_Alter	Anfangsalter, indem der radiologische Score zum ersten Mal dokumentiert wurde
HCV	Hepatitis C Virus
HBV	Hepatitis B Virus
HIV	Human immunodeficiency virus
IU/Kg	Internationale Einheiten/ Kilogramm
IL-1	Interleukin 1
IHIS	Interaktives Hämophilie-Informationssystem, EDV-System zur Datenverwaltung der Bonner Hämophilie-dateien
ID	Identifikationsnummer der Patienten
KB	Krankenhausbehandlung
Max	Maximum
Mean	Mittelwert
MRT	Magnetresonanztomographie
Min	Minimum
MedianDB_Gruppe1978_88	Klassierung der Patienten anhand der Summe des Faktorkonzentrats in ≤ oder > Median in einen Zeitraum z.B 1978 bis 1988
n	Anzahl
NL	Bewegungsausmaß
OSG	Oberes Sprunggelenk
PAF	Platelet-activating factor

p- Wert	Wahrscheinlichkeit, als Ergebnis eines statistischen Tests; Signifikanzniveau P
PettK	Klinischer Score nach Pettersson
PettX	Radiologischer Score nach Pettersson
PS	Pettersson Score
P1	Berechnete Progression aus: $(E1) - (A1)$
P2	Berechnete Progression aus: $(E2) - (A2)$
P3	Berechnete Progression aus: $(E3) - (A3)$
P4	Berechnete Progression aus: $(E_{(A1)}) - A1$
P5	Berechnete Progression aus: $(E1) - (A_{(E1)})$
P10	Berechnete Progression aus: $(E1) - (A0) = (E1)$
P20	Berechnete Progression aus: $(E2) - (A0) = (E2)$
P30	Berechnete Progression aus: $(E3) - (A0) = (E3)$
P5K_Anf_max	Maximaler klinischer Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore
P5X_Anf_max	Maximaler radiologischer Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore
RiCof	Ristocetin-Kofaktor
r-Wert	Korrelationskoeffizient r
Summe_Lager	Summe des Lagerausgangs von Faktor VIII
Summe_DB	Summe des Faktor VIII für Dauerbehandlung
Summe_BB	Summe des Faktor VIII für Blutungsbehandlung
Summe_KB	Summe des Faktor VIII für Krankenhausbehandlung
Std Deviation	Standardabweichung
SchwereBl	Schwere Blutungen
TertialDB_Gruppe1978_88	Aufteilung der Patienten anhand der Summe des Faktorkonzentrats und Betrachtung der äußeren Tertiale in einen Zeitraum z. B 1978 bis 1988
TNF α	Tumor Necrosis Faktor α
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
VWF	Von-Willebrand-Faktor
vWF-Ag	vWF-Antigen

Vergleich_Lager_DB_BB_KB Vergleich zwischen Summe des Lagerausgangs und
der Summe von DB+BB+KB
X Radiologischer Score nach Pettersson

1 Einleitung

Die Hämophilie A ist die häufigste schwere Form der angeborenen Koagulopathien und zeichnet sich durch einen Mangel an Faktor VIII aus, was schwerwiegende Folgen für die Aktivierung des endogenen Systems der Gerinnungskaskade hat. Bei dem Vorliegen einer Faktor VIII Aktivität von weniger als 1 % liegt eine schwere Form der Hämophilie A vor (Brackmann et al. 2003). Spontane oder traumatische Einblutungen betreffen in 13 % die Muskulatur und in 80 % die Gelenke (Oldenburg und Hertfelder 2007). Insbesondere rezidivierende Einblutungen in den Gelenkspalt können zu schwerwiegenden Schäden des Knorpels führen und langfristig gesehen auch eine Destruktion des Knochens bewirken (Hämophile Arthropathie). Hierbei spielen auf der einen Seite entzündliche Synovia assoziierte Prozesse, auf der anderen Seite degenerative Knorpelveränderungen durch direkte Effekte von frei gesetzten Eisen und Blutzellen auf den Knorpel eine große Rolle. Auf Basis der daraus resultierenden Funktionseinschränkungen können Muskelatrophien, Sehnenverkürzungen sowie Kapselschrumpfung auftreten. Die Summation aller Veränderungen kann zur Invalidisierung der Patienten führen. Mithilfe einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII Konzentraten sollen derartige Blutungsschäden vermieden und eine Progression eines vorhandenen Schadens reduziert bzw. verlangsamt werden. Es ist ebenso Ziel dieser Therapie die physische Kondition der Patienten zu verbessern, um damit einen Muskelaufbau zu bewirken, was vor Blutungen schützt und damit eine höhere Lebensqualität zu ermöglicht.

1.1 Genetik der Hämophilie A

Die Hämophile A ist eine x-chromosomal rezessiv vererbte Blutgerinnungsstörung, die auf einen partiellen oder kompletten Mangel von Faktor VIII beruht. Die Inzidenz bei männlichen Neugeborenen liegt bei 1:5000 (Oldenburg und Hertfelder 2007). Entsprechend eines x-chromosomalen Erbganges erkranken an der schweren Verlaufsform nur die männlichen Säuglinge. Die weiblichen heterozygoten Säuglinge zeigen in der Regel keine ausgeprägte phänotypische Ausprägung der Erkrankung. Es kann jedoch auch bei ihnen bei operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen kommen. Die geringere Ausprägung der Krankheitsmanifestation ist durch die teilweise Inaktivierung des betroffe-

nen X-Chromosoms während der Embryonalentwicklung zu erklären (Lyon-Hypothese). Die Konduktorinnen können den Defekt auf die Hälfte ihrer Söhne übertragen.

1.2 Molekulargenetische Aspekte des Faktor VIII

Das humane Faktor VIII Gen wurde 1984 auf dem langen Arm des X- Chromosoms in der Region Xq28 identifiziert (Toole et al. 1984). Es besteht aus 26 Exons und ist 186 Kilobasenpaare groß. Es konnte in verschiedenen Studien eine große Vielfalt an verschiedenen Mutationen festgestellt werden. Hierzu zählen Inversionen, Deletionen, Insertionen, sowie Punktmutationen. Mit Hilfe der humangenetischen Diagnostik können mit bestimmten Untersuchungsmethoden im Vorfeld Konduktorinnen bestimmt und eine humangenetische Beratung durchgeführt werden. (Herrmann FH und Wulff K 2004).

1.3 Geschichte der Hämophilie

Erste Erwähnungen einer familiär vererbten Blutgerinnungsstörung finden sich in der Talmud des 2. Jahrhunderts nach Christi, sowie in nachfolgenden jüdischen Gesetzbüchern und Abhandlungen von Rabbinern über die partielle Entfernung der Vorhaut des männlichen Gliedes nach jüdischer Sitte. Bei der erwähnten Erkrankung könnte es sich um die Hämophilie handeln. Hier heißt es: „Ein Junge, dessen zwei ältere Brüder an Blutungen infolge der rituellen Beschneidung verstorben sind, darf nicht beschnitten werden. Die gleiche Regel findet Anwendung, wenn zwei Schwestern (je) ihren Sohn durch die Folgeblutung einer Beschneidung verloren haben. Der dritten Schwester ist es dann verboten ihren Sohn beschneiden zu lassen.“(Rosner 1984). Der Begriff Hämophilie wurde erstmals 1828 von Friedrich Hopff in seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Neigung zu tödlichen Blutungen“ verwendet.

1.4 Bedeutung des Faktor VIII für die Hämostase der Hämophilie A

Mit Hilfe der Blutstillung (Hämostase) schützt sich der Organismus bei Gewebeverletzungen bei denen Blutgefäße betroffen sind gegen einen Blutverlust (vgl. Silbernagel et al. 2009). Beteiligte Komponenten sind Plasmafaktoren, Thrombozyten, sowie die Gefäßwand. Durch Interaktion der oben genannten Bestandteile kann eine lokale Abdichtung eines Gefäßlecks gewährleistet werden. Hierbei kommt es zunächst zu einer „Ver-

klebung“ des Lecks durch Thrombozyten. Im Anschluss wird durch das plasmatische Gerinnungssystem ein fester Fibrinfilz gebildet, der einen festen Verschluss ermöglicht.

Bei einer Endothelverletzung vermittelt der von-Willebrand-Faktor eine Anheftung (Adhäsion) von Thrombozyten an freigelegtes Kollagen, wozu das Glykoprotein Ib notwendig ist. Durch die Adhäsion werden die Thrombozyten aktiviert, es kommt zur Aggregation mehrerer Thrombozyten und zur Sezernierung von vasokonstriktorisches und aggregationsfördernden Stoffen. Im Weiteren wird die Thrombozytenaktivierung durch Thromboxan A_2 , ADP und den Entzündungsmediator PAF weiter verstärkt. Im Rahmen der Aggregation der Thrombozyten kontrahieren sich diese und ändern stark ihre Form, wobei die Glykoproteine IIb/IIIa als Anheftungsstelle für Fibronektin der subendothelialen Matrix und für Fibrinogen, das die Thrombozyten untereinander vernetzt, dienen.

Am plasmatischen Gerinnungssystem sind zahlreiche Komponenten beteiligt: F.I (Fibrinogen), F.II (Prothrombin), F.III (Gewebethromboplastin), F.IV (Ca^{2+}), F.VII-XIII, Präkallikrein, hochmolekulares Kininogen, sowie die Hemmfaktoren Antithrombin III, α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antitrypsin, Protein C und Protein S. Diese sind mit Ausnahme von Ca^{2+} globuläre Proteine und werden in der Mehrzahl der Fälle in der Leber synthetisiert (F.I, II, V, VII, IX, X, XIII, Kininogen).

Die Faktoren des plasmatischen Gerinnungssystems sind normalerweise zymogen. Nach ihrer Aktivierung läuft ein kaskadenartiger Prozess ab, der Verstärkungswirkung hat. Hierbei kann die Gerinnungskaskade exogen und endogen verursacht in Gang kommen. Bei der exogenen Aktivierung (extravaskuläre Aktivierung) bildet der Tissue Faktor nach Gefäßverletzungen mit dem im Blut vorhandenen Faktor VIIa und Ca^{2+} auf Phospholipidoberflächen einen Komplex. Dieser aktiviert die Faktoren VII, IX, und X zur Bildung geringer Mengen von Thrombin. Dieses Thrombin aktiviert die Faktoren V, VIII, XI, IX und X und eine positive Rückkopplungsschleife wird initiiert, woraufhin im Weiteren genug Thrombin für die Thrombusbildung freigesetzt wird. Die Wirkung des Tissue-Faktor-Phospholipid- Ca^{2+} -F.VIIa-Komplexes werden jetzt durch TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) gehemmt. Bei der endogenen Aktivierung steht am Beginn der Kaskade eine Kontaktaktivierung von Faktor VII. Dieser Aktivierungstyp spielt jedoch nur auf Fremdoberflächen eine Rolle (extern- bspw. Reagenzgläser, intern- bspw. Gefäßprothesen). Auf die Gerinnung folgt dann die Fibrinolyse, auf die hier nicht weiter eingegangen

wird. Die Ursache der Hämophilie ist ein Fehlen, eine verminderte Bildung oder ein Defekt des Faktor VIII. Tritt diese plasmatische Störung auf kann die Enzymkaskade in der oben beschriebenen Weise nicht ablaufen und es besteht eine vermehrte Blutungsweise, wie in Kapitel 1.5 näher beschrieben.

1.5 Klinik

Bei der Hämophilie A handelt es sich um eine angeborene plasmatische Gerinnungsstörung, die sich durch eine verminderte oder gänzlich fehlende Faktor VIII- Aktivität auszeichnet. Eine Veränderung im Gen des Faktor VIII manifestiert sich in einer verminderten Synthese oder in einen funktionellen Defekt des Faktor VIII- Genprodukts. Charakteristisch für eine Hämophilie A ist eine vermehrte Blutungsneigung. Diese kann durch Sugillationen und Suffusionen (flächenhafte Haut und Schleimhautblutungen), Hämatome (tiefgehende bis ins Muskelgewebe reichende massive Blutungen) und durch schwere Gelenkblutungen zum Ausdruck kommen. Charakteristisch ist das Auftreten von Spontanblutungen oder Blutungen nach einem Trauma oder einer Operation, abhängig vom Schweregrad des Gendefekts (vgl. Oldenburg und Hertfelder 2007).

1.6 Verlaufsformen

Das Ausmaß der Klinik ist vom Grad der Verminderung der prokoagulatorischen Aktivität [Faktor VIII:C „clotting activity“, Normwert: 60-130 %] des Faktors VIII abhängig. Die Höhe der Faktor VIII Aktivität bestimmt die Schwere der Blutungsneigung und ist das Kriterium für die Einteilung der Hämophilieformen, siehe Tabelle 1 (modifiziert nach Brackmann et al. 2003).

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie A

Schweregrad	Faktor VIII:C Aktivität
Schwere Hämophilie A	<1 %
Mittelschwere Hämophilie A	1-5 %
Leichte Hämophilie A	5-15 %
Subhämophilie A	>15 %

Der Schweregrad der Aktivierungsminderung korreliert hierbei mit der Klinik. Bei leichteren Formen der Hämophilie A bleiben die Patienten meist subklinisch. Haben diese Patienten eine Restaktivität von mehr als 3 % FVIII:C tritt eine Blutung in der Regel erst nach einem traumatischen Ereignis auf. Spontanblutungen treten bei ihnen nur selten auf und oft wird die Manifestation der Erkrankung erst durch ausgeprägtere Nachblutungen bei Traumen oder chirurgischen Eingriffen, wie z. B. Zahnextraktion offenbar. Gelenkeinblutungen findet man bei Patienten mit leichter Hämophilie A eher selten. Sie können jedoch bei traumatisch vorgeschädigten Gelenken auftreten. Eine schwere oder mittelschwere Hämophilie A manifestiert sich häufig durch rezidivierende Gelenkeinblutungen, Muskelblutungen, subkutane Hämatome und Hämaturie. Rezidivierende Gelenkeinblutungen können im Verlauf über Synovitis und nachfolgender Knorpeldestruktion bei unzureichender Behandlung zur Gelenkarthropathie führen, auf die im Weiteren näher eingegangen wird. Die Patienten, die eine Restaktivität von weniger als 3 % FVIII: C haben neigen zu spontanen Blutungen. Als seltene Blutungskomplikationen können beispielsweise gastrointestinale oder zerebrale Blutungen oder Blutungen aus dem Nasenrachenraum auftreten. In der Regel wird die Erstmanifestation der Erkrankung bei der schweren bis mittelschweren Form im frühen Kindesalter festgestellt, wenn die Kinder ihre ersten Gehversuche machen.

1.7 Diagnostik

Fällt bei einem Kind oder einem Erwachsenen eine vermehrte Blutungsneigung auf, wird unter anderem zur orientierenden Diagnostik zunächst der Gerinnungstest für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) durchgeführt. Hierbei handelt es sich um einen Suchtest bei hämorrhagischen Diathesen zur Erkennung von Störungen des endogenen Aktivierungsweges (Faktor XII, XI und IX) und der gemeinsamen Endstrecke der Gerinnung (Faktor X, VIII, II, V, I) und wird auch bei der Kontrolle einer Heparintherapie eingesetzt. Die Probe wird hierbei aus dem Plasma von Citrat- Vollblut gewonnen. Klinisch relevant ist eine Verlängerung der aPTT. Dieser Test ist ein in den meisten Krankenhäusern verfügbarer Test und erfasst die Gruppe der plasmatischen Faktoren des endogenen Systems und ist bei deren Mangel verlängert. Sie ist die Screening-Methode der Wahl zur Erkennung einer Hämophilie A und B. Die Thromboplastinzeit (Quick-Wert) ist hingegen normal. Zur genauen Diagnose des Hämophilie-Typs und zur Be-

stimmung des Schweregrades muss eine Einzelfaktorenanalyse, also die Bestimmung der Faktor VIII-IX Aktivität, durchgeführt werden. Eine positive Familienanamnese ist ebenfalls ein wichtiger Anhaltspunkt. Bei einer Faktor VIII-Verminderung sollte differentialdiagnostisch an das Vorliegen einer Von-Willebrand-Erkrankung gedacht werden. Das Faktor-VIII-Protein bildet mit dem Von-Willebrand-Faktor einen Komplex, der den Faktor VIII vor einer frühzeitigen Inaktivierung schützt und einen Transport zu einem entstehenden Gerinnsel ermöglicht (vgl. Brackmann HH und Oldenburg J, 1999). Eine Verminderung der VWF-Konzentration kann zur Verminderung der F.VIII Aktivität führen ohne dass eine Hämophilie A vorliegt. Daher sollte man zum Ausschluss der Von-Willebrand-Erkrankung bei einer Verminderung des Faktor VIII die VWF-Parameter bestimmen. Hierzu zählen vWF-Antigen (vWF-Ag), Ristocetin-Kofaktor (RiCof), Collagen Binding Assay (CBA), FVIII-Binding-Assay (FVIII-BA) und Multimeranalyse (vgl. Pötzsch und Madlener 2002). Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen des Von-Willebrand-Syndroms ist das Vorliegen einer verlängerten Blutungszeit (in-vivo-Blutungszeit: simple test, in-vitro PFA-Test).

1.8 Pathogenese

Nach Roosendaal und Lafeber (2006) ist die Pathogenese der hämophilen Arthropathie multifaktoriell verursacht und steht in Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen an der Synovia und degenerativen Veränderungen des Knorpels. Erste direkte Symptome auf einen Hämarthros sind Schmerz, Schwellung, Wärme und Muskelspasmen. Die Langzeitfolgen rezidivierender Einblutungen in Gelenke sind jedoch gravierender und führen zu Deformitäten und Behinderung. In verschiedenen Studien konnte beobachtet werden, dass die wiederholte Exposition von Blut in die Gelenkkapsel verantwortlich für synoviale Veränderungen und Knorpelschäden ist (Roy S und Ghadially FN 1966), (Mainardi CL, Levine PH, Werb Z, Harris ED 1978). Man geht hier davon aus, dass synovialen Veränderungen Knorpelschäden vorangehen. Intraartikuläres Blut wird gewöhnlich durch die gut durchblutete Synovialmembran resorbiert. Im Falle rezidivierender oder anhaltender Gelenkeinblutungen ist die synoviale Resorptionskapazität ausgeschöpft und es kommt zur übermäßigen Phagozytose der Erythrozyten durch synoviale Deckzellen und zur Ablagerung von Hämosiderinpigment. Es wird davon ausgegangen, dass die Hämosiderinablagerungen, bzw. die erforderliche Mehrarbeit einer vaskulären

Hyperplasie mit vergrößerten und vermehrten Villi, eine verbesserte Resorption induzieren. Durch die villöse Hyperplasie kann jedoch eine vermehrte Blutungsneigung registriert werden. Durch die unphysiologische Eisenkonzentrierung im Synoviozyten werden Lysosomen und Syderosomen überlastet und es kann zum Platzen dieser Organellen kommen. Hierdurch kommt es zur Freisetzung von Enzymen (Kathepsin D und Saure Phosphatase) ins Synovialgewebe, sowie in die Synovialflüssigkeit. Diese haben sowohl chemotaktische, als auch proteolytische Wirkung. Ein anderer durch die Hämosiderin Ablagerung induzierter Prozess ist die Infiltration von Lymphozyten in das synoviale Gewebe. Die Ansammlung von Eisen als Abbauprodukt des Hämoglobins könnte der direkte Stimulus für die Proliferation der Synoviozyten (Wen FQ et al. 2002), (Valentino LA et al. 2004), (Hakobyan N et al. 2004, 2005) und Anziehungspunkt für die inflammatorischen Zellen sein. Die anschließende Produktion von Enzymen und Cytokinen könnte zur Zerstörung von Gelenkknorpel führen (Morris CJ et al. 1986), (Blake DR et al. 1984). In einer Veröffentlichung von Roosendaal 1998 wird von Patienten mit Hämophilie berichtet, deren Kniegelenke bei elektiven Kniegelenksoperationen näher untersucht wurden. Hierbei fiel auf, dass bei den Patienten auf Teilen der Synovialmembran Hämosiderinauflagerungen zu finden waren, während benachbarte Gewebeabschnitte ein normales Erscheinungsbild zeigten. Die makroskopischen Befunde korrespondierten eng mit den histologischen Eisenablagerungen, sowie mit der entzündlichen und katabolen Aktivität des Gewebes. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass lokal auftretende Eisenablagerungen assoziiert sind mit der Produktion proinflammatorischer Zytokine, und des weiteren die Fähigkeit besitzen die Bildung von Knorpelmatrix zu hemmen. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Eisen eine wichtige Rolle bei der Induktion synovialer Veränderungen, sowie bei der Induktion der Produktion von katabolen Mediatoren die den Knorpel schädigen, spielt. Bisher ist es jedoch unklar, ob Hämosiderin direkt Einfluß auf die Stimulation der Zytokinproduktion hat. Vielmehr scheint es wahrscheinlicher, dass die Phagozytose von Synovialzellen und Blut im Gelenk zu einer Stimulation der Zytokinproduktion führt. Zusätzlich zu einer Triggerung durch Vorgänge an der Synovia wird von einigen Wissenschaftlern davon ausgegangen, dass intraartikuläres Blut auch einen direkten negativen Effekt auf den Knorpel hat, der unabhängig von den synovialen entzündlichen Prozessen ist. Es wird hier davon ausgegangen, dass zunächst ein Schaden durch Blutexposition am intraartikulären Knorpel entsteht und als

Konsequenz die Synovitis folgt. Diese These wird unterstützt von Ergebnissen eines menschlichen *in-vitro* Modells zur Hämarthrose (Roosendaal et al. 1997, 1999, Hooivelt et al. 2003). Biochemische und metabolische Analysen zeigen, dass es nach einer kurzen Exposition von Blut am menschlichen Knorpel *in vitro* zu feinen aber irreversiblen Veränderungen bei der Aktivität des Chondrozytenmetabolismus kommt. Klinisch können derartige Veränderungen nicht beobachtet werden, aber sie spielen möglicherweise eine Rolle bei der Pathogenese der durch Blut induzierten Arthropathie. Der menschliche Gelenkknorpel besteht in seinen Hauptbestandteilen aus extrazellulärer Matrix, in die eine kleinere Anzahl an Chondrozyten eingebettet ist. Die extrazelluläre Matrix besteht in ihren Hauptbestandteilen aus Kollagen und Proteoglycanen, wobei sich die Komponenten in einen ständigen Kreislauf von Auf- und Abbau befinden. Die Balance zwischen diesen Umbauprozessen wird durch verschiedene Mediatoren aufrechterhalten, wie z.B. Wachstumsfaktoren, Enzymen und Zytokinen, Sauerstoffmetaboliten u. a., die jedoch bei einem Ungleichgewicht auch zu Knorpelschäden beitragen können. Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer relativ kurzen Exposition von Vollblut (4 Tage) auf menschlichen Knorpel es zu Langzeitschäden am Knorpel kommen kann. Es zeigt sich hier eine Hemmung der Matrixbildung (Proteoglycansynthese) und vermehrter Abbau von Matrixkomponenten mit dem Ergebnis eines fortwährenden Verlustes der Matrix (bzw. den Proteoglycanbestandteilen). Diese in dieser Studie beobachteten biochemischen Vorgänge sind jedoch nicht von histologischen oder makroskopischen Knorpelschäden begleitet, wobei es jedoch auf lange Zeit gesehen wahrscheinlich ist, dass es auf Dauer zu histologischen oder makroskopischen Veränderungen kommen kann. In den menschlichen *In vitro* Studien zeigte sich eine merkliche Inhibition der Proteoglycansynthese durch mononukleare Zellen, wie sie zuvor schon in Studien zur rheumatischen Arthritis gefunden wurden. Man geht davon aus, dass diese Effekte durch lysosomale Enzyme, sowie Zytokine wie IL-1 und TNF α ausgelöst werden, die jedoch bewiesenermaßen als vorübergehend angesehen werden können. *In vitro* Studien zeigten, dass Vollblut eine länger andauernde Hemmung der Proteoglycansynthese und eine Verbesserung der Glycosaminoglycanfreigabe induzieren kann. Eine Kombination von mononuklearen Zellen und roten Blutkörperchen erzeugten Effekte, die vergleichbar zu denen sind, die durch Vollblut erzeugt wurden. Eine mögliche Erklärung für die irreversiblen Schäden, die durch diese Kombination verursacht wurden, ist die Um-

wandlung von Sauerstoffmetaboliten zu toxischen freien Radikalen, die wiederum zum Entstehen von Chondrozytennekrosen beitragen.

Oben erwähnte Studien zeigen, dass zur Entstehung einer hämophilen Arthropathie multifaktorielle Faktoren beitragen. Auf der einen Seite spielen entzündliche Synovia-assoziierte Prozesse eine große Rolle, auf der anderen Seite entstehen degenerative Knorpelveränderungen durch direkte Effekte von Blutkomponenten auf den Knorpel. Die durch die Gerinnungsstörung verursachten Blutungen treten nach Oldenburg und Hertfelder (2007) zu 93 % im Bereich des Bewegungsapparates auf, wobei in 80 % der Fälle die Gelenke und in 13 % die Muskulatur betroffen sind. Bei den Gelenken sind vor allem Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke vertreten (target joints). Durch rezidivierende Einblutungen in den Gelenkspalt kommt es zu pathologischen Veränderungen der Gelenke, die schließlich zu einer körperlichen Behinderung der Patienten führen können. Erst durch Entwicklung vorbeugender Maßnahmen ist es gelungen Blutungsfolgen, insbesondere die Gelenkdeformitäten, auf Dauer zu verhindern.

1.9 Therapie der schweren Hämophilie A

Die Ziele der Hämophilie- Therapie sind

- die Verhütung von Blutungen,
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- die Integration der Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Weitere Kriterien haben besonderen Einfluss auf die Therapie:

1. Das Patientenkollektiv

- Lebensalter,
- Vorgeschichte,
- Schweregrad,
- Hemmkörperentwicklung,
- individuell unterschiedliche Recovery- und Halbwertszeit,
- Nebenwirkungen der Therapie

2. Die klinische Situation

- Häufigkeit und Ort der Blutung,
- Zustand der Gelenke,
- Begleiterkrankungen (Leberleiden z.B. HCV, HBV, HIV),
- Behandlungsanlass

3. Soziale Situation, Patientencompliance, ärztliche Erfahrung

Grundsätzlich soll die Behandlung in einem Hämophiliezentrum oder in Zusammenarbeit mit einem solchen Zentrum erfolgen (Auszug aus Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage, 2008).

Die Grundlagen für die Behandlung wurde durch gesetzliche Regelungen, Konsensusempfehlungen zur Hämophiliebehandlung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (Schramm 1994) und den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (1995) geschaffen. Man unterscheidet verschiedene Behandlungsregime deren Indikation von verschiedenen Faktoren wie z.B. Schweregrad der Hämophilie, Alter und klinischer Situation des Patienten abhängen.

Die Bedarfstherapie ist ereignisorientiert und wird dann angewendet, wenn Blutungsergebnisse oder besondere körperliche oder seelische Belastungssituationen vorliegen. Hierbei kann es sich um traumatische oder spontane Blutungen jeglicher Lokalisation handeln, wenn diese bestimmte Ausmaße überschreiten und mit Komplikationen gerechnet werden muss.

Die blutungsvorbeugende Behandlung erfolgt bei operativen Eingriffen und besonderen körperlichen und psychischen Belastungen. „Die blutungsvorbeugende Dauerbehandlung sollte in Form ärztlich kontrollierter Heimselbstbehandlung vor allen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie erfolgen mit dem Ziel eine hämophile Arthropathie zu verhindern...Bei Erwachsenen kann die blutungsvorbeugende Therapie individuell fortgeführt werden, um eine spätere Ausbildung einer hämophilen Arthropathie zu vermeiden „ nach den Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage ,Kapitel 6.5.2; 2008. Prophylaktische Behandlung und die ereignisorientierte Bedarfs- und Blutungsbehandlung basieren auf dem Prinzip der kontrollierten Selbstbehandlung und ermöglichen es dem Patienten selbstständig nach den entsprechenden ärztlichen Dosierungsvorgaben, die Prophylaktische bzw. die Be-

darfsbehandlung durch Substitution von Gerinnungsfaktoren durchzuführen. Hierbei gilt bei der Berechnung der Dosierung der Substitutionstherapie, dass eine Einheit pro Kilogramm zu einem Anstieg des Faktors im Plasma um 1-2 % führt. Die Dosisempfehlungen beruhen im Wesentlichen auf dem Konsensuspapier zur Hämophiliebehandlung in Deutschland nach Schramm W et al. 2000. Hierbei werden Gerinnungsfaktorkonzentrate im Bolus langsam intravenös injiziert, wobei grundsätzlich eine Behandlung an einem oder eine Anbindung an ein Hämophiliezentrum erfolgen sollte. Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird eine Dauerbehandlung im Allgemeinen empfohlen (vgl. Schramm W, 1999). Das Ende der Behandlung liegt dabei in der Regel am Ende der Wachstumsphase, wobei eine individuelle Anpassung an klinische Situation und Alter erfolgen sollte. Eine mittlere Dosis liegt hierbei bei 20-30 E/kg Körpergewicht mindestens dreimal pro Woche. Im Erwachsenenalter erfolgt die Behandlung in der Regel bei Bedarf. Eine Prophylaxe ist hier indiziert bei Rezidivblutungen mit Gefahr von Komplikationen (wie irreversibler Schäden), körperlicher und seelischer Belastung und bei Rehabilitation, wobei die mittlere Dosis ebenfalls 20-30E/kg Körpergewicht mindestens dreimal pro Woche beträgt. Hierbei ist eine individuelle Anpassung und Erhaltungstherapie an die klinische Situation notwendig (Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Auflage, 2008, S.74). Ziel der Prophylaxe ist es die Zahl der Blutungen ab einem frühen Alter zu minimieren und so die Entwicklung schwerer Gelenkarthropathien zu verhindern, um so den Patienten ein normales Leben und eine normale Sozialisation zu ermöglichen mit der Möglichkeit Sport zu treiben, regelmäßig die Schule zu besuchen oder arbeiten zu gehen (Nilsson IM et al. 1992). Mit einer prophylaktischen Therapie soll den Patienten eine höhere Lebensqualität ermöglicht werden als mit einer alleinigen Bedarfsbehandlung.

Ein wichtiger Meilenstein in der modernen Therapie der Hämophilie war die Verfügbarkeit von ausreichenden Mengen an aus Plasma, bzw. durch rekombinante Herstellungsverfahren gewonnenen Faktor VIII. Die Prophylaxe für hämophile Patienten beinhaltet die Substitution von Faktorkonzentraten vor dem Erscheinen einer Blutung oder um eine Blutung zu verhindern.

Seit mehr als 40 Jahren wird die prophylaktische Behandlung Hämophiler schon verwandt, wobei sie zuerst in Nordeuropa, und in anderen europäischen Ländern und spä-

ter in Nordamerika Verbreitung fand. Seit 1994 wird sie als Methode der ersten Wahl vor allen bei Kindern mit schwerer Hämophilie A von der World Health Organisation (WHO) und der Federation of Haemophilia (Berntorp et al. 1995) empfohlen.

Die Entwicklung der Prophylaxe hat eine jahrzehntelange Geschichte.

Erstmals berichtete Ahlberg aus Schweden 1965 über prophylaktische Maßnahmen im Rahmen der Hämophiliebehandlung. Es wurde von einmal wöchentlichen Gaben einer kleinen Menge von Plasmafraktion I nach Cohn berichtet.

Ahlberg beobachtete, dass Patienten mit einer moderaten oder milden Form der Hämophilie mit einer Faktor VIII oder Faktor IX Aktivität von 1-4 % eine geringere Frequenz an Blutungen aufwiesen und seltener chronische Arthropathien entwickelten.

Hieraus folgte die Überlegung, dass man die Plasmakonzentration von Faktor VIII bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf 1 % halten könnte, um so die schwere Form in eine weniger schwere Form mit einer nicht so gravierenden Klinik zu transformieren.

1976 berichtete Schimpf über Studien zur Ermittlung einer sinnvollen Dosierung für eine erfolgreiche Prophylaxe. Er stellte fest, dass eine Dosierung von 12 E Faktor-VIII-Konzentrats pro kg Körpergewicht, die dreimal wöchentlich durchgeführt wurde, innerhalb von einem halben Jahr zur weitgehenden Blutungsfreiheit führte.

Aronstam et al. veröffentlichte ebenfalls 1976 die Ergebnisse einer Studie, bei der bei einer einmal wöchentlichen Gabe von Faktor VIII Konzentrat eine Reduzierung der Blutungshäufigkeit um 15 % erreicht wurde. Hierbei verwandte er eine Dosierung, die zu einer initialen Erhöhung der Faktor VIII Aktivität des Patienten auf über 25 % führte.

1973 wurde unter Federführung von Herrn Dr Brackmann am Institut für experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universitätsklinik Bonn in enger Kooperation mit der orthopädischen Klinik ein Konzept zur Dauerbehandlung entwickelt. Dieses Konzept sollte die individuelle Situation jedes einzelnen Patienten erfassen unter Berücksichtigung der jeweiligen Blutungshäufigkeit, Blutungslokalisation, Schwere der Blutung, des orthopädischen Befundes und der individuellen Halbwertszeit des Faktor VIII. Durch dieses Regime sah man sich in der Lage bestimmte Indikationen zur Anwendung einer Prophylaxe zu erarbeiten. Hierzu zählten beispielsweise das Vorliegen einer Synovitis, Rehabilitationsmaßnahmen zur Wiederherstellung bestehender Gelenkveränderungen

einschließlich vorhandener Muskelatrophie, sowie Rehabilitationsmaßnahmen nach operativen Eingriffen oder psychischen Stress (Brackmann HH et al. 1978).

1981 erkannte der UHM-Ausschuß (Untersuchungs- und Heilmittelausschuss der kassenärztlichen Vereinigung) diese Kriterien zur prophylaktischen Behandlung, als in Einklang mit § 365a der RHO (Reichsversicherungsordnung) an.

International wurde ebenfalls weiterhin an der Einführung der Prophylaxe gearbeitet.

1992 veröffentlichte Nilsson et al. ihre Erfahrungen aus Schweden. Ab 1976 wurde dort die Dauerbehandlung intensiviert. Die prophylaktische Behandlung begann ab einem Alter zwischen ein und drei Jahren und wurde in der Regel bis zum zwanzigsten Lebensjahr fortgesetzt. Hierbei entsprach das Therapieregime einer Dosierung von 25- 40 E/kg Körpergewicht dreimal wöchentlich und hatte das Ziel die Faktor VIII Aktivität beständig über 1 % zu halten. Mit diesem Therapieregime konnte erreicht werden, dass bei den Patienten Gelenkveränderungen weitgehend vermieden und bereits vorhandene Gelenkveränderungen verbessert werden konnten.

1992 wurde in Bonn (Brackmann et al.) eine Studie veröffentlicht, in der die Erfahrungen der prophylaktischen Langzeitbehandlung von Kindern und Heranwachsenden nach einer zwölfjährigen Beobachtungsphase (1978-1989) resümiert wurden. An der Studie nahmen 90 Patienten mit schwerer Hämophilie A teil, die nach den oben erwähnten Bedingungen, individuell angepasst, prophylaktisch behandelt wurden. Es handelte sich bei den Patienten um Kinder und Heranwachsende, die in drei Altersgruppen unterteilt waren und zwar in die Gruppe der zu Beginn der Studie 1-8 jährigen, 9-12 jährigen und 13 bis 16 Jährigen. Die Patienten traten zum Teil mit und zum Teil ohne Vorschädigungen in die Studie ein. Die Anpassung basierte auf regelmäßig durchgeführten orthopädischen und hämostaseologischen Untersuchungen. Einen besonderen Stellenwert nahm neben der Faktor-VIII-Substitution dabei auch die regelmäßige Durchführung eines physiotherapeutischen Trainings und Selbsttrainings ein. Die Ergebnisse der Studie waren mit denen von Nilsson 1992 insofern vergleichbar, dass Kinder die ohne röntgenologisch feststellbare Veränderungen in die Studie eintraten, auch nach zwölf Jahren noch keine signifikanten Veränderungen aufwiesen. Andererseits zeigten die Patienten, die mit größeren röntgenologischen Veränderungen in die Studie eingetreten waren zum Teil deutli-

che klinische Verbesserungen insbesondere der Kniegelenke, was auf die Durchführung zusätzlicher Physiotherapie und Muskelselbsttraining zurückzuführen ist.

1994 wurde eine von Aledort angeregte Orthopaedic Outcome Studie veröffentlicht. Das Ziel der Studie war die Ermittlung des orthopädischen Zustands der Hämophiliepatienten im Hinblick auf ihre zurückliegende Therapie, sei es Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe. An der Studie nahmen 21 Zentren aus den USA, Japan und Europa teil, die Patienten mit schwererer Hämophilie betreuten. Nach einer sechsjährigen Beobachtungszeit kam man zu dem Schluss, dass nur eine dauerhafte Prophylaxe mit einer Dosierung über 2000E/kg Körpergewicht/Jahr pro Patient in der Lage war, die Anzahl der Blutungen zu reduzieren und so Blutungsfolgen zu vermeiden.

Bis zum heutigen Tag gibt es kein einheitliches Konzept einer prophylaktischen Behandlung. Aufgrund von verschiedenen Definitionen für Prophylaxe und verschiedenen Regimen, was die Frequenz der Substitutionen und die Höhe der Dosen an Konzentrat betrifft, sowie den Start der Therapie gibt es wenig Daten zum klinischen Outcome der Therapie.

2002 wurde im Rahmen einer Consensus Conference (Berntorp et al. 2003) der Versuch gemacht die Definitionen für die Primäre und Sekundäre Prophylaxe zu überarbeiten, um die verschiedenen Therapieregime in Europa (Beginn des Prophylaxestarts im Alter von zwei Jahren unabhängig von der Blutungstendenz) und den USA (Start der Therapie nach der ersten Blutung) einzuordnen.

Bei der Primären Prophylaxe unterscheidet man nach Berntorp et al. 2003 und Donadel-Claeyssens 2006 zwei Formen der Primären Prophylaxe: Man differenziert in eine kontinuierliche Langzeittherapie mit Start der Prophylaxe nach einer ersten Blutung und vor dem 2.Lebensjahr und in eine kontinuierliche Langzeitprophylaxe mit Start der Prophylaxe vor dem 2.Lebensjahr bei Abwesenheit von klinisch relevanten Blutungen. Die Zielsetzung der Primären Prophylaxe ist darauf angelegt möglichst jeden Gelenkschaden zu vermeiden und so die bestmögliche Lebensqualität für die Patienten zu erreichen. Ein früher Start der Prophylaxetherapie ist nach Meinung von einigen Autoren für das Erreichen des Therapieziels von großer Bedeutung.

In ihren 25 Jahre Erfahrungsbericht beispielsweise beschreibt Nilsson et al. 1992 die Behandlung von Kindern unterschiedlicher Altersklassen und unterschiedlicher Intensität

des Behandlungsregimes. Bei den Kindern, die in einem Alter von im Mittel 7 Jahren und 2,6 Jahren in die Studie eintraten, wurde ein Regime geringer Faktordosen und geringer Frequenz der Substitutionen vorgegeben. Diese Kinder hatten eine höhere Zahl an Gelenkblutungen pro Jahr und eine stärkere Progression der klinischen und radiologischen Scores als Kinder mit einer intensiveren Therapie. Nur die kleinsten Kinder, die an der Studie teilgenommen hatten und am frühesten (Mittleres Alter bei Beginn der Studie 1,2 Jahre) und mit der höchsten Dosis therapiert worden waren (25-40 IU/Kg dreimal wöchentlich), zeigten keinerlei Blutungsepisoden. Sie zeigten weder Zeichen klinisch noch radiologisch nachweisbarer Veränderungen. In den folgenden Jahren wurde in anderen Studien die These bekräftigt, dass sich bei Kindern, die vor dem zweiten Lebensjahr oder nach nicht mehr als einer Gelenkblutung mit einer Prophylaxe behandelt werden, sich keine Zeichen einer Arthropathie entwickeln unabhängig welches Therapieregime verwendet wird (Kreutz W et al., 1998).

In weiteren Studien wurde die These vertreten, dass bei einem Beginn einer prophylaktischen Behandlung im Alter von vier Jahren die Zahl der Gelenkblutungen signifikant verringert werden (Aledort et al.: 6-year Orthopaedic Outcome Study 1994), aber leider nicht vor der Weiterentwicklung einer Arthropathie schützen könne (Van den Berg et al. 2001).

Astermark berichtet 1999 von einer Studie, aus der er schließt, dass der frühe Start einer prophylaktischen Therapie in den ersten Lebensjahren ein wichtiger unabhängiger Einflussfaktor für die Entwicklung einer Arthropathie ist, entscheidender als die Frequenz der Infusionen und die Dosis. In der Studie hatten die Kinder, die die Prophylaxe vor dem dritten Lebensjahr starteten ein besseres Outcome als die Kinder die zwischen drei und fünf Jahren mit der Behandlung begannen. Auf der anderen Seite konnte er keine signifikanten Unterschiede bei der Anzahl der Gelenkblutungen und der Entwicklung der Arthropathie bei den Kindern entdecken, die vor einem Alter von drei Jahren mit dem Start von hohen Faktorsubstitution begannen (25-40IU/kg KG, 2-3x pro Woche) und denen, die mit drei bis fünf Jahren mit der Behandlung begannen. Hieraus schloss er, dass der Beginn der Prophylaxe eine große Bedeutung hat, die Behandlungsregime aber individuell an das Blutungsmuster der Patienten angepasst werden sollte.

Frau Dr Kathelijm Fischer (et al.) aus den Niederlanden (2002) hält es dagegen wahrscheinlicher, dass nicht das Alter bei Beginn der Prophylaxe der höchste prediktive Faktor für das Entstehen der Gelenkschäden ist, sondern die Anzahl der Gelenkblutungen vor dem Start der prophylaktischen Behandlung. In ihrer retrospektiven Studie untersuchte sie über zwei Jahrzehnte (1965-1985) 76 Patienten mit einem Therapieregime von 31 IU/kg Körpergewicht, angepasst an die Frequenz der Blutungen. Das mittlere Alter der ersten Blutung war 2,2 Jahre, während die Prophylaxe im Mittel mit 6 Jahren begonnen wurde. Hierbei fiel auf, dass der Pettersson Score jeweils um 8 % für jedes Jahr höher wurde, um das sich der Start der Prophylaxe nach der ersten Gelenkblutung verzögert hatte. Dieser Effekt zeigte sich unabhängig vom Alter, wann der Pettersson Score erstellt wurde, vom Alter der ersten Gelenkblutung und der prophylaktischen Dosis, die verabreicht wurde. Das beste klinische Outcome zeigten Kinder, die vor dem dritten Lebensjahr mit der Prophylaxe begonnen und weniger als drei Blutungen vor dem Start der Prophylaxe hatten.

Leider hat es in der Vergangenheit nicht viele Studien gegeben die die prophylaktische Behandlung mit einer Bedarfsbehandlung direkt vergleichen. Dies hat vermutlich seine Gründe in der Seltenheit der Erkrankung, sowie in der Schwierigkeit derartige Studien durchzuführen wenn gute Erfahrungen mit einem Prophylaxeregime in einem Land vorliegen. Hier halten ethische Beweggründe von derartigen Vergleichstudien ab.

Im Jahre 2007 wurde jedoch von Manco-Johnson eine Multicenter randomisierte open-label Studie veröffentlicht. Hier verglich sie die prophylaktische Behandlung von 32 Jungen (25 IU/kg KG jeden Tag) mit einer intensiven Bedarfbehandlung von 33 Jungen im Falle von Gelenkblutungen (40 IU/kg KG bei der Gelenkblutung, 20 IU/kg KG nach 24 Stunden und 72 Stunden nach der ersten Dosis). Die Studie umfasste einen Zeitraum von 1996 bis 2005. Hierbei fokussierte sich die Studie auf Knorpel- und Knochenschäden der Indexgelenke oberes Sprunggelenk, Knie- und Ellenbogengelenk, die röntgenologisch, sowie per MRT ausgewertet wurden. Zu Beginn der Studie waren die Kinder weniger als 30 Monate alt, und hatten eine Faktor VIII Aktivität von $\leq 2\%$ und hatten zwei oder weniger Blutungen in den Indexgelenken gehabt (u.a.). Nach Eintreten ins 6. Lebensjahr hatten 93 % der Kinder mit Prophylaxe und 55 % der Kinder mit Bedarfsbehandlung noch eine normale Gelenkstruktur im MRT. Das relative Risiko eines durch

das MRT nachgewiesenen Gelenkschadens war bei der Bedarfstherapie sechsmal höher, verglichen mit der Prophylaxe. Die mittlere Anzahl der Gelenkblutungen und Gesamtblutungen war am Studienende bei den Patienten mit einer episodischen Therapie höher, als bei den Patienten mit Dauertherapie. Hierbei ist jedoch bemerkenswert, dass mehr als die Hälfte dieser im MRT nachgewiesenen Veränderungen in der herkömmlichen röntgenologischen Untersuchung nicht nachgewiesen werden konnten. Die Anwendung einer MRT Untersuchung wurde von der Joint Outcome Study als präferierte Bildgebungstechnik bewertet, mit der Zeichen von Gelenkveränderungen auch ohne offensichtliche Gelenkblutungen oder Auffälligkeiten bei der klinischen Untersuchung nachgewiesen werden könnten. Allerdings besteht nur eine schwache Korrelation zwischen den klinisch sichtbaren Blutungen und dem Outcome, was im MRT dargestellt werden konnte. In der Studie wurde die These aufgestellt, dass chronische Mikroblutungen in die Gelenke und den subchondralen Knochen Gelenkveränderungen bewirken, die zunächst nicht zu einer klinischen Manifestation der Hämarthrose führen. Manco-Johnson kam zu dem Schluss, dass mithilfe einer prophylaktischen Therapie mit Faktor-VIII-Konzentraten Gelenkblutungen verhindert und die Frequenz von Gelenk- sowie anderen Blutungen verringert werden könnten. Zusammenfassend kann man sagen, dass die Primäre Prophylaxe die Methode der ersten Wahl ist um Gelenke vor den Folgeschäden von Gelenkeinblutungen zu schützen.

Nach Berntorp et al. 2003 und Donadel-Claeyssens et al. 2006 unterscheidet man zwei Formen der Sekundären Prophylaxe: Man differenziert in eine Dauerprophylaxe mit Start nach zwei oder mehr Gelenkblutungen oder einen Start später als im Alter von zwei Jahren. Auf der anderen Seite besteht eine Sekundäre Prophylaxe bei einem temporären Einsatz einer Dauerbehandlung mit dem Ziel eine hohe Frequenz von Blutungsereignissen zu reduzieren, insbesondere in die sogenannten „target joints“. Hierbei haben die Patienten i. d. R. eine Bedarfsbehandlung oder haben bereits „target joints“.

Ähnlich wie bei der Primärprophylaxe ist ein möglichst früher Beginn der Sekundären Prophylaxe nach Meinung einiger Autoren bedeutsam für ein besseres Outcome und Lebensqualität (Valentino LA et al. 2004). Das Ziel der Sekundären Prophylaxe ist es die Progression einer Arthropathie möglichst zu vermeiden bzw. zu verzögern.

Wie man anhand verschiedener Studien erkennen kann (z.B. Nilsson et al. 1992, Brackmann et al. 1992), haben Kinder, die in einem späteren Alter mit einer Prophylaxe beginnen häufiger Gelenkblutungen und höhere radiologische und klinische Scores als Kinder, die früher mit einer Prophylaxe begonnen haben. In der Studie von Herrn Dr Brackmann konnte sich der klinische Score der älteren Kinder jedoch signifikant verbessern, was auf die Kombination der Dauertherapie mit der regelmäßigen Durchführung eines physiotherapeutischen Trainings und Selbsttrainings zurückzuführen ist. Hieraus kann man die Bedeutung eines gesteuerten Aufbautrainings von Muskeln im Bereich der „Targetjoints“ und die Bedeutung der Motivation der Jugendlichen zur Selbstinitiative erkennen. Wie man aus oben erwähnten Studien ersehen kann, ist es möglich mithilfe einer sekundären Prophylaxe die Anzahl von Blutungen zu reduzieren, die Klinik zu verbessern, die Progression der Arthropathie zu verzögern und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Der Indikation und Effizienz einer prophylaktischen Therapie im Erwachsenenalter wird in der Literatur kontrovers diskutiert (vgl. Hay, 2007). Im Mittelpunkt der Diskussion stehen die hohen Kosten einer Behandlung im Erwachsenenalter. Dabei werden zwei verschiedene Ausgangssituationen der Patienten berücksichtigt.

Auf der einen Seite stellt sich die Frage, ob Patienten die durch eine Primäre Prophylaxe behandelt wurden nach Abschluss der Wachstumsphase weiter prophylaktisch behandelt werden sollten oder nicht. Der weitere Verlauf der Krankheitsgeschichte kann sich hierbei unterschiedlich entwickeln. Manche Patienten mit guten Gelenkstatus können die prophylaktische Therapie im Adoleszentenalter verlassen und bluten in der Folgezeit nicht regelmäßig. Andere Patienten, die das Therapieregime beenden, bluten in der Folgezeit regelmäßig und entwickeln daraufhin progressiv eine Arthropathie. Bei diesen Patienten sollte eine Prophylaxe möglichst fortgesetzt werden. Leider gibt es bis zum heutigen Tag keine ausreichende Methode um derartige Patienten für eine weitere kontinuierliche Therapie herauszufiltern. In der Vergangenheit hat es einige Studien gegeben, in denen gezeigt wurde, dass Erwachsene mit einer Dauertherapie weniger Blutungsepisoden aufweisen als Patienten mit Bedarfsbehandlung (Hay 2007). Leider beinhalteten sie nur eine geringe Anzahl an Patienten.

Auf der anderen Seite wird kontrovers über den möglichen Benefit einer sekundären Prophylaxe in der Adoleszenz oder bei Erwachsenen diskutiert, wenn bei den Patienten eine Arthropathie bereits besteht vgl. Tagliaferri et al. 2008. In Zukunft wird die Kosten-Nutzen Rechnung im Bezug auf krankheitsassoziierte Folgekosten (Krankenhausaufenthalte, Operationen, Physiotherapie, etc.) und der Benefit in Langzeitstudien im Vordergrund stehen. Trotz dem Fehlen kontrollierter Studien kann man zusammenfassend sagen, das eine prophylaktische Behandlung in jedem Alter die Zahl an Gelenkblutungen reduziert, die Klinik der Patienten verbessert und somit ihre Lebensqualität steigert.

1.10 Allgemeine Rahmenbedingungen im Bonner Hämophiliezentrum

Die Bonner Hämophilieambulanz betreut seit über 40 Jahren Hämophiliepatienten und prägte entscheidend die Entwicklung der Hämophiliebehandlung. In den siebziger Jahren führten Brackmann und Egli als erste Behandler in Deutschland die ärztlich kontrollierte (Heim-) Selbstbehandlung ein (Brackmann et al. 1976). Hierdurch konnten Blutungen durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn bereits im Anfangsstadium erfolgreich behandelt werden. 1973 wurde von Brackmann und seinen Mitarbeitern, in enger Kooperation mit der Orthopädischen Klinik Bonn, ein Konzept zur Dauerbehandlung bei Kindern und Erwachsenen entwickelt, das die individuellen Bedürfnisse der Patienten unter Einbeziehung von Blutungshäufigkeit, Blutungslokalisation, Schwere der Blutung, des orthopädischen Befundes und der individuellen Halbwertszeit des Faktor VIII berücksichtigte. Im Erwachsenenalter ist eine Prophylaxe immer indiziert bei häufigen Blutungsereignissen, bei Rehabilitationsmaßnahmen zur Wiederherstellung bestehender Gelenksveränderungen, Rehabilitationsmaßnahmen nach operativen Eingriffen und bei psychischen Stress propagiert. Neben den therapeutischen Erfolgen war die Einführung des Behandlungsregims der (Heim-) Selbstbehandlung für die Patienten und ihre Eltern ein Schritt zu mehr Unabhängigkeit von Ärzten und Krankenhäusern und in diesem Sinne eine Verbesserung der Lebensqualität. Zusätzlich zu diesem modernen Behandlungskonzept zeichnete sich die Hämophiliambulanz in Bonn durch die Möglichkeit einer engmaschigen Betreuung, mit einer 24 Stunden-Erreichbarkeit des Zentrums aus. In der Ambulanz waren (und sind) hoch spezialisierte Ärzte tätig, die mit einem reichen Erfahrungsschatz über die Erkrankung und ihre Therapie aufwarten konnten (und können).

Das modernere Behandlungskonzept verbesserte für viele Patienten mit Hämophilie die Lebenssituation, sodass die Anzahl der Patienten der Hämophileiambulanz Bonn zunehmend wuchs und Anfang der 80 er Jahre über 600 Patienten betrug. Besonders betraf dies Patienten mit einer schweren Form der Hämophilie A, die regelmäßig substituitionsbedürftig waren. Im Bonner Behandlungszentrum steht den Hämophiliepatienten vierundzwanzig Stunden am Tag eine ärztliche Rufbereitschaft zu Verfügung, die bei Blutungsproblemen, auch außerhalb der üblichen Praxiszeiten, behilflich sein kann. Eine ambulante Vorstellung erfolgt bei Kindern vier bis sechs mal jährlich, bei Erwachsenen zwei mal jährlich. Bei den ambulanten Vorstellungen erfolgt auch die Anpassung der Therapie auf jeden einzelnen Patienten und sein jeweiliges Lebensalter. Bei Komplikation, wie zum Beispiel aktuellen Blutungsereignissen oder Problemen mit den Präparaten werden zusätzliche Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Da nicht alle Patienten in örtlicher Nähe zum Zentrum leben, gehören regelmäßige telefonische Patientenkontakte ebenfalls zum Betreuungskonzept. Hier können allgemeine Behandlungsfragen, Befunde und Therapieverläufe besprochen werden. Diese Kontakte werden in einer sogenannten „Telefondatei“ dokumentiert. Das zur Behandlung erforderliche Faktor VIII Konzentrat wird dem Patienten regelmäßig durch das Hämophiliezentrum für die Heimselbstbehandlung zur Verfügung gestellt.

2 Zielsetzung

Die Indikation und Effizienz einer prophylaktischen Therapie im Erwachsenenalter wird in der Literatur kontrovers diskutiert (vgl. Hay CR 2007). Bis zum heutigen Tag gibt es kein einheitliches Konzept einer prophylaktischen Behandlung. Aufgrund von verschiedenen Definitionen für Prophylaxe und verschiedenen Regimen, was die Frequenz der Substitutionen und die Höhe der Dosen an Konzentrat betrifft, sowie den Start der Therapie ist es bis heute schwierig das klinische Outcome der Therapie zu analysieren oder zu vergleichen.

Im Rahmen einer Studie werden die Erfahrungen des Hämophiliezentrum Bonn in der Behandlung von 49 Patienten mit einer schweren Form der Hämophilie A über 28 Jahre (1978-2006) dargestellt. Die Patienten entstammen dem Patientenkollektiv das in der 12-Jahres-Langzeitstudie (Brackmann et al.1992) bereits vorgestellt wurde. Es handelt sich hierbei um eine Anschlussstudie. Primärziel der Studie ist die Langzeitentwicklung der Gelenke unter Dauerprophylaxe anhand von radiologischen, orthopädischen und klinischen Befunden retrospektiv zu analysieren und zu bewerten.

Es stellen sich folgende Fragen:

- 1.) Wie entwickelt sich klinischer und radiologischer Score in den einzelnen Altersgruppen im Laufe der Zeit?
- 2.) Wie unterscheidet sich die Entwicklung von klinischen und radiologischen Score?
- 3.) Gibt es Korrelationen zwischen Anfang- und Endscore beim radiologischen und klinischen Score?
- 4.) Gibt es eine statistische Beziehung zwischen dem Alter der Patienten bei Beginn der Studie und der Progression im Bezug auf die radiologischen und klinischen Scores?
- 5.) Besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen maximalen Anfangscore und der Progression?

- 6.) Welche Aussage kann über den Langzeitkonzentratverbrauch von Dauerbehandlung und Bedarfsbehandlung getroffen werden?
- 7.) Wie diszipliniert führten die Patienten ihre Substitutionsprotokolle im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Protokollierungspflicht zur ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung?
- 8.) Besteht eine statistische Beziehung zwischen Blutungshäufigkeit und dem Verbrauch an Faktorkonzentrat im Rahmen der Dauerbehandlung?
- 9.) Wie hoch ist die Anzahl der Blutungen pro Jahr und Patient?
- 10.) Um wie viel steigt der radiologische Pettersson Score bei einer Gelenkblutung im Durchschnitt an?

3 Methodenteil

3.1 Teilnahmekriterien und Datenquellen

3.1.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie

Für die Teilnahme an der Studie wurden die im Folgenden beschriebenen Einschlusskriterien festgelegt:

- Patienten mit schwerer Hämophilie A, die eine Faktor VIII-Restaktivität von < 1 % im One-Stage-Clotting-Test mit natürlichen Mangelplasma zeigen (Die Höhe der F.VIII-Aktivität, auch „clotting activity“ genannt, beschreibt die Schwere der Blutungsneigung und ist das Kriterium für die Klassifizierung der verschiedenen Hämophilieformen in schwere, mittelschwere, leichte Hämophilie A/B oder Subhämophilie A/B. Der One-Stage-Clotting –Test wird bspw. angewendet, wenn der Verdacht auf ein hereditäres Koagulationsproblem besteht und eine verlängerte Prothrombinzeit oder partielle Thromboplastinzeit vorliegt.)
- Patienten im Alter von 1 bis 16 Jahren, die 1978 im Hämophiliezentrum behandelt wurden
- Vorhandener Krankenversicherungsschutz
- Anamnese zu Blutungen, bzw. orthopädische Vorschädigungen vorhanden
- Akute oder chronische Infektionserkrankungen spielten bei der Einbindung in die Studie keine Rolle

Als Ausschlusskriterien galten folgende Charakteristika:

- Lückenhafte Protokollführung
- Weniger als zwei ambulante Routineuntersuchungen pro Jahr
- Wechsel des Behandlungszentrums während des Beobachtungszeitraums
- Ausbildung eines Hemmkörpers gegen den Faktor VIII

3.1.2 Patientendaten

Es handelt sich um eine retrospektive, klinische Studie über 49 Patienten mit einer schweren Form der Hämophilie A, die bisher eine Zeitspanne von 28 Jahren umfasst (1978-2006). Sie berücksichtigt die röntgenologisch nachweisbaren und klinischen Veränderungen bzw. Aspekte der Hämophilie. Der Krankheitsverlauf wurde anhand aller vorhandenen Patientendaten wie Patientenakte, Telefondei, Röntgenbilder und Protokollen der orthopädisch klinischen Untersuchungen, Blutungs- und Injektionsprotokollen und Lagerausgang der Faktorkonzentrate untersucht.

Die vorliegende Studie schließt an eine 12-Jahres-Langzeitbeobachtungsstudie von 90 Patienten an, die 1992 von Brackmann et al. in „Haemostasis“ publiziert wurde. In den folgenden Jahren blieben die Patienten in der Studie bis ins Jahr 2006 eingeschlossen. Die Zahl der in die Studie eingebundenen Patienten hat sich im Laufe der Zeit bedingt durch Ausscheiden der Patienten aus der Behandlung und Todesfälle von 90 auf 49 Patienten reduziert.

Nach Abschluss der Wachstumsphase um das 21. Lebensjahr wurde einen Teil der Patienten der Wechsel von einer festen Dauerbehandlung auf eine Bedarfsbehandlung erlaubt.

Bei der Dauerbehandlung erfolgt die Gerinnungsfaktorsubstitution regelmäßig nicht unter drei Applikationen pro Woche, unabhängig von einer Blutung. Tritt trotz Prophylaxe eine akute Blutung auf, wird zusätzlich substituiert entsprechend den Schweregrad der Blutung. Bei der Bedarfsbehandlung handelt es sich um ein Behandlungsregime bei dem die Applikation in Abhängigkeit der körperlichen Belastung bzw. klinischen Situation, sowie bei manifesten Blutungsereignissen durchgeführt wird. (vgl. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 4. Überarbeitete Auflage 2008).

Einige Patienten führten dieses Behandlungsregime weiter, andere kehrten zu einer prophylaktischen Dauerbehandlung zurück. Die verbleibenden 49 Patienten stammen aus den Geburtsjahrgängen 1962 bis 1975. Die Patienten wurden in drei Gruppen klassifiziert, die sich daran orientieren, wie alt die Patienten zu Beginn der Studie waren, siehe Tabelle 2.

Tabelle 2: Altersgruppen der in die Studie eingebundenen Patienten (Stand: 1978)

Gruppe	Altersgruppe	Jahrgänge	Patientenanzahl	
1	1 bis 8 Jahre	1977-1970	15	
2	9-12 Jahre	1969-1966	16	
3	13-16 Jahre	1965-1962	18	
Durchschnittliches Alter zu den verschiedenen Analysezeitpunkten				
Gruppe	1978	1988	1998	2006
1 (n=15)	6,53	16,53	26,53	34,53
2 (n=16)	10,62	20,62	30,62	38,62
3 (n=18)	14,33	24,33	34,05	42,05
Gesamt (n=49)	10,63	20,63	30,63	38,63

3.2 Erfassung der Patientendaten

Es erfolgte Dokumentation und Untersuchung folgender Punkte:

- Lebensalter zu Behandlungsbeginn und Gruppenzugehörigkeit,
- Bestimmung des radiologischen Scores (Pettersson score) von Knie- und oberen Sprunggelenken (rechts/links) pro Patient und Gruppe für die Jahre 1978, 1988, 1998 und 2006 und für die Ellenbogengelenke für die Jahre 1982, 1988, 1998 und 2006 (rechts/links). Die Röntgenbilder, die sich am Ende eines jeweiligen Zeitintervalls befanden, wurden ausgewertet und radiologisch gesort. Hierbei wurde das am Ende des Zeitintervalls nächst gelegene Röntgenbild eines Gelenks verwendet. Dieses Bild repräsentiert den Score für diesen Zeitraum.
- Bestimmung des klinischen Scores (Pettersson score) von Knie- und oberen Sprunggelenk (rechts/links) pro Patient und Gruppe für die Jahre 1978, 1988, 1998 und 2006 und für die Ellenbogengelenke für die Jahre 1982, 1988, 1998 und 2006 (rechts/links) gemittelt aus drei Terminen in dem entsprechenden Jahr anhand der IHIS-Dokumentation (IHIS= Interaktives Hämophilie-Informationssystem: EDV-System zur Datenverwaltung der Bonner Hämophiliedateien)
- Faktor VIII Verbrauch

- Gesamtverbrauch, Dauerbehandlung, Blutungsbehandlung und Krankenhausbedarf in den Zeitintervallen 1978-1988, 1989-98 und 1999-2006, sowie pro Jahr
- Blutungshäufigkeit , hierbei Unterteilung in:
 - Schwere Gelenkblutungen mit Eintrag in die Telefondei und Ursache der Blutung (spontan/äußerer Anlass) pro Gruppe und Patient in den Zeitintervallen 1978-1988, 1989-98 und 1999-2006
 - Schwere Blutungen ohne Gelenkbeteiligung mit Eintrag in die Telefondei (z.B. Muskelblutung oder Hirnblutung) und Ursache der Blutung (spontan/äußerer Anlass) pro Gruppe und Patient in den Zeitintervallen 1978-1988, 1989-98 und 1999-2006
 - Nicht schwere Blutungen (als solche in Blutungsprotokollen dokumentiert und nicht in der Telefondei) pro Gruppe und Patient in den Zeitintervallen 1978-88, 1989-98 und 1999-2006
- Dokumentation des Gewichts in kg pro Jahr

Schon in den Anfangsjahren der Hämophilieambulanz in den 70er Jahren wurde durch ein Dokumentationskonzept der Bedeutung einer guten Rekonstruktion von Behandlungsverläufen Rechnung getragen indem die Behandlungen der Patienten EDV gestützt, sowie in einer Patientenakte, insbesondere in der Telefondei, festgehalten wurden. Ab 1978 wurden die Daten aller Patienten der Hämophilieambulanz mit Hilfe elektronischer Datenverarbeitung erfasst, wobei ein Spezialprogramm namens IHIS verwendet wurde.

3.2.1 Dokumentation der Stammdaten der Patienten

Die Stammdaten der Patienten, die in dieser Studie verwendet wurden, wie z. B. Patienten-Identifikationsnummer, Geburtsdatum und Gewicht wurden anhand eines Stammblasses im IHIS Programm ermittelt.

3.2.2 Dokumentation zu radiologischen und klinischen Score

Bei der vorliegenden Studie wurde für die Beurteilung des Gelenkstatus die vom „Orthopedic Advisory Committee of the World Federation of Hemophilia“ empfohlene

Auswertung des klinischen und radiologischen Scores nach Pettersson übernommen. Diese Scores sowie ihre Entstehungsgeschichte sind in Kapitel 3.2.3 ausführlich beschrieben. Der ursprüngliche Parameter Schmerz wurde hier nicht weiter untersucht. Die Blutungsanfälligkeit wurde zwar (vgl. Kapitel 3.2.5) ausgewertet, jedoch nicht nach Petterssons Überlegungen hierzu.

Es wurden bei allen 49 Patienten insgesamt 882 radiologische Bilder ausgewertet. Für jeden Untersuchungszeitpunkt wurde eine anterior, posterior und eine seitliche Gelenkaufnahme verwandt anhand derer die Parameter untersucht wurden. Hierbei wurden die Gelenke beider Extremitäten von Ellenbogen, Knie und oberem Sprunggelenk gescort. Die Bilder wurden am Ende des Zeitintervalls 1978, 1988, 1998 und 2006 für Knie und Oberes Sprunggelenk und 1982, 1988, 1998 und 2006 für die Ellenbogen begutachtet. Hierbei wurden die Bilder von einem Orthopäden des Universitätsklinikums Bonn ausgewertet. Waren keine Bilder auffindbar, wurden zum Teil die Gelenkscores, die Brackmann et al. 1992 in einer 12-Jahres-Langzeitbeobachtungsstudie für die Jahre 1978 bis 1989 ausgewertet hatte, verwandt. Die gilt für 58 Kniegelenke (1978: 40, 1988: 18), 43 obere Sprunggelenke (1978: 27, 1988: 16) und 32 Ellenbogengelenke (1982: 16, 1988: 16). Wenn in den Jahren 1998 und 2006 Bilder fehlten, wurde dies statistisch berücksichtigt (vgl. Kapitel 4.1 und 4.3).

Bei den klinischen Scores wurden die von den ärztlichen Mitarbeitern in das IHIS eingegebene Untersuchungsergebnisse in der unten beschriebenen Form ausgewertet. Hierbei wurden drei Untersuchungszeitpunkte am Intervallende 1978, 1988, 1998 und 2006 gewählt, die zeitlich kurz vor den radiologischen Bildern, die gescort wurden, lagen. Es wurden nur Visiten ausgewertet, bei denen keine aktuellen Blutungen vorlagen. Die Ellenbogengelenke wurden nicht ab 1978, sondern erst ab 1982 bearbeitet, da für dieses Gelenk eine Datensammlung erst ab diesem Zeitpunkt vorliegt. Im Anschluss wurde das arithmetische Mittel aus den Zielgelenken gebildet. (vgl. Kapitel 4.2 und 4.3).

3.2.3 Klassifikation des klinischen Scores und des radiologischen Scores nach Pettersson

Wie man aus der Beschreibung der hämophilen Arthropathie erkennen kann, handelt es sich um ein sehr vielfältiges Krankheitsbild der Gelenke und der Grad der Gelenkzerstörung ist auch bei Patienten mit ähnlicher Schwere des Faktormangels schwer einschätzbar. Um den Grad der Gelenkzerstörung besser zu klassifizieren und beurteilen zu können, wurde vom „Orthopedic Advisory Committee of the World Federation of Hemophilia“ 1980 eine radiologische und klinische Klassifikation empfohlen, mit der in der Klinik eine bessere Einschätzung des Gelenkschadens ermöglicht werden und auf deren Basis die Effekte der Behandlungsregime individuell bewertet werden sollten. Gleichzeitig wollte man damals auch den natürlichen Verlauf einer hämophilen Arthropathie studieren. Es handelt sich um ein klinisches und radiologisches Bewertungssystem (Score), wobei die radiologische Klassifikation von Pettersson et al. 1980 veröffentlicht wurde. Die vom „Orthopedic Advisory Committee of the World Federation of Hemophilia“ 1980 empfohlene Klassifikation beinhaltet verschiedene Komponenten: Patientendaten, Gelenkbeurteilung und klinische Untersuchung. Zu den Patientendaten gehören Alter, Hämophilieform A oder B, Restaktivität des Faktors, Hemmkörper (Ja/Nein) und Behandlungsart (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe). Zu der Gelenkbeurteilung im blutungsfreien Intervall gehören die Parameter Schmerz (Skalierung von 0-3), Blutungsanfälligkeit (Skalierung von 0-3), Klinische Untersuchung (Skalierung von 0-12) und Radiologischer Befund (Skalierung von 0-13). Auf die Abstufungen von Schmerz und Blutungsanfälligkeit wird im Folgenden nicht weiter eingegangen, da in der vorliegenden aktuellen Untersuchung nicht auf den Parameter Schmerz eingegangen wird.

Klinische Untersuchung

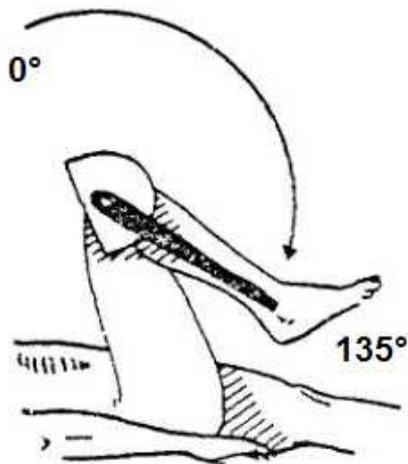
Bei der Auswertung der klinischen Untersuchung ergibt sich ein additiver Score von 0 bis 12 (vgl. Tabelle 3), wobei ein Score von Null ein normales Gelenk beschreibt und ein Score von 12 ein schwer beeinträchtigtes Gelenk. Ein (S) wird hinzugefügt, wenn eine chronische Synovitis klinisch diagnostiziert wurde. In Tabelle 4 sind die Kriterien für die Punktevergabe detailliert ausgeführt. Abbildung 1 visualisiert die klinische Untersuchung der Bewegungsausmaße von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk nach Pettersson.

Tabelle 3: Klinische Untersuchungskriterien nach Pettersson gemäß „The Orthopaedic Advisory Committee of the World Federation of Haemophilia“. Erreichbare Scorepunkte 0-12, Hinzufügung von (S) bei chronischer Synovitis

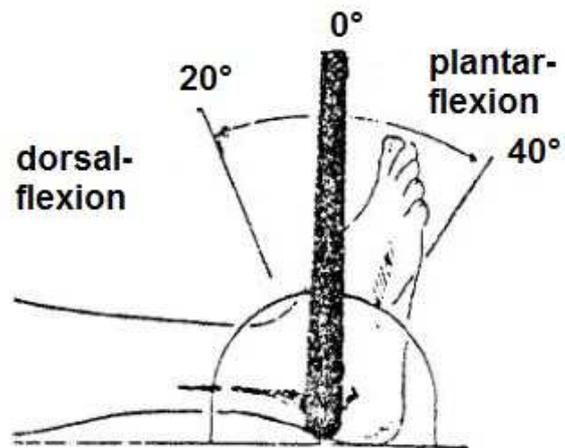
Typ der Veränderung	Score (Punkte)
Gelenkschwellung	0 oder 2 + (S)
Muskelatrophie	0-1
Achsenfehler	0-2
Reiben	0-1
Bewegungseinschränkung	0-2
Kontraktur	0 oder 2
Instabilität	0-2

Tabelle 4: Kriterien für die Punktevergabe beim klinischen Score nach Pettersson

Gelenkschwellung	0: Keine Schwellung 2: Schwellung (S): wird nach Score hinzugefügt, wenn eine chronische Synovitis vorliegt
Muskelatrophie	0: Keine oder minimal (< 1cm) 1: Muskelatrophie vorliegend
Achsenfehler (nur bei Knie und Oberen Sprunggelenk bestimmt)	<u>Kniegelenk</u> 0: Normal: 0°-7° valgus 1: 8°-15° valgus oder 0°-5° varus 2: > 15° valgus oder > 5° varus <u>Oberes Sprunggelenk</u> 0: Keine Deformität 1: ≤ 10° varus oder ≤ 5° varus 2: > 10° varus oder > 5° varus
Reiben	0: Kein Reiben 1: Reiben vorhanden
Bewegungseinschränkung	0: Minderung von 10 % der vollen Beweglichkeit 1: Minderung von 10-33 % (< 1/3) der vollen Beweglichkeit 2: Minderung von > 33 % (> 1/3) der vollen Beweglichkeit
Kontraktur (nur bei Knie- und Oberen Sprunggelenk bestimmt)	0: < 15° Grad FFC (fixed flexion contracture) 2: 15° Grad oder größer FFC von Knie- oder Oberen Sprunggelenk
Instabilität	0: Keine Instabilität 1: bemerkbar bei der körperlichen Untersuchung, aber nicht hindernd in der Funktion 2: Funktionelles Defizit (ggf. Schienung)



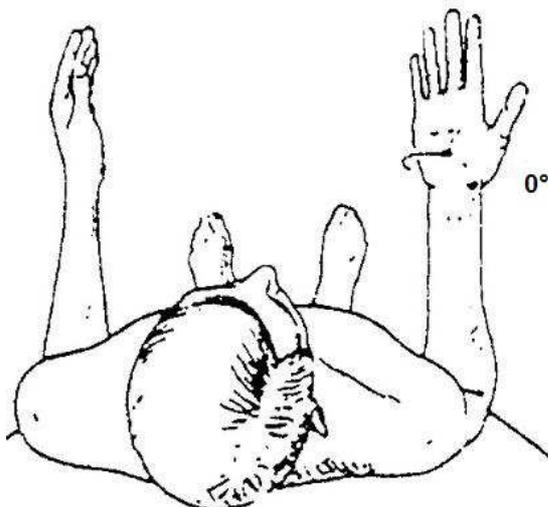
Knie
NL=0-135°



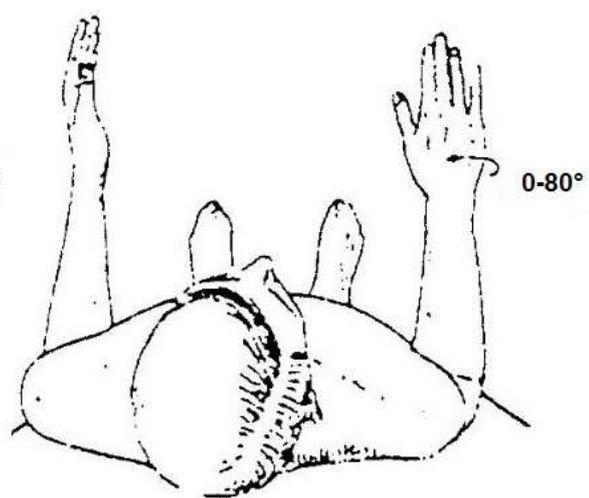
Sprunggelenk
NL=20° Dorsi
40° Plantar



Ellenbogen
NL=0-150°



Supination



Pronation

Abbildung 1: Klinische Prüfung der Bewegungsausmaße nach Pettersson von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk

Radiologische Untersuchung

Der radiologische Score wurde von Pettersson et al.(1980) entwickelt und basiert auf einer retrospektiven Untersuchung von den Röntgenbildern von 54 Patienten mit Hämophilie A und B, die im „International Hemophilia Treatment and Training Center“ in Malmö, Schweden untersucht wurden. Das Alter der Patienten variierte damals zwischen 9 Monaten und 25 Jahren und es wurden nach Pettersson (1985) S.59 alle großen Gelenke (Schulter-, Ellenbogen-, Hand-, Hüft-, Knie- und obere Sprunggelenke) untersucht. Bei 24 der Patienten wurden nachfolgend über 2-18 Jahre radiologische Kontrolluntersuchungen durchgeführt zu einem Zeitpunkt als es noch kein spezifisches therapeutisches oder prophylaktisches Behandlungsregime gab. Im Ganzen wurden bei dieser Studie ca 1000 Röntgenbilder bewertet. Zunächst wurden alle Befunde, die man einer hämophilen Arthropathie zuordnete ausgewertet. Hierzu zählen beispielsweise ein intraartikulärer Erguß, periartikuläre Verdickung des Weichteilgewebes, periartikuläre Kalzifikation des Weichteilgewebes, Verdickung der Synovia und Anstieg ihrer Verdichtung, Verbreiterung der ossifizierten Teile der Epiphyse, periartikuläre Osteoporose, Gelenkspaltverschmälerung, Subchondrale Unregelmäßigkeit, Subchondrale Sklerose, Subchondrale Zysten, Gelenkflächeninkongruenz, Gelenkkrandusuren, Harris Linien, Deformität (Achsenfehler oder Subluxation) und Ankylose. Später wurden jene Veränderungen selektiert, die auf eine kürzliche Blutung zurückzuführen waren, wie zum Beispiel eine Gelenkschwellung. Zusätzlich wurden Gelenkveränderungen aus der Wertung genommen, deren Nachweis sehr abhängig von der Technik des Untersuchers ist und so eine Replizierbarkeit schwierig ist, wie zum Beispiel Synoviaverdickung oder Kalzifikation. Alle Veränderungen, die Wood et al. (1969) in seine Klassifikation aufgenommen hatte, wurden weggelassen, sowie die Subchondrale Sklerose, die hier von Pettersson als Teil von subchondraler Unregelmäßigkeit oder Zystenbildung gedeutet wurde und von De Palma (1967) beschrieben worden waren. Harris- Linien wurden wegen ihrer Unspezifität ebenfalls aus der Wertung genommen. Die verbleibenden Parameter wurden chronologisch nach dem Auftreten beschrieben und können mit 0 bis 2 Punkten entsprechend ihres Vorkommens und der Schwere bewertet werden (siehe Tabelle 5). Eine mögliche Punktzahl von 0 bis 13 für jedes Gelenk kann erreicht werden. Die Summe der Punkte, die bei einer Untersuchung pro Gelenk vergeben werden, nennt man

„joint score“. Die Summe der „joint scores“, die aus den 12 großen Gelenken gebildet wird, heißt „patient score“. Bei der Auswertung der „Joint scores“ hat sich anschließend herausgestellt, dass Schulter-, Hand- und Hüftgelenke selten von Veränderungen betroffen sind. Hieraus wurde der Schluss gezogen, dass zur Auswertung eines „patient score“ die Untersuchung von Ellenbogen-, Knie- und oberen Sprunggelenken ebenso ausreicht um verlässliche Aussagen zum wissenschaftlichen Gebrauch oder zur Beurteilung des Effekts des therapeutischen Regimes zu machen.

Tabelle 5: Radiologische Bewertungskriterien nach Pettersson gemäß „The Orthopedic Advisory Committee of the World Federation of Hemophilia“. Score von 0 bis 13

Typ der Veränderung	Befund	Score (Punkte)
Osteoporose	Fehlend	0
	Vorhanden	1
Vergrößerte Epiphysen	Fehlend	0
	Vorhanden	1
Subchondrale Unregelmäßigkeit	Fehlend	0
	leicht vorhanden	1
	ausgeprägt vorhanden	2
Gelenkspaltverschmälerung	Fehlend	0
	Gelenkspalt > 1mm	1
	Gelenkspalt ≤ 1mm	2
Subchondrale Zysten	Fehlend	0
	1 Zyste	1
	> 1 Zyste	2
Gelenkkrandusur	Fehlend	0
	Vorhanden	1
Gelenkflächeninkongruenz	Fehlend	0
	Leicht	1
	Ausgeprägt	2
Deformität (Achsenfehler, Subluxation)	Fehlend	0
	Leicht	1
	Ausgeprägt	2

3.2.4 Dokumentation der Gerinnungskonzentratausgabe

Die Dokumentation der Gerinnungskonzentratausgabe erfolgt anhand spezieller Patienten-Dokumentationsbögen (Protokolle), sowie durch die Lagerausgänge. In den Protokollen gibt der Patient bei jeder Injektion mit Faktor VIII Konzentrat den genauen Zeitpunkt (Injektionsdatum und Uhrzeit), die Dosierung (Menge der gespritzten Einheiten an Faktor VIII Konzentrat), den Grund der Injektion (Prophylaxe, Blutungsbehandlung, ambulante oder stationäre Therapie) und sofern vorhanden die Blutungsstelle an. In dieser Studie wurden zudem die Daten über den Gesamtverbrauch anhand des Lagerausgangs bestimmt und zwar für die Intervalle 1978-1988, 1989-98 und 1999-2006, sowie pro Jahr. Zusätzlich wurde anhand der IHIS-Dokumentation der Konzentratverbrauch für Dauerbehandlung (DB), Blutungsbehandlung (BB) und Krankenhausbehandlung (KB) für die Intervalle 1978-1988, 1989-98 und 1999-2006, sowie pro Jahr für die einzelnen Gruppen bestimmt. In einem weiteren Schritt wurde das arithmetische Mittel des Körpergewichts in kg pro Jahr bestimmt. Die Gewichtsdaten wurden ebenfalls aus dem IHIS entnommen. Im Folgenden wurden Körpergewicht und Konzentratverbrauch von Dauerbehandlung bzw. Blutungsbehandlung in Beziehung gesetzt (DB/kg Körpergewicht und BB/kg Körpergewicht (Ergebnisse vgl. Kapitel 4.4.1, 4.4.2, 4.5)).

3.2.5 Dokumentation der Blutungen

Die Dokumentation der Blutungen erfolgt durch den Patienten in einen zusätzlichen Blutungsprotokoll, wobei er Angaben zu Datum, Zeit, Schweregrad der jeweiligen Blutung (leicht, mittel, schwer), Anlass (äußerer Anlass/spontan) und Lokalisation macht, sowie im Rahmen der Telefondatei, die aus den Einträgen der medizinischen Mitarbeiter erstellt wurden. In der hier vorliegenden Studie wurden die Blutungsdaten auf Basis der Patientenprotokolle erhoben. Des Weiteren wurden Eintragungen aus der Telefondatei verwendet. Mit Hilfe der Telefoneinträge sollte die Schwere der Blutungen objektiviert werden. Hierbei wurden zunächst die Protokolle der Patienten als Basis genommen. Gaben die Patienten leichte Blutungen an, wurden diese als leichte Blutungen gewertet. Wurden schwere Blutungen angegeben, wurden diese mit den Eintragungen in der Telefondatei abgeglichen. Es wurden hierbei die Zeiträume

1978 bis 1988, 1989 bis 1998 und 1999 bis 2006 für die einzelnen Gruppen untersucht.

Die Blutungen wurden eingeteilt in schwere Gelenkblutungen mit Eintrag in die Telefondatei und schwere Blutungen ohne Gelenkbeteiligung mit Eintrag in die Telefondatei. Auf der anderen Seite wurden nicht schwere Blutungen ohne Eintrag dokumentiert. Bei den schweren Blutungen ohne Gelenkbeteiligung handelt es sich beispielsweise um Hirnblutungen oder Muskelblutungen und ähnliches. Es wurde zudem noch der Anlass der Blutung unterschieden in spontane und durch einen äußeren Anlass verursachte Ereignisse (vgl. Kapitel 4.6, 4.7 und 4.8).

3.3 Verwendete Computerprogramme zur Erstellung der statistischen Analyse

Die in den folgend erwähnten Kapiteln genannten statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm Excel erstellt: Kapitel 4.1.1 bis 4.1.5, 4.1.9, 4.2.1 bis 4.2.5; 4.3, 4.7 und 4.8. Alle weiteren statistischen Berechnungen erfolgten mit SAS 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, USA mit Hilfe einer Statistikerin der Universität Bonn.

3.4 Methodik zur Untersuchung von Korrelationen

Um die Übersichtlichkeit der im Folgenden dargestellten Methodik zur Untersuchung der Zusammenhänge zwischen der Entwicklung der Scores (Progressionen) und dem Alter der Patienten zu gewährleisten werden in den folgenden Kapiteln Abkürzungen für die untersuchten Parameter verwendet.

Die verwendeten Abkürzungen sind in den nachfolgenden Tabellen 6, 7 und 8 sowie in der Abbildungen 2 detailliert erläutert.

Tabelle 6: Übersicht über Definitionen und verwendete Abkürzungen (1 von 2)

Abk.	Bedeutung
A	Anfangsscore* bei Beginn der Studie im Jahr 1978 bzw. 1982
(A0)	Anfangsscores bei Geburt = 0
(A1)	Maximaler Anfangsscore* aus der Gruppe aller Patienten → Arithmetischer Mittelwert aus den Gelenken* mit maximalem Anfangsscore eines jeden Patienten (n = 49)
(A2)	Medianer Anfangsscore* aus der Gruppe aller Patienten → Arithmetischer Mittelwert aus den Gelenken* mit medianem Anfangsscore eines jeden Patienten (n = 49)
(A3)	Summe der Anfangsscores* aller Patienten → Arithmetischer Mittelwert aus der Summe der Anfangsscores aller Gelenke eines jeden Patienten (n = 49)
E	Endscore* : Letzte verzeichnete Untersuchung der jeweiligen Gelenke
(E1)	Maximaler Endscore → Arithmetischer Mittelwert aus den Gelenken* mit maximalem Endscore eines jeden Patienten (n = 49)
(E2)	Medianer Endscore → Arithmetischer Mittelwert aus den Gelenken* mit medianem Endscore eines jeden Patienten (n = 49)
(E3)	Summe der Endscores → Arithmetischer Mittelwert aus der Summe der Endscores aller Gelenke eines jeden Patienten (n = 49)

*Score aus sechs Gelenken (Knie-, Obere Sprung- und Ellenbogengelenke)

Tabelle 7: Schematische Darstellung der Berechnung der in Tabelle 6 beschriebenen Anfang- und Endscores

Patient Nr.	End- respektive Anfang-Scores der Gelenke						Maximum	Median	Summe						
	1		2		3					4		5		6	
	Knie		Ellenbogen		Oberes Sprunggelenk										
	links	rechts	links	rechts	links	rechts									
1															
2															
...															
49															
Arithmetische Mittel:							E1; A1	E2; A2	E3; A3						

Tabelle 8: Übersicht über Definitionen und verwendete Abkürzungen (2 von 2)

Abk.	Bedeutung
P	Progression: Entwicklung der Scores über den Untersuchungszeitraum
(P1)	(E1) – (A1) → Differenz aus den arithmetisch gemittelten maximalen Endscores aus 6 Gelenken und den arithmetisch gemittelten maximalen Anfangsscores** aus 6 Gelenken unter Berücksichtigung aller Patienten (n = 49)
(P2)	(E2) – (A2) → Differenz aus den arithmetisch gemittelten medianen Endscores aus 6 Gelenken und den arithmetisch gemittelten medianen Anfangsscores** aus 6 Gelenken unter Berücksichtigung aller Patienten (n = 49)
(P3)	(E3) – (A3) → Differenz aus der arithmetisch gemittelten Summe der Endscores aus 6 Gelenken und der arithmetisch gemittelten Summe der Anfangsscores aus 6 Gelenken unter Berücksichtigung aller Patienten (n = 49)
(P10)	(E1) – (A0) = (E1) → Differenz aus dem arithmetisch gemittelten maximalem Endscore aus 6 Gelenken und dem Anfangsscore bei Geburt (entspricht E1, da A0 = 0) unter Berücksichtigung aller Patienten
(P20)	(E2) – (A0) = (E2) → Differenz aus dem arithmetisch gemittelten medianen Endscore aus 6 Gelenken und dem Anfangsscore bei Geburt (entspricht E2, da A0 = 0) unter Berücksichtigung aller Patienten
(P30)	(E3) – (A0) = (E3) → Differenz aus dem arithmetisch gemittelten Summe der Endscores aus 6 Gelenken und der Summe der Anfangsscores bei Geburt (entspricht E3, da A0 = 0) unter Berücksichtigung aller Patienten
(P4)	(E_(A1)) – A1 → Differenz aus dem arithmetisch gemittelten maximalen Endscore der Gelenke mit maximalem Anfangsscore und dem arithmetischen Mittelwert aus den Gelenken* mit maximalem Anfangsscore
(P5)	(E1) – (A_(E1)) → Differenz aus den arithmetisch gemittelten maximalem Endscore der Gelenke* und dem arithmetisch gemittelten Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore

*Score aus sechs Gelenken (Kniegelenke, Obere Sprunggelenke und Ellenbogengelenke)

**Das Gelenk mit max./medianen Anfangsscore ist nicht zwingend das Gelenk mit max./medianem Endscore

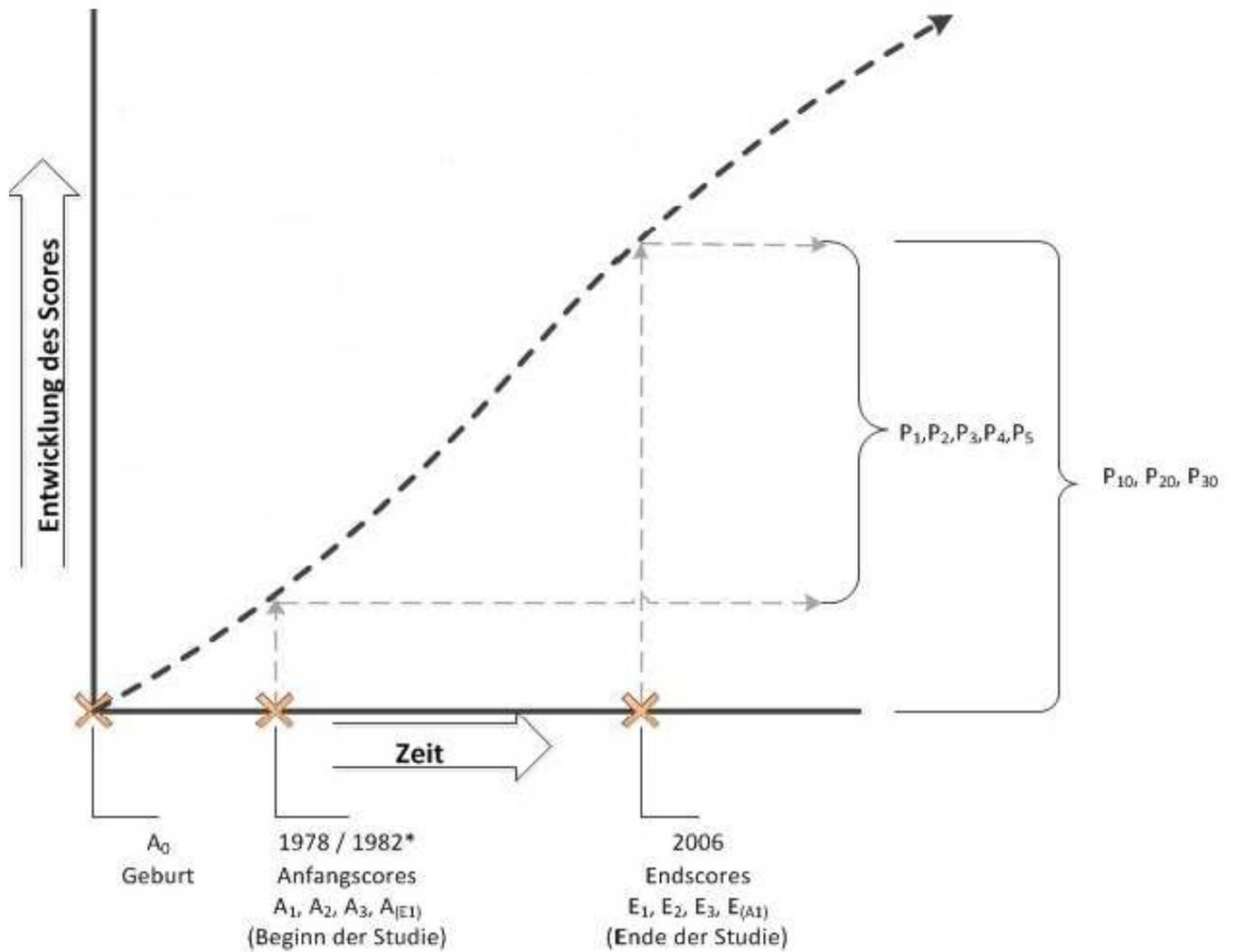


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zusammenhänge der Parameter: Hier ist die Entwicklung des Scores mit der Zeit in Beziehung gesetzt (Die detaillierten Erläuterungen der hier verwendeten Abkürzungen befinden sich in Tabelle 6, 7 und Tabelle 8)

4 Ergebnisteil

4.1 Radiologischer Score von Knie-, Ellenbogen- und Oberen Sprunggelenk

4.1.1 Einzelbetrachtung des Kniegelenks

Die anhand von arithmetischen Mittelwerten erstellte Entwicklung des radiologischen Scores beider Kniegelenke über die Zeit im Zeitraum von 1978 bis 2006 (Abbildung 3) zeigt, dass der Score 1978 in Gruppe 1 weniger als 0,1 Punkte beträgt und bis 2006 um rechts 1,6/links 1,7 Punkte ansteigt. Im Gegensatz dazu liegt der Score in Gruppe 2 (Abbildung 4) bereits 1978 bei $\leq 1,4$ und steigt bis 2006 um ca. 2,3 Punkte beidseits an. In Gruppe 3 (Abbildung 5) liegt der Score 1978 bei $\leq 1,6$ und steigt um rechts 2,0/links 3,3 Punkte vergleichsweise am deutlichsten an. Während sich in Gruppe 1 die beiden Knie im Jahre 2006 nicht in ihren radiologisch nachweisbaren Veränderungen unterscheiden, sind in Gruppe 2 und 3 die radiologischen Scores des linken Knies etwas schlechter als beim rechten.

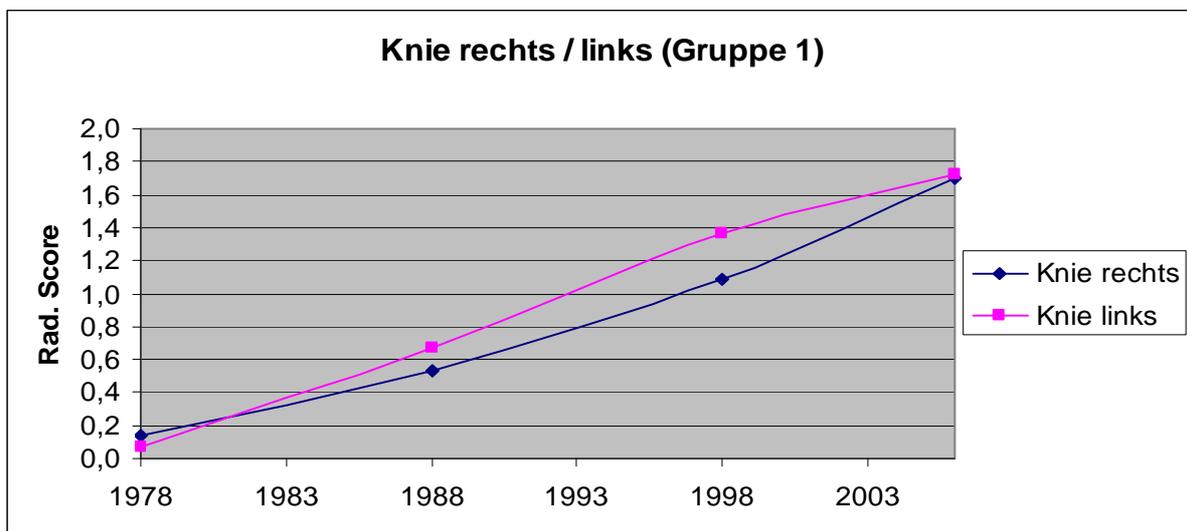


Abbildung 3: Entwicklung der Radiologischen Scores der Kniegelenke der Patienten aus Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

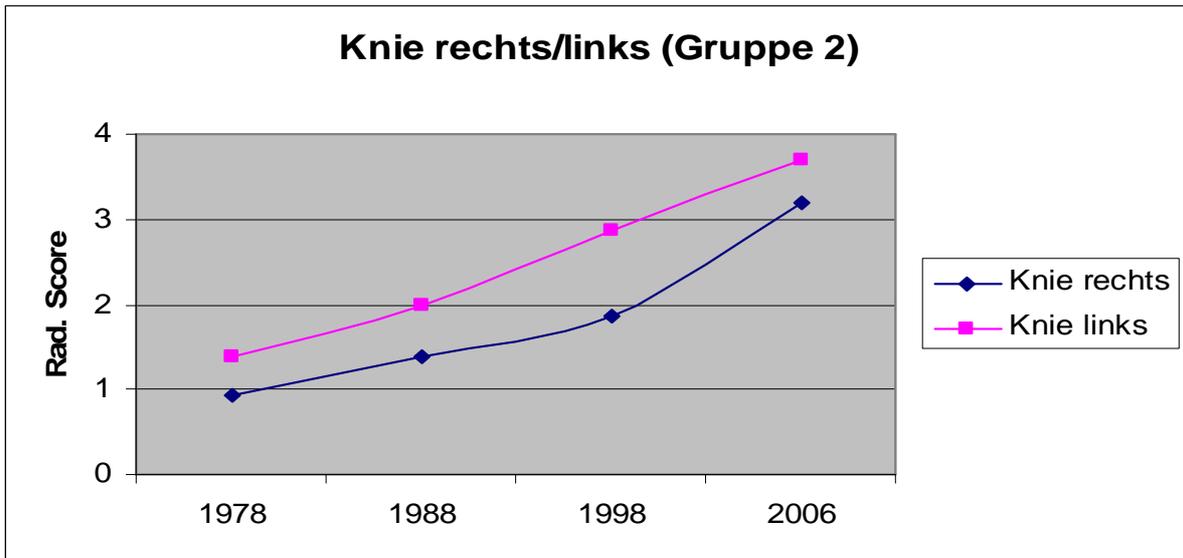


Abbildung 4: Entwicklung der Radiologischen Scores der Kniegelenke der Patienten aus Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

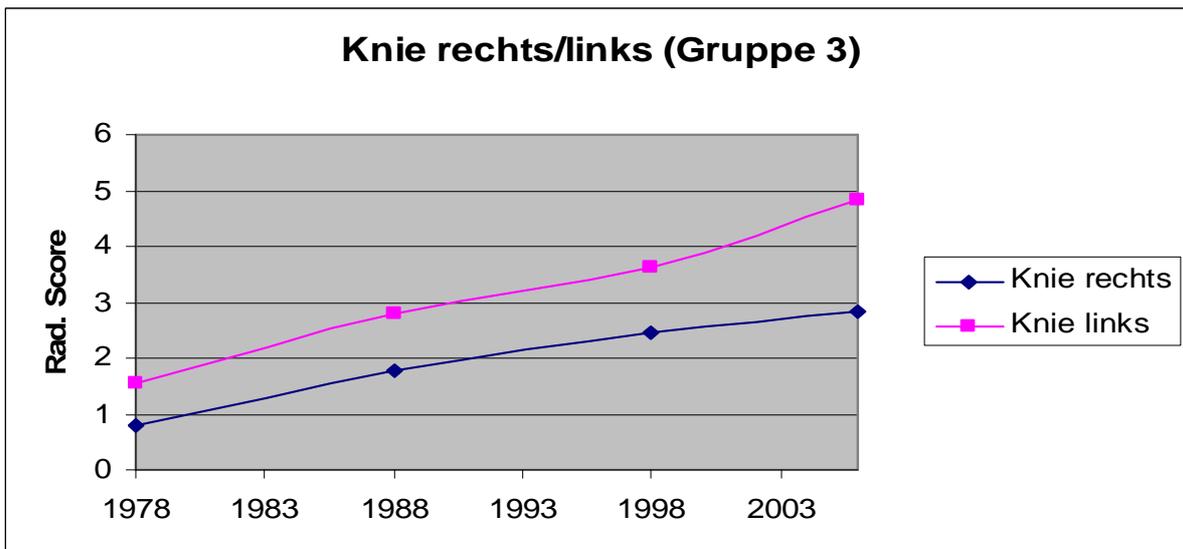


Abbildung 5: Entwicklung der Radiologischen Scores der Kniegelenke der Patienten aus Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.1.2 Einzelbetrachtung des oberen Sprunggelenks

Betrachtet man die Entwicklung des radiologischen Scores der arithmetischen Mittelwerte beider oberer Sprunggelenke von 1978 bis 2006 steigt der Anfangsscore in Gruppe 1 (Abbildung 6) von weniger als 0,7 bis 2006 um rechts 3,8/links 3,9 Punkte

an. In Gruppe 2 (Abbildung 7) und Gruppe 3 (Abbildung 8) ist der Anfangsscore schon um über einen Scorepunkt höher als in Gruppe 1, wobei die Patienten in Gruppe 3 den schlechtesten Anfang- und Endwert besitzen.

In Gruppe 2 liegt der Score 1978 bei weniger als 2,3 und steigt um rechts 3,7/links 2,9 Punkte bis 2006 an. In Gruppe 3 besteht 1978 ein Anfangscore von weniger als 3,3, der bis 2006 um rechts 5/links 4,3 ansteigt. Vergleicht man die beiden Gelenke, so verhalten sich die Gelenkscores beider Seiten in Gruppe 1 nahezu gleich, während in Gruppe 2 und 3 das rechte Gelenk einen etwas schlechteren Score aufweist. Tendenziell kann also in allen drei Gruppen ein Anstieg des Scores mit affinem Verlauf verzeichnet werden.

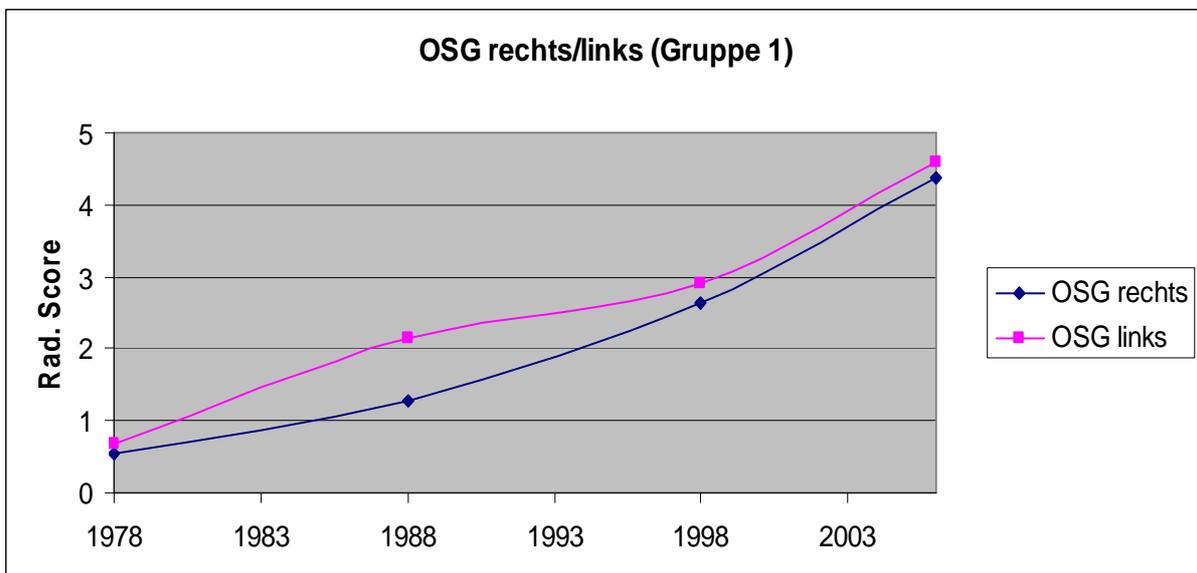


Abbildung 6: Entwicklung der Radiologischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten aus Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

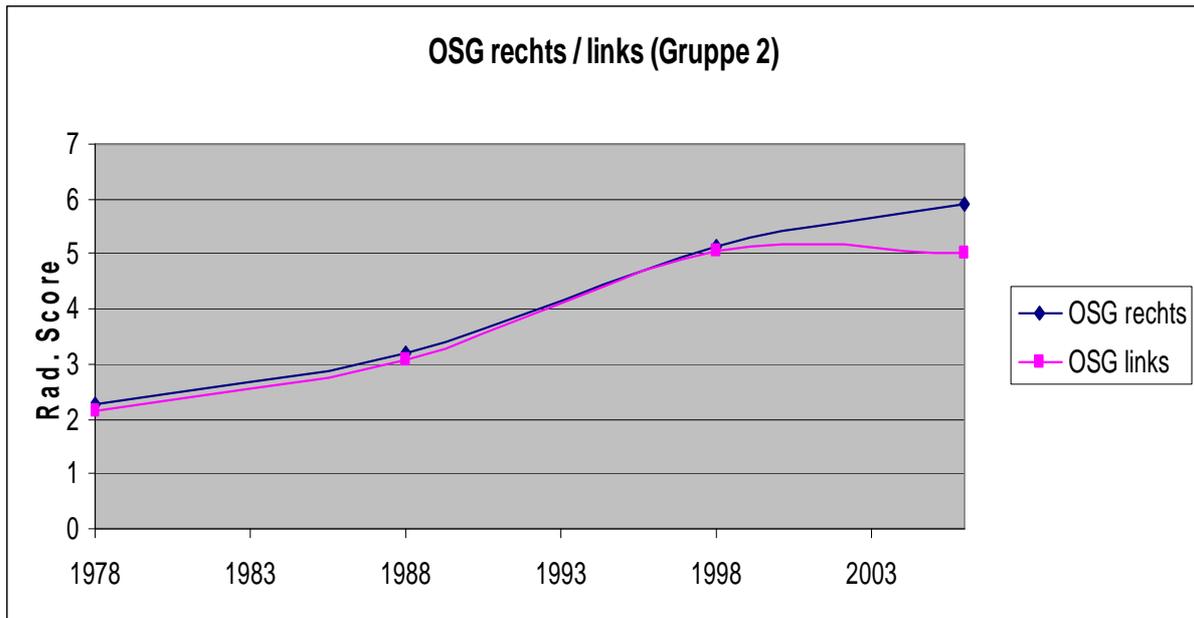


Abbildung 7: Entwicklung der Radiologischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten aus Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

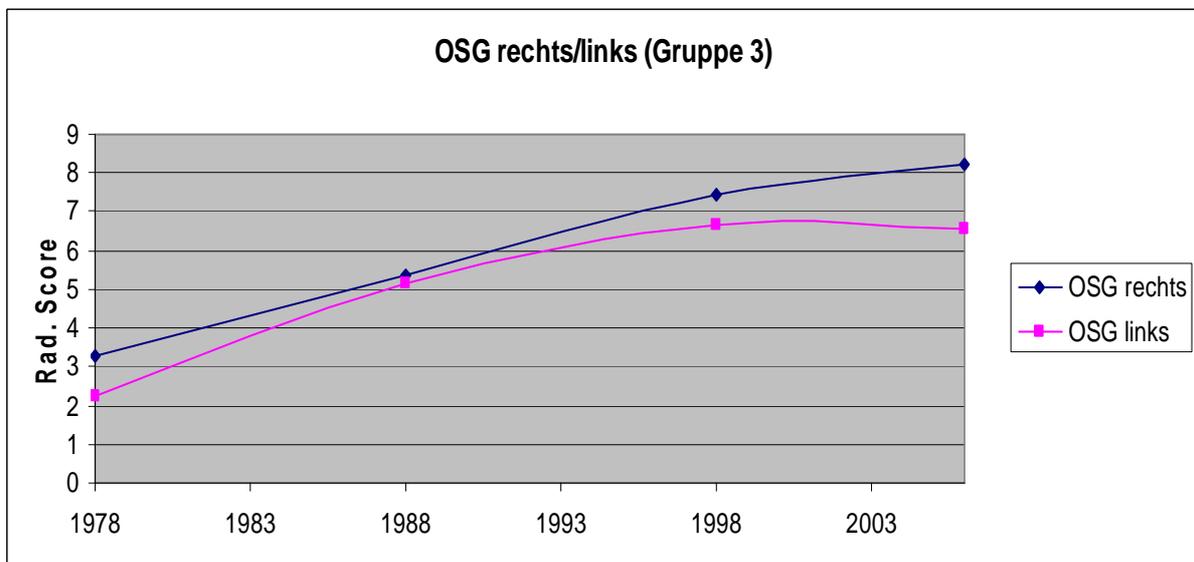


Abbildung 8: Entwicklung der Radiologischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten aus Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.1.3 Einzelbetrachtung des Ellenbogengelenks

Die Entwicklung der arithmetischen Mittelwerte des radiologischen Scores beider Ellenbogengelenke von 1982 bis 2006 zeigt in Gruppe 1 (Abbildung 9) und Gruppe 2 (Abbildung 10) einen relativ geringen Anfangsscore beidseits von 0,7 in Gruppe 1 und 0,8 in Gruppe 2. In Gruppe 3 (Abbildung 11) ist der Score mit 2,3 rechts/links 2,5 schon deutlich höher. In Gruppe 1 steigt der Score über den Gesamtzeitraum um beidseits 1,2 Punkte, in Gruppe 2 um rechts 1,4/links 0,6 Punkte. In Gruppe 3 steigt der Score bis 2006 um rechts 2,1/links 3,7 an. In Gruppe 1 verhalten sich beide Gelenke relativ gleich. In Gruppe 2 und 3 gibt es jeweils entgegengesetzt kleine Unterschiede zwischen rechtem und linkem Gelenk. In Gruppe 2 steigt der Score des rechten Gelenks etwas stärker, in Gruppe 3 ist dies beim linken Gelenk der Fall. Tendenziell besteht jedoch in allen drei Gruppen ein ähnlicher Verlauf zwischen beiden Seiten.

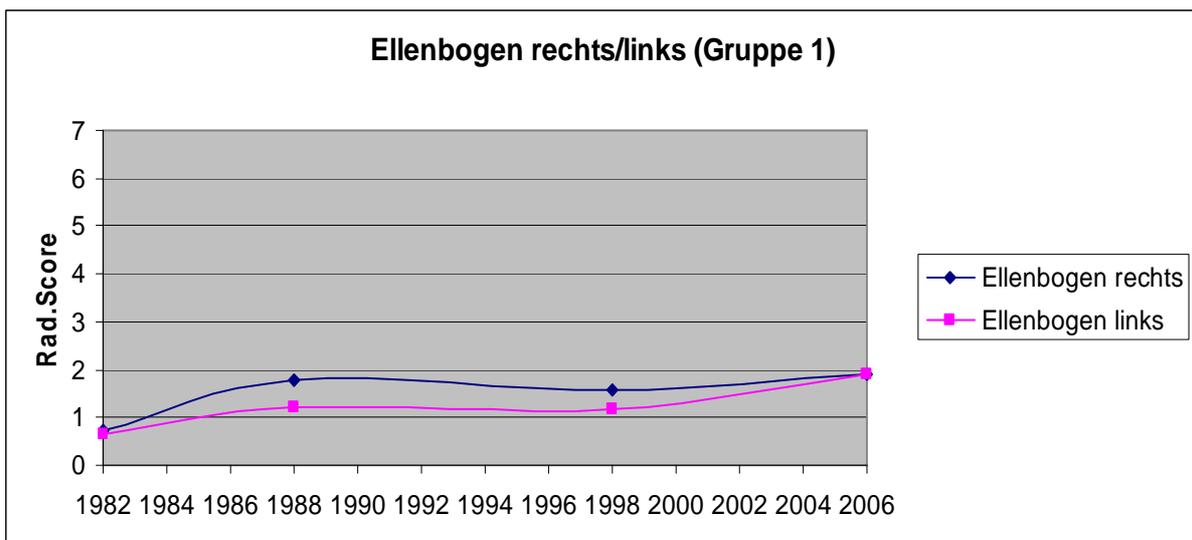


Abbildung 9: Entwicklung der Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

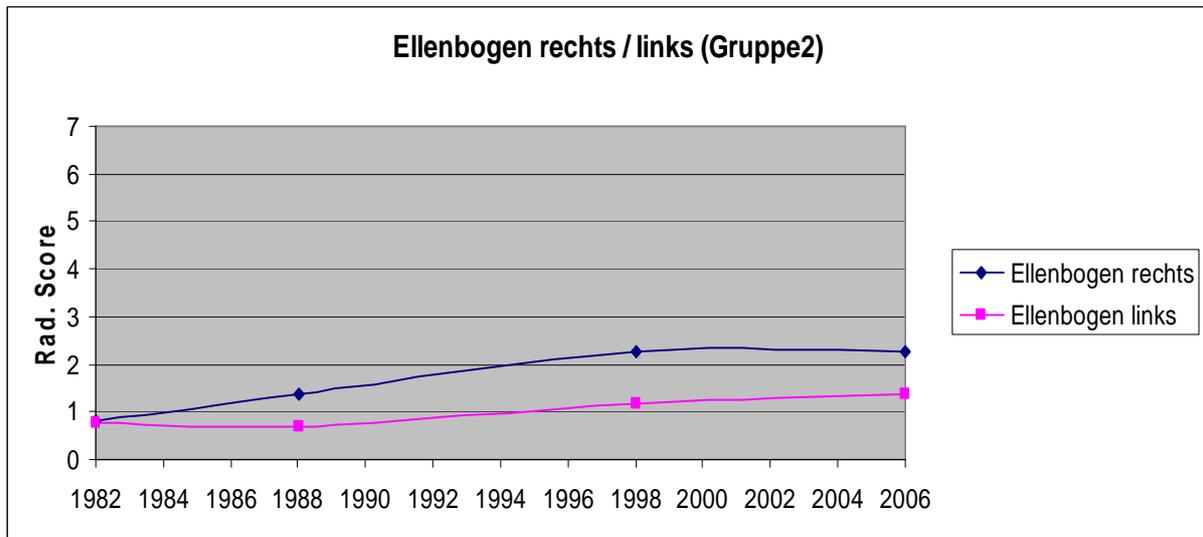


Abbildung 10: Entwicklung der Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

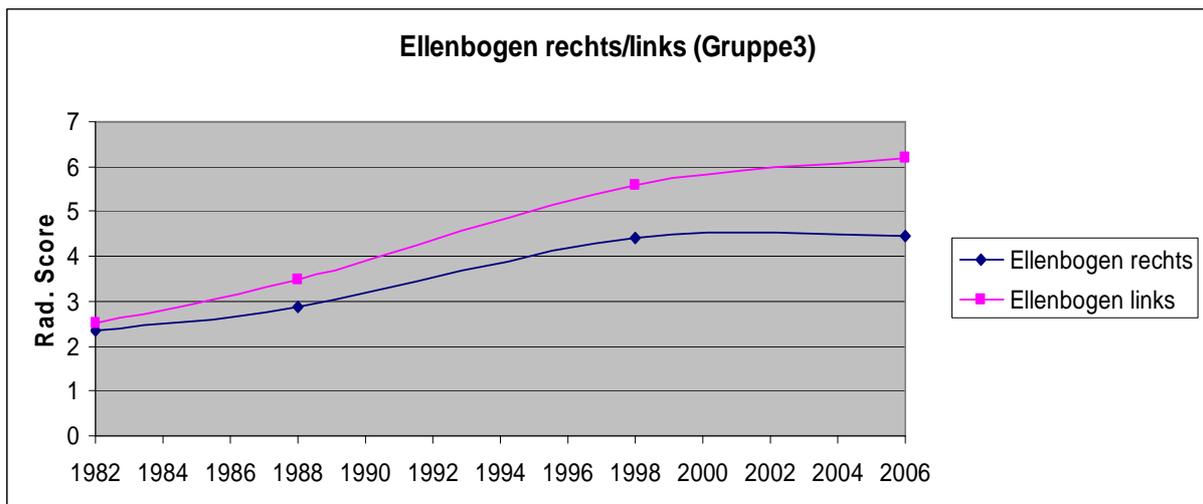


Abbildung 11: Entwicklung der Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.1.4 Übersicht Radiologischer Score Gruppe 1,2,3

In den Abbildungen 12 (Gr.1), 13 (Gr.2) und 14 (Gr.3) sind Übersichten über die Entwicklung aller betrachteten Gelenke in Gruppe 1, 2 und 3 von 1978 (Knie, oberes Sprunggelenk)/1982 (Ellenbogen) bis 2006 dargestellt. Die deskriptive Statistik wurde durch Bildung des arithmetischen Mittels der Scores erstellt.

Im Laufe der Jahre kommt es in allen Gruppen zu einer Verschlechterung des radiologischen Scores aller Gelenke, insbesondere des oberen Sprunggelenks. Der maximale radiologische Score liegt in Gruppe 1 zwischen 4-5, bei Gruppe 2 zwischen 5-6 und in Gruppe 3 zwischen 8-9 Punkten. Wie die Untersuchungen zeigen, ist der Score um so höher, je älter die Patienten bei Eintritt in die Therapie mit Faktor-VIII-Konzentrat waren. Je höher der Score bei Eintritt in die Therapie, desto höher ist der Anstieg des Scores.

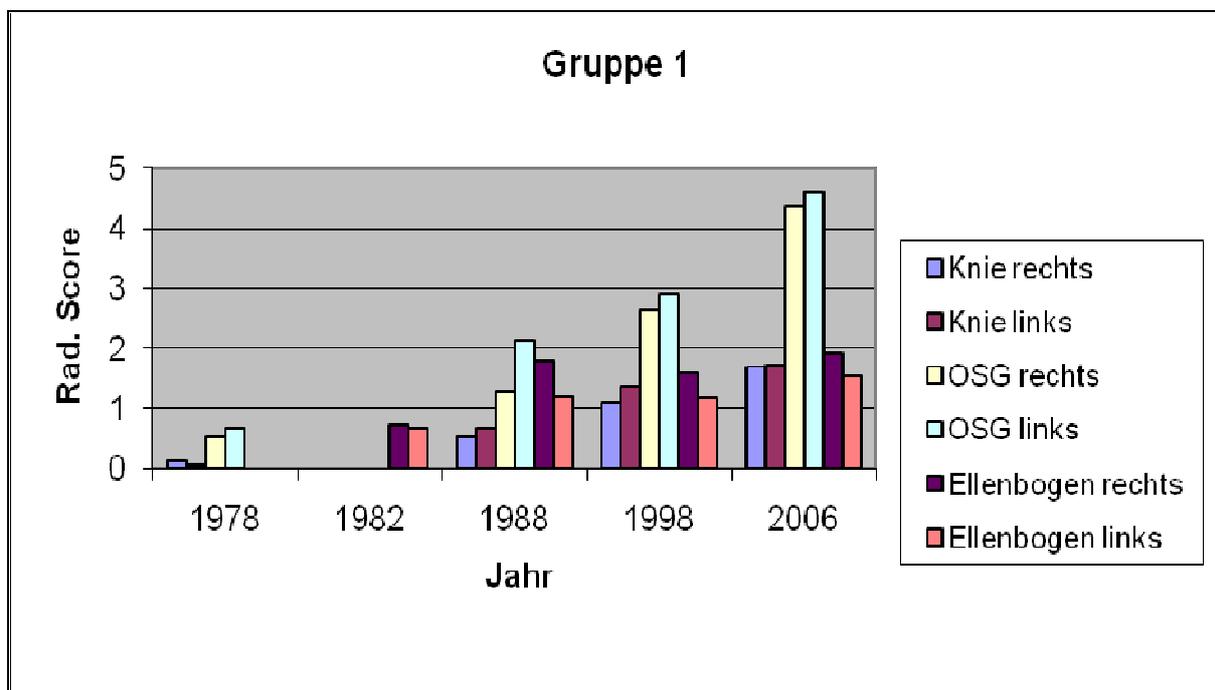


Abbildung 12: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte).

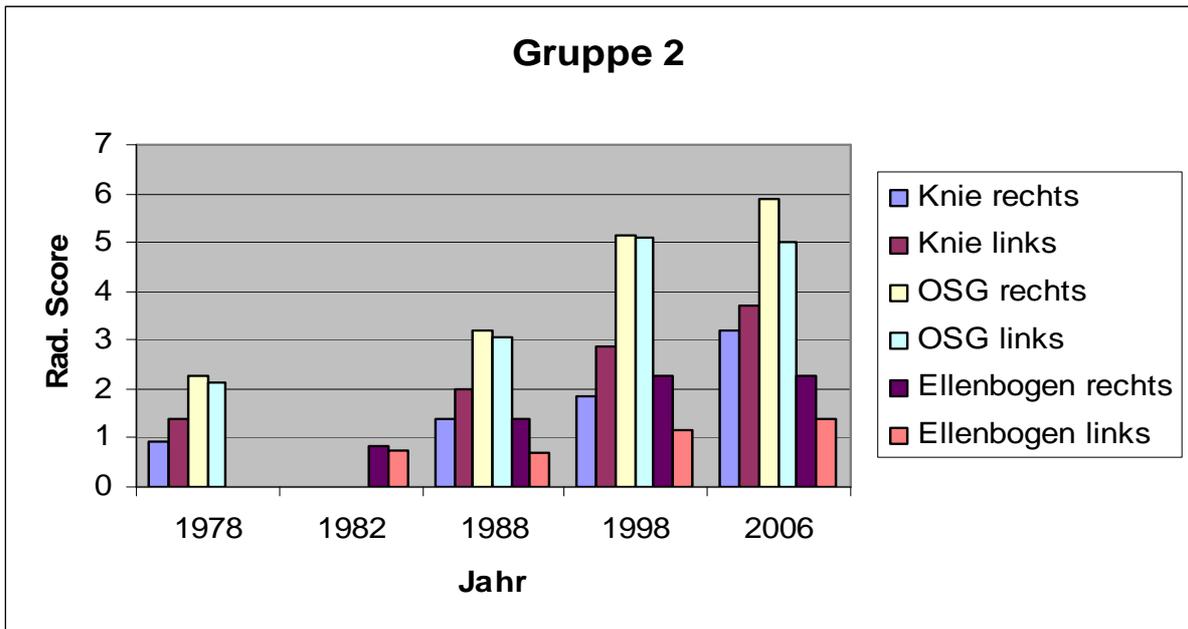


Abbildung 13: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte).

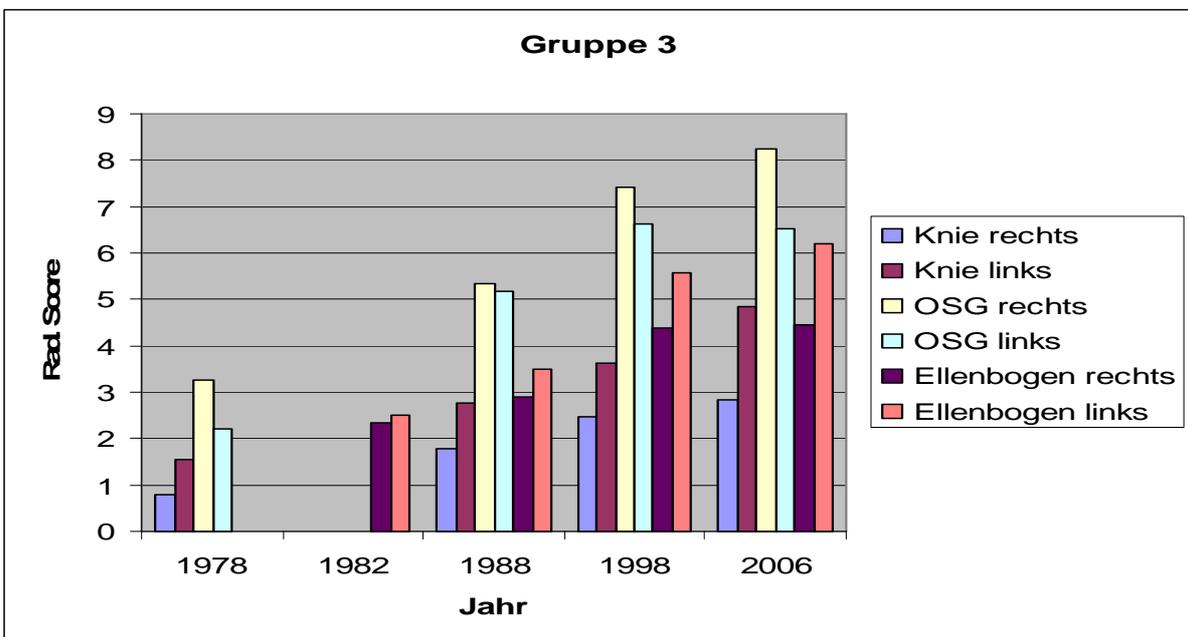


Abbildung 14: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte).

In den Abbildungen 15, 16 und 17 ist ergänzend die Entwicklung des Medians der drei Gelenke über den Gesamtzeitraum dargestellt. Hier zeigt sich eine ähnliche Tendenz wie bei der Darstellung der arithmetischen Mittelwerte, wobei sich die Tendenzen jedoch weniger deutlich darstellen lassen.

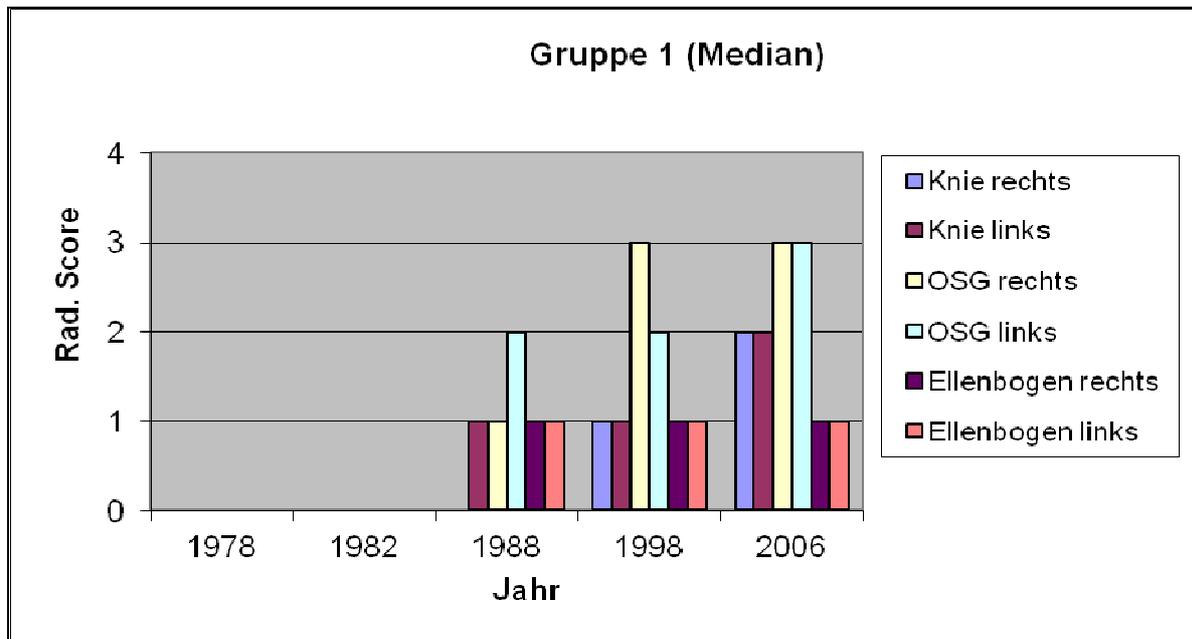


Abbildung 15: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 1 (Mediane)

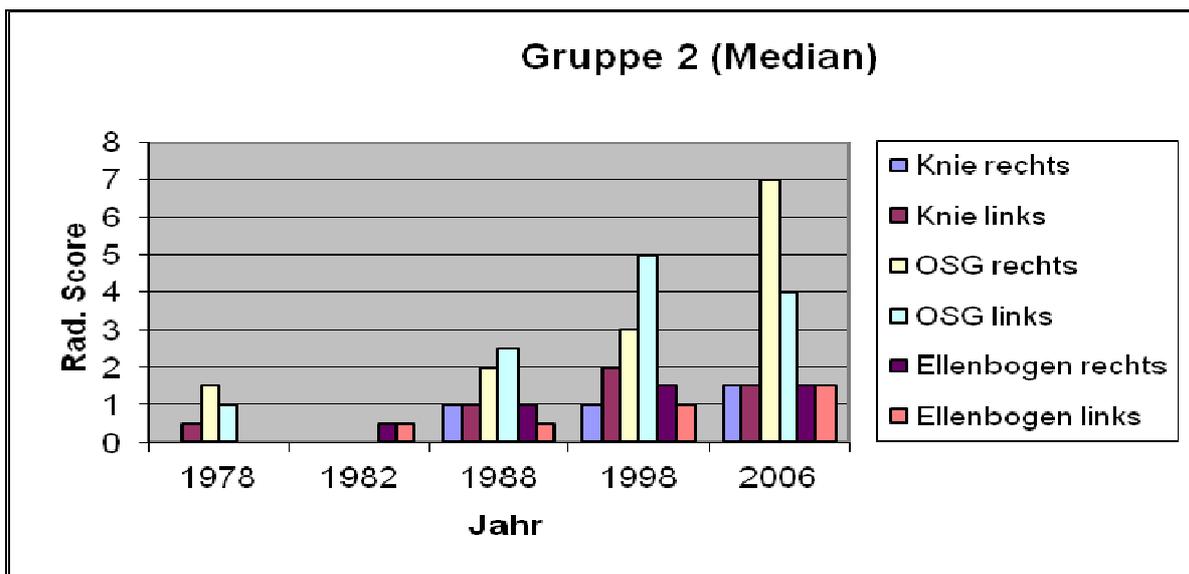


Abbildung 16: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 2 (Mediane)

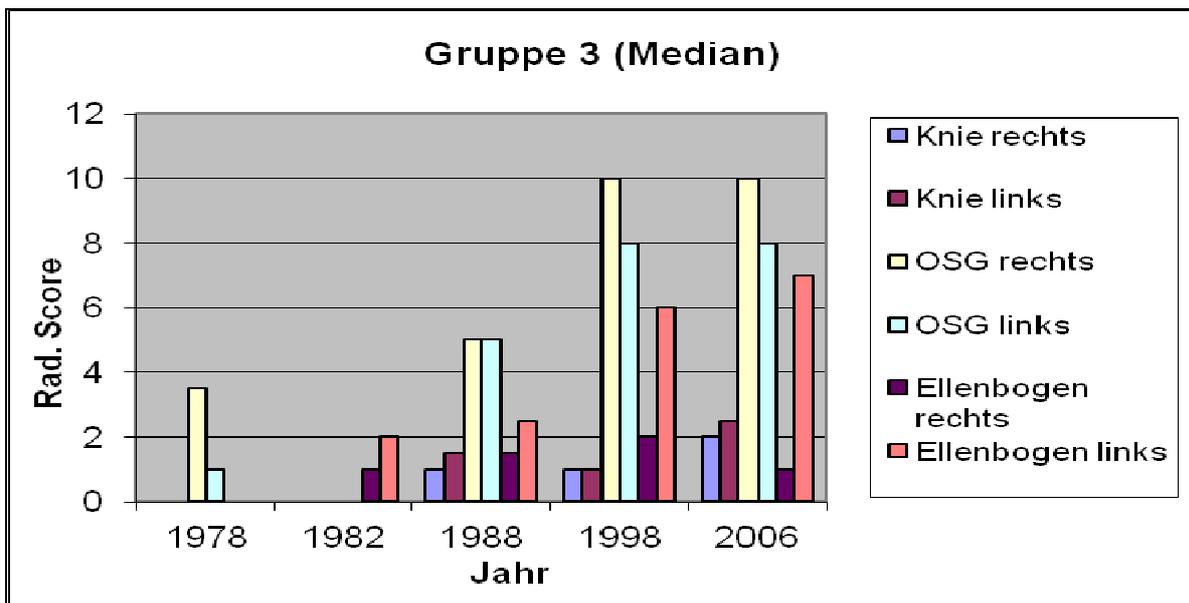


Abbildung 17: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 3 (Mediane)

4.1.5 Aufteilung der radiologischen Scores in 0 oder 1 und ≥ 2

Im Folgenden werden die radiologischen Scores der drei Gelenke der drei Gruppen jeweils prozentual in 2 Klassifizierungen unterteilt. Hierbei wird zwischen einen Score von 0 oder 1 oder größer 2 differenziert (im gleichen Zeitintervall von 1978/1982-2006).

In Gruppe 1 (Abbildung 18) kann man bei dieser Art von Unterteilung beobachten, dass beim Kniegelenk die meisten Veränderungen größer zwei größtenteils erst in den beiden letzten Untersuchungsintervallen auftreten. Über 80 % haben initial 1978 und 1988 einen Score von 0 oder 1, 1998 haben noch über 50 %, 2006 noch über circa 35 % einen Score von 0 oder 1. Beim oberen Sprunggelenk steigt der Score schon ab 1988 vermehrt auf über 2 an, in über 50 % der Studienpatienten. Es ist das am meisten beeinträchtigte Gelenk. Das Ellenbogengelenk weist die wenigsten radiologisch nachweisbaren Veränderungen auf. 60 % der Scores sind bis 2006 noch 0 oder 1.

In Gruppe 2 (Abbildung 19) zeigt sich am Kniegelenk in den Jahren 1978 und 1988 eine parallele Entwicklung beider Gelenke, wobei in den beiden anderen Zeitabschnitten 1998 und 2006 ein leichter Unterschied zwischen rechts und links entsteht. Beim rechten Kniegelenk liegt der Score 1978 in fast über 80 % bei 0 oder 1 und verschlechtert sich dann im letzten Untersuchungsintervall auf nur noch 50 % der Patienten. Im Gegensatz dazu liegt der Score am linken Gelenk 1978 noch in 80 % der Fälle 0 oder 1 und schon 1998 ist dies nur noch in 50 % der Fälle der Fall. Das obere Sprunggelenk verschlechtert sich auch in Gruppe 2 am meisten. Noch circa 50 % der oberen Sprunggelenke haben hier 1978 noch einen 0 oder 1 Score, der sich im Laufe der Zeit noch weiter verschlechtert. Das Ellenbogengelenk ist auch hier am wenigsten beeinträchtigt. In den ersten zwei Zeitintervallen haben noch über 70 % einen Score von 0 oder 1, im Jahre 2006 trifft dies noch auf immerhin 50 % der Studienpatienten zu.

In Gruppe 3 (Abbildung 20) spiegeln sich ebenfalls die Ergebnisse von Gruppe 1 und 2 wieder, wenn auch tendenziell auf einen schlechteren Niveau. Auch hier kann man beim Kniegelenk in den ersten zwei Zeitintervallen geringere Veränderungen als in der zweiten Hälfte feststellen. Auch hier schneidet das linke Knie geringfügig

schlechter ab als das rechte Knie. Das obere Sprunggelenk hat auch hier 1978 nur in über 40 % der Fälle einen Score von 0 oder 1. In den beiden letzten Intervallen haben über 80 % der Patienten einen Score von über 2. Das Ellenbogengelenk verschlechtert sich in Gruppe 3 etwas mehr als in Gruppe 1 und 2, wobei schon 1978 circa 50 % der Patienten einen Score von 0 oder 1 haben, der sich über die Jahre noch etwas verschlechtert.

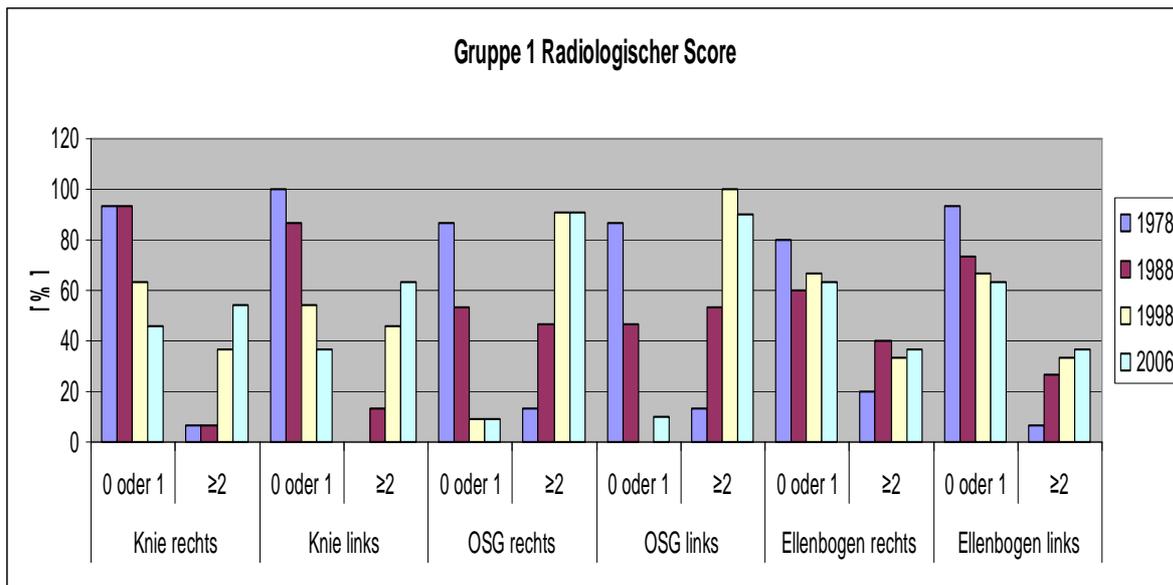


Abbildung 18: Aufteilung der Patienten der Gruppe 1 in Patienten mit einem radiologischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 der Kniegelenke, oberen Sprunggelenke (OSG) und Ellenbogengelenke

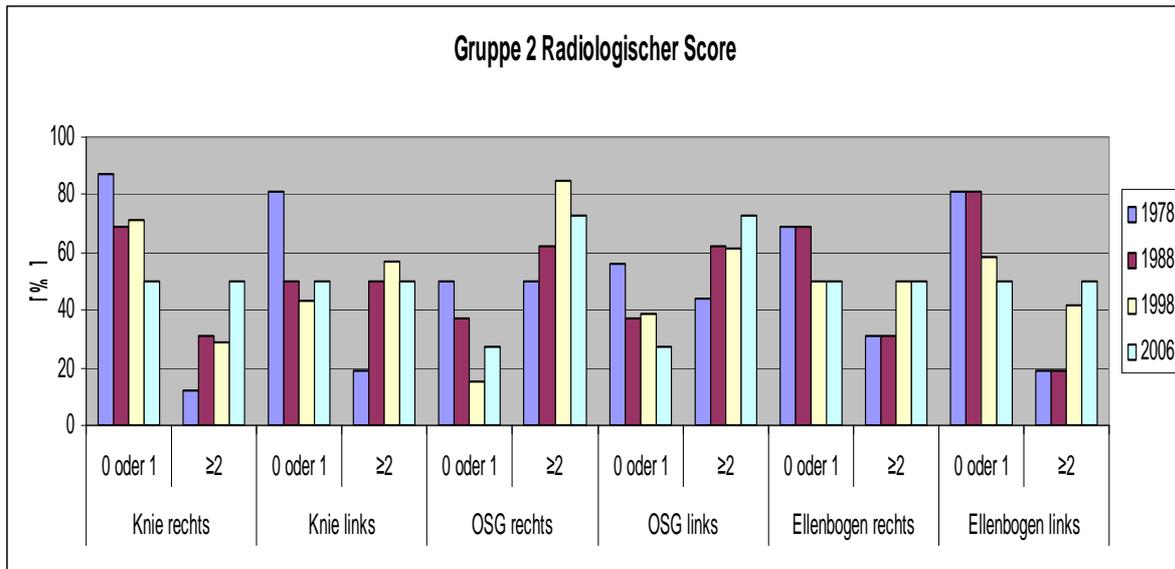


Abbildung 19: Aufteilung der Patienten der Gruppe 2 in Patienten mit einem radiologischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 der Kniegelenke, oberen Sprunggelenke und Ellenbogengelenke

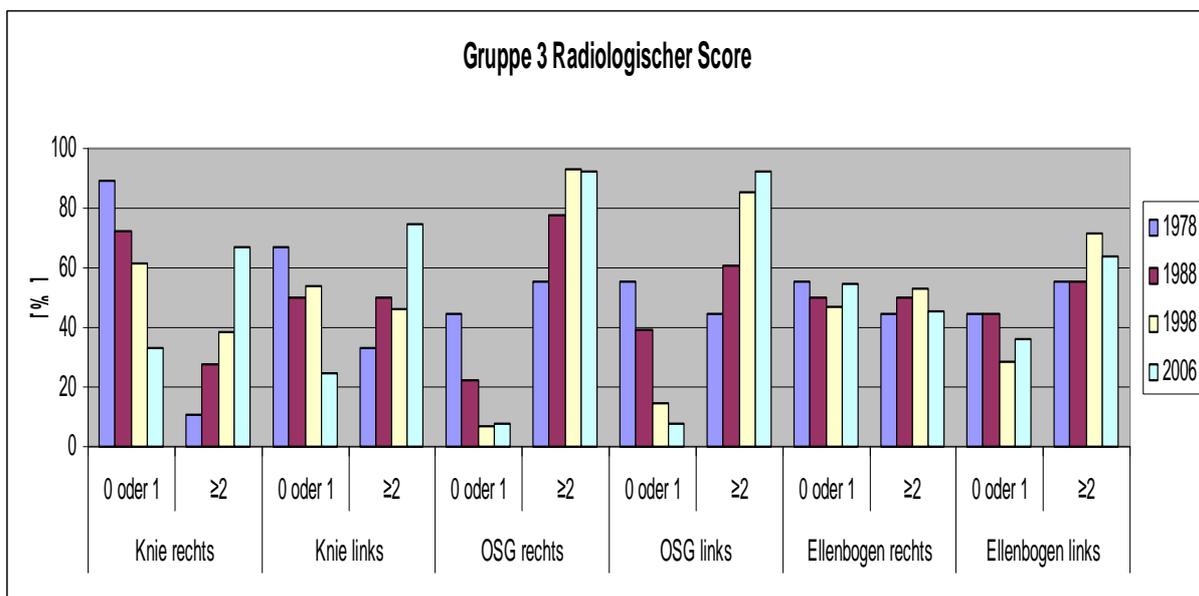


Abbildung 20: Aufteilung der Patienten der Gruppe 3 in Patienten mit einem radiologischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 der Kniegelenke, oberen Sprunggelenke und Ellenbogengelenke

4.1.6 Korrelation zwischen radiologischen Anfang- und Endscore

Im Weiteren werden für die sechs Gelenke (Knie-, Ellenbogen- und oberes Sprunggelenk, paarig) folgende Korrelationen von Anfang- und Endscore überprüft (siehe Tabelle 9):

- Maximaler Anfangscore (A1) und Endscore (E1),
- Medianer Anfangscore (A2) und medianer Endscore (E2), sowie
- Anfangssumme (A3) und Endsumme (E3).

Tabelle 9: Korrelationen des radiologischen Scores (Aufgrund ihrer Komplexität sind die wesentlichen Abkürzungen in Tabelle 6 und 8 auf S. 45/46 erläutert; First_X_Alter = Alter bei erster radiologischer Untersuchung, P5X_Anf_max = arithmetisch gemittelter maximaler radiologischer Anfangscore der Gelenke mit maximalen Endscore)

Variable1	Variable2	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau P
A1	E1	0,63	< 0,0001
A2	E2	0,80	< 0,0001
A3	E3	0,75	< 0,0001
A1	P4	-0,03	0,8039
FirstX_Alter	P1	-0,07	0,6206
FirstX_Alter	P2	0,14	0,3147
FirstX_Alter	P3	0,08	0,5664
FirstX_Alter	P10	0,38	0,0064
FirstX_Alter	P20	0,32	0,0239
FirstX_Alter	P30	0,40	0,004
FirstX_Alter	P4	-0,10	0,4926
FirstX_Alter	P5	-0,05	0,7297
P5X_Anf_max	P5	-0,30	0,0353

Die zugehörigen p-Werte von A1 und E1 (p-Wert < 0,0001), A2 und E2 (p-Wert < 0,0001) und A3 und E3 (p-Wert < 0,0001) liegen unter 0,05. Hier liegt somit in allen drei Fällen eine signifikante statistische Beziehung vor. Für die Maxima (A1/E1) be-

steht ein linearer positiver Zusammenhang von $r = 0,63$. Dieser linearer positive Zusammenhang spiegelt sich gleichgerichtet bei Median (A2/E2; $r = 0,80$) und Summe (A3/E3; $r = 0,75$) wieder.

Zudem wird der maximale radiologische Anfangsscore (A1) mit dem maximalen radiologischen Endscore bei den Gelenken mit maximalem Anfangsscore (P4) in Beziehung gesetzt. Zwischen A1 und P4 liegt kein statistisch signifikanter Zusammenhang vor ($p = 0,8039$).

4.1.7 Korrelation zwischen radiologischer Progression und Beginn der Prophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat

Im folgenden Abschnitt wird untersucht, ob eine statistische Beziehung zwischen Alter bei Beginn der Studie und Progression vorliegt.

Es wird das Anfangsalter, in dem der radiologische Score zum ersten Mal dokumentiert wurde (FirstX_Alter), mit den Progressionen P1 (E1-A1), P2 (E2-A2), P3 (E3-A3), P10 (E1-A0), P20 (E2-A0), P30 (E3-A0), P4 (Maximaler Endscore bei Gelenken mit maximalen Anfangsscore-A1), P5 (E1- Maximaler Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore) in Beziehung gesetzt. (siehe Tabelle 9).

Bei P1 (p -Wert = 0,6206), P2 (p -Wert = 0,3147), P3 (p -Wert = 0,5664), P4 (p -Wert = 0,4926) und P5 (p -Wert = 0,7297) beträgt der p -Wert über 0,05. Somit liegen hier keine statistisch signifikanten Zusammenhänge vor. Betrachtet man die Signifikanzniveaus bei dem Anfangsalter des radiologischen Scores und der Progression P10 (p -Wert = 0,0064), P20 (p -Wert = 0,0239) und P30 (p -Wert = 0,004) so kann man eine statistisch signifikante Beziehung feststellen. Der empirische Korrelationskoeffizient beschreibt bei allen drei Fällen einen linearen positiven Zusammenhang (Anfangsalter-P10: $r = 0,38$, Anfangsalter- P20: $r = 0,32$ und Anfangsalter-P30: $r = 0,40$).

Es besteht ein statistischer Zusammenhang zwischen Alter bei Eintritt in die Studie und der Progression P10, P20 und P30. Diese entspricht dem maximalen Endscore, medianen Endscore bzw. der Summe der Endscores, da die Anfangsscores bei Geburt Null entsprechen (z.B. P10 = E1-A0 = E1).

4.1.8 Radiologische Progression versus der sich bedingende Anfangsscore

Hier wird untersucht, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen dem maximalen radiologischen Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore (P5X_Anfang_max) und der Progression P5 besteht (siehe Tabelle 9).

Hier zeigt sich ein statistische signifikante Beziehung (p -Wert von 0,0353), sowie ein linearer negativer Zusammenhang (r -Wert = -0,30).

4.1.9 Entwicklung des Patientenanteils mit radiologischen Score von 0 oder 1 über den Gesamtzeitraum

Im Weiteren wird die Entwicklung des Patientenanteils mit radiologischen Score von 0 oder 1 zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten von 1978, 1988, 1998 bis 2006 für Kniegelenk, oberes Sprunggelenk und Ellenbogengelenk dargestellt. Es werden die prozentualen Anteile einmal für alle an der Studie beteiligten Patienten mit Score von 0 oder 1 bestimmt (Abbildungen 21, 22, 23) und für jede Altersgruppe (Gr.1 bis 3, Abbildungen 52 bis 60, Anhang). Patienten bei denen keine durchgehenden Daten zum radiologischen Score vorliegen wurden aus der Wertung genommen. In den einzelnen Altersgruppen bestehen, nach Ausschluss der Patienten mit höherem Score und der Patienten mit Datenlücken, relativ geringe Patientenzahlen, sodass auf eine ausführliche Beschreibung der Verläufe in den einzelnen Gruppen verzichtet wird.

Beim Kniegelenk werden insgesamt 19 Patienten aus allen drei Altersgruppen untersucht (siehe Abbildung 21). Hierbei zeigt sich ein kontinuierliches Absinken des prozentualen Anteils mit Score von 0 oder 1 von 1978 (100 %) bis 2006 (42 %).

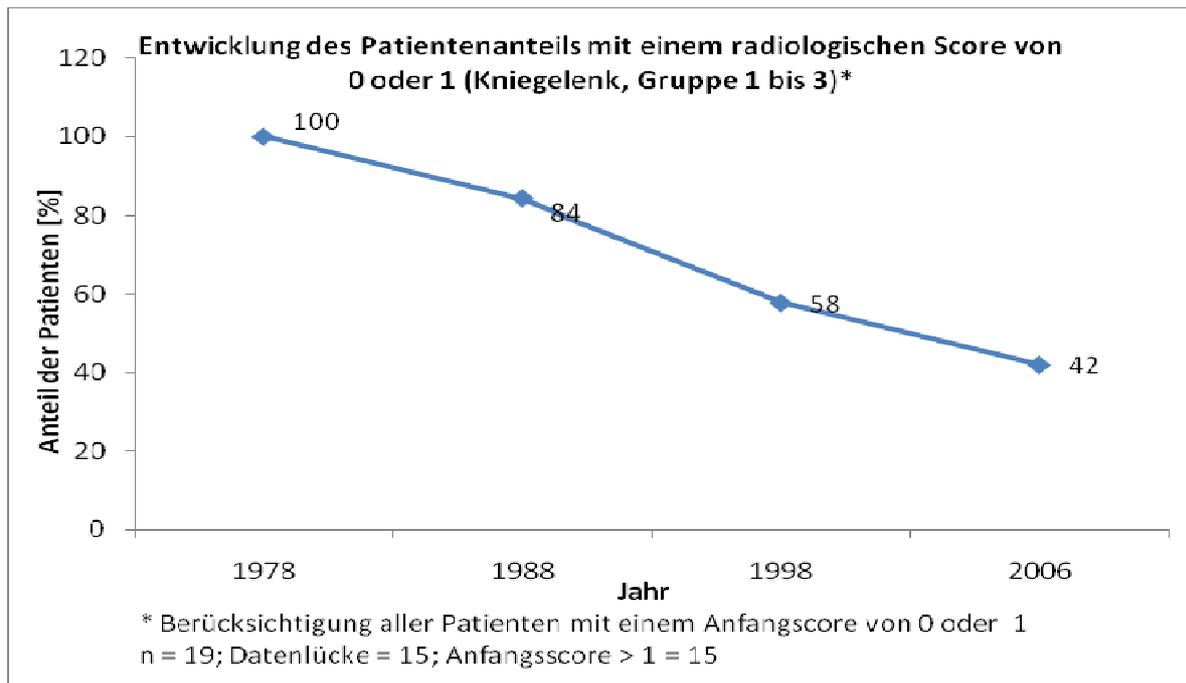


Abbildung 21: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1, Kniegelenk, Gruppe 1-3

Beim oberen Sprunggelenk werden 15 Patienten aus allen drei Gruppen untersucht (Abbildung 22). Hierbei kommt es bereits in den Jahren von 1978 bis 1988 zu einem prozentualen Absinken von 53 %. Ab 1988 sinkt der Score dann weiter um über 30 % (1998: 13 %) und bleibt in den weiteren Jahren auf gleichem Niveau.

Beim Ellengelenk wurden die Daten von 15 Patienten analysiert (Abbildung 23). Hier zeigt sich ein vermehrtes Absinken des prozentualen Anteils ab 1988 um circa 40 % bis 2006.

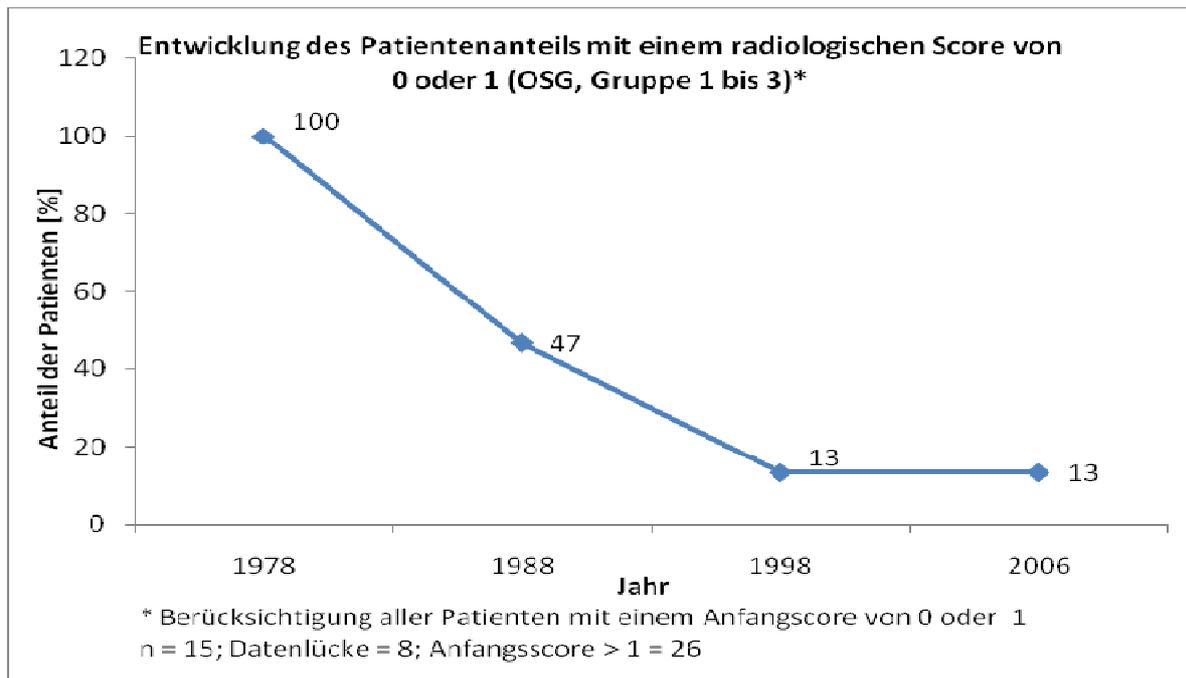


Abbildung 22: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1, Gruppe 1 bis 3
(Abkürzung OSG: Oberes Sprunggelenk)

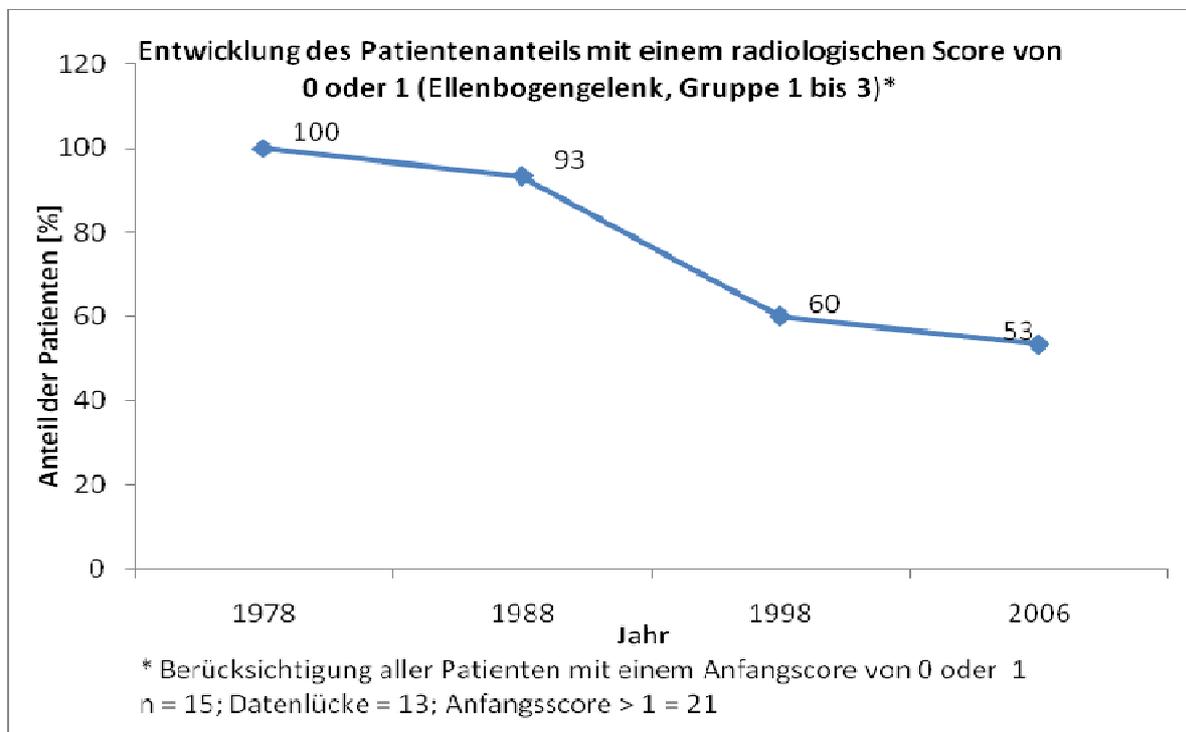


Abbildung 23: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1, Ellenbogenge-
lenk, Gruppe 1 bis 3

4.2 Klinischer Score von Knie-, oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk

Anhand des arithmetischen Mittels werden die klinischen Scores der Gruppe 1 bis 3 über den Zeitverlauf von 1978 (1982 für das Ellenbogengelenk) bis 2006 untersucht.

4.2.1 Einzelbetrachtung des Kniegelenks

Die Entwicklung des klinischen Scores beider Kniegelenke im Zeitraum von 1978 bis 2006 zeigt, dass der Score 1978 in Gruppe 1 (Abbildung 24) bei durchschnittlich weniger als 0,5 liegt und bis 1989 auf weniger als 0,1 sinkt und sich dann bis 2006 stabilisiert. In Gruppe 2 (Abbildung 25) und Gruppe 3 (Abbildung 26) zeigt sich ein zunächst paralleles Bild: Hier beträgt in Gruppe 2 der Score 1978 weniger als 0,9, in Gruppe 3 weniger als 1,2 und sinkt dann bis 1988 in Gr.2 um 0,9 rechts/0,6 links Punkte, in Gruppe 3 um 0,8 Punkte. Im Folgenden steigt der Score ab 1988 dann in Gruppe 2 bis 2006 wieder um 0,3 Punkte, in Gruppe 3 um 0,5 rechts/0,4 links Punkte an. Betrachtet man den Score des Kniegelenks im Überblick, so ergibt sich ein relativ stabiler Scorewert auf einem niedrigen Niveau in allen drei Gruppen. In Gruppe 1 zeigt sich eine Verbesserung des Scores, wobei links ein etwas schlechterer Score als rechts vorliegt. In Gruppe 2 und 3 besteht ebenfalls eine Verbesserung bis 1988. In den Folgejahren kommt es zu einem Anstieg des Scores, wobei zunächst das linke Gelenk sich etwas schlechter entwickelt als rechts. Im Jahr 2006 zeigen beide Gelenke jedoch nahezu eine gleiche Entwicklung, wobei die Progression in Gruppe 3 jedoch ausgeprägter ist.

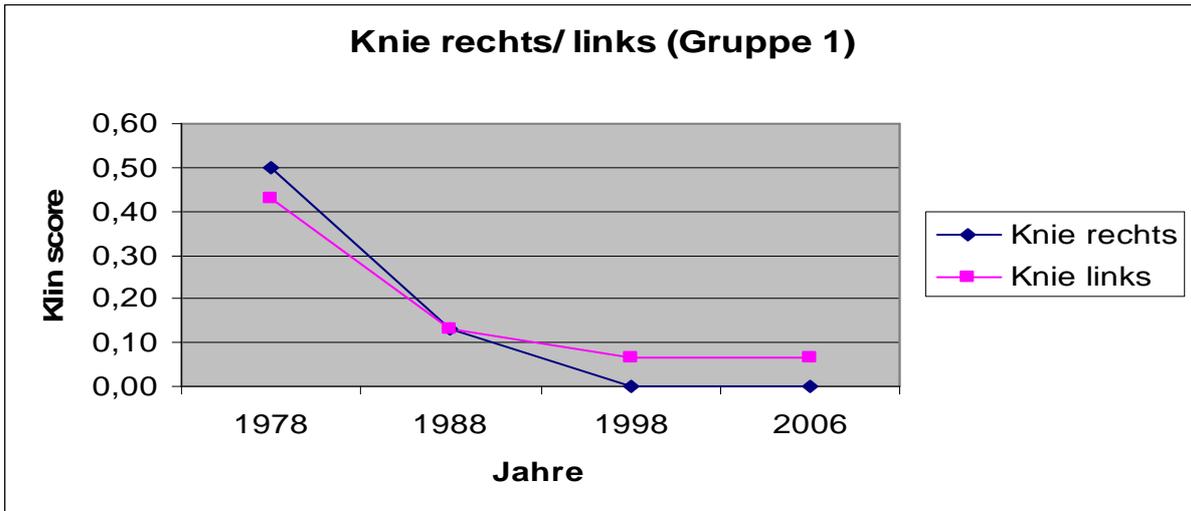


Abbildung 24: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

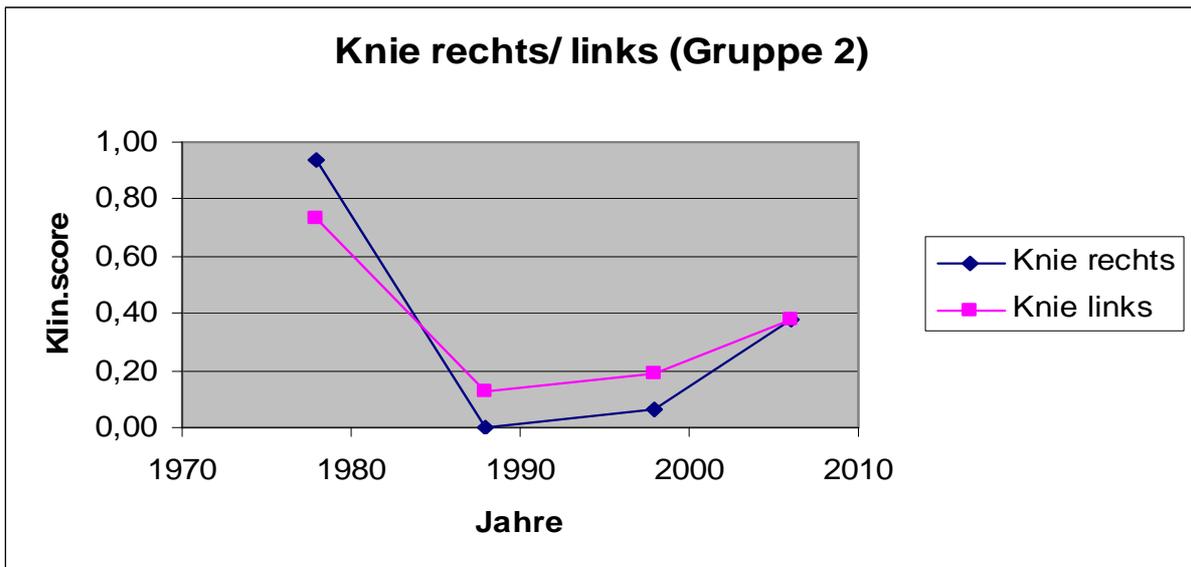


Abbildung 25: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

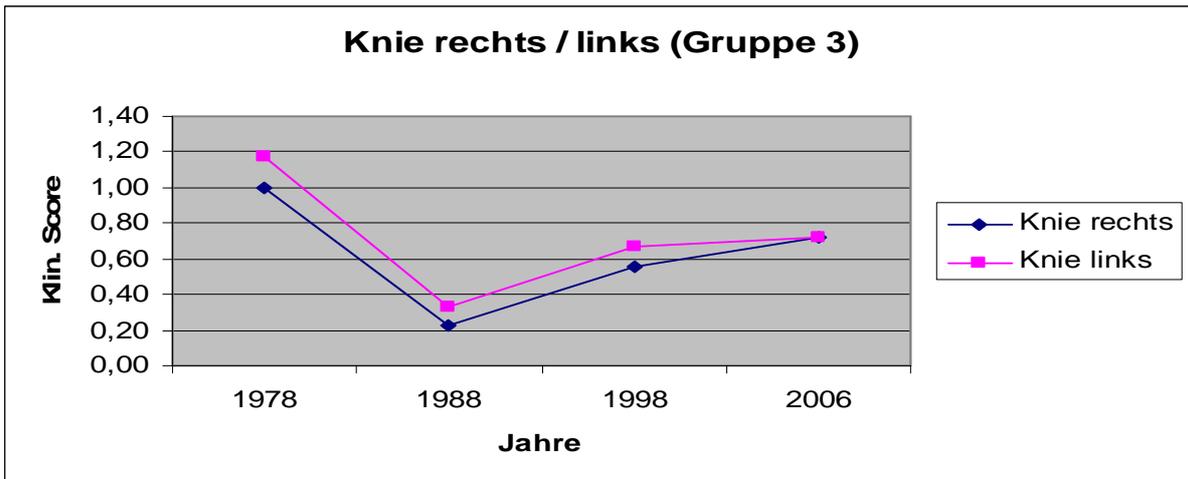


Abbildung 26: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.2.2 Einzelbetrachtung des oberen Sprunggelenks

Betrachtet man die Entwicklung des klinischen Scores beider oberer Sprunggelenke von 1978 bis 2006 steigt der Score in allen drei Gruppen über den Zeitraum an. Hierbei kann man wie beim radiologischen Score beobachten, dass je älter die Patienten bei Einstieg in die Therapie waren, um so höher der Anfangsscore und um so höher der Endscore. 1978 liegt der Anfangsscore in Gruppe 1 (Abbildung 27) bei weniger als 0,1 und verschlechtert sich bis 2006 um rechts 0,8/links 0,5 Punkte. In Gruppe 2 (Abbildung 28) beträgt der Score 1978 weniger als 0,3 und steigt um rechts 0,55/links 0,93 Punkte an. In Gruppe 3 (Abbildung 29) liegt der Anfangsscore bei weniger als 0,8 und steigt leicht um circa 0,9 Punkte beidseits an. Eine vermehrte Verschlechterung der Klinik des rechten Gelenkes zeigt sich in Gruppe 1 und 3, in Gruppe 2 ist ein gegensätzlicher Befund zu beobachten.

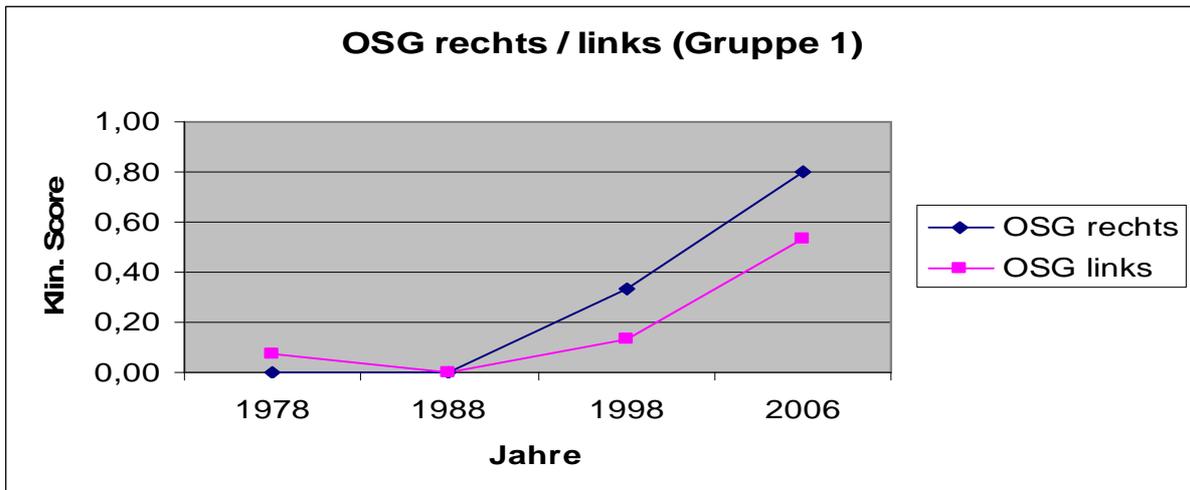


Abbildung 27: Entwicklung des Klinischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

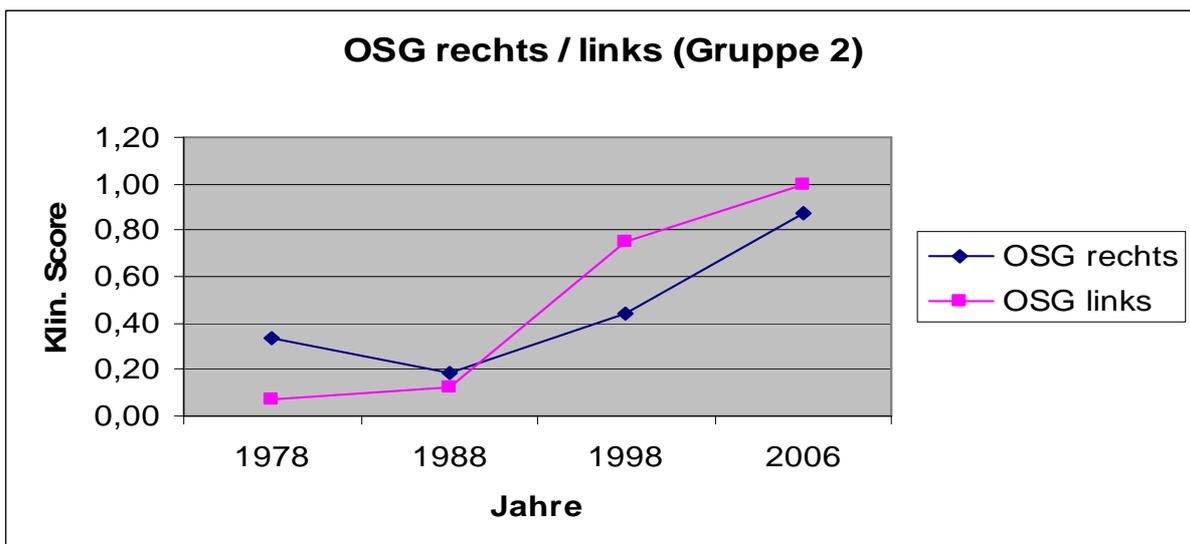


Abbildung 28: Entwicklung des Klinischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

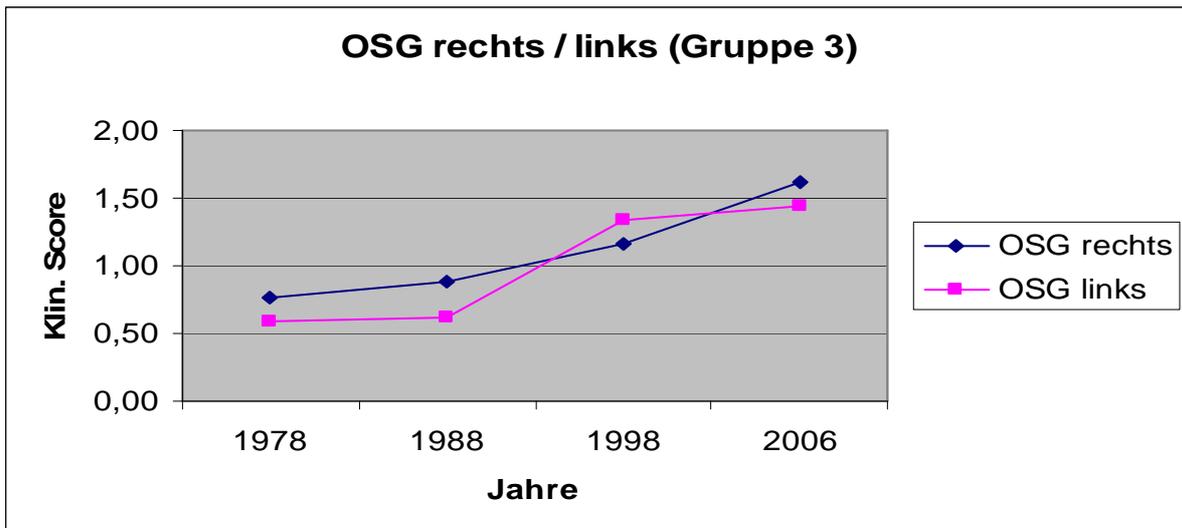


Abbildung 29: Entwicklung des Klinischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.2.3 Einzelbetrachtung des Ellenbogengelenks

In allen drei Gruppen steigt der klinische Score von 1982 bis 2006 auf niedrigem Niveau an, wobei in Gruppe 1 (Abbildung 30) und 2 (Abbildung 31) der Anstieg vergleichbar, in Gruppe 3 (Abbildung 32) der Anstieg etwas deutlicher zu beobachten ist. Im Jahre 1982 liegt der klinische Score in Gruppe 1 und Gruppe 2 beidseits bei weniger als 0,1 und verschlechtert sich bis 2006 in Gruppe 1 um rechts um 0,3/links 0,1 und in Gruppe 2 um rechts 0,4/links 0,1. In Gruppe 3 beträgt der Anfangsscore weniger als 0,3 und steigt leicht um rechts 0,3/links 0,5 Punkte.

In Gruppe 1 und 2 tritt der Anstieg des Scores besonders deutlich beim rechten Gelenk auf, wobei in Gruppe 3 das linke Gelenk eine stärkere Progression zeigt.

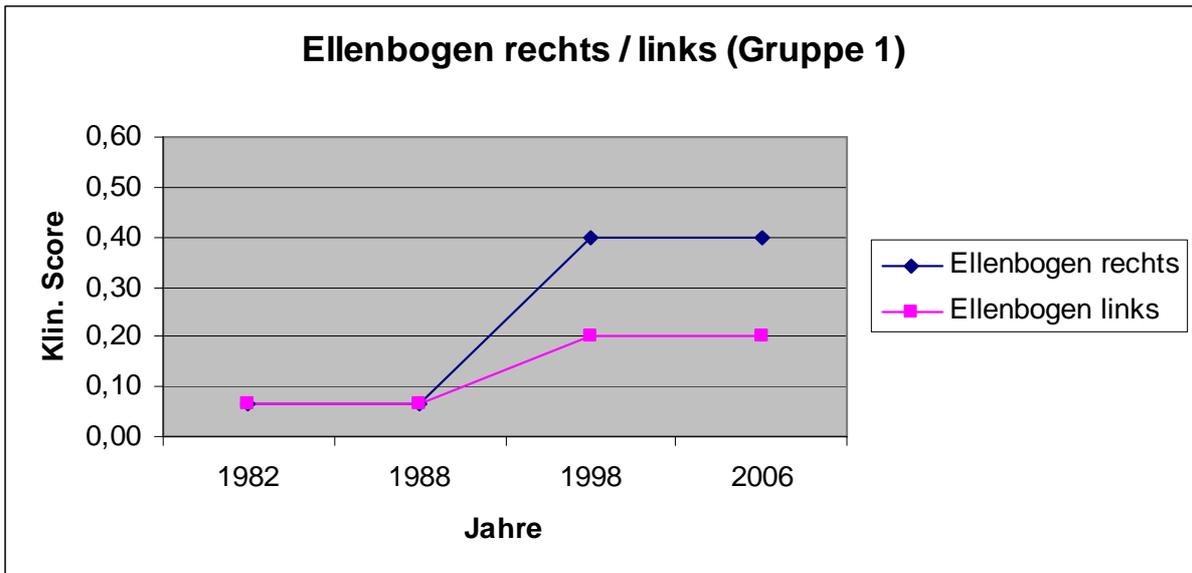


Abbildung 30: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

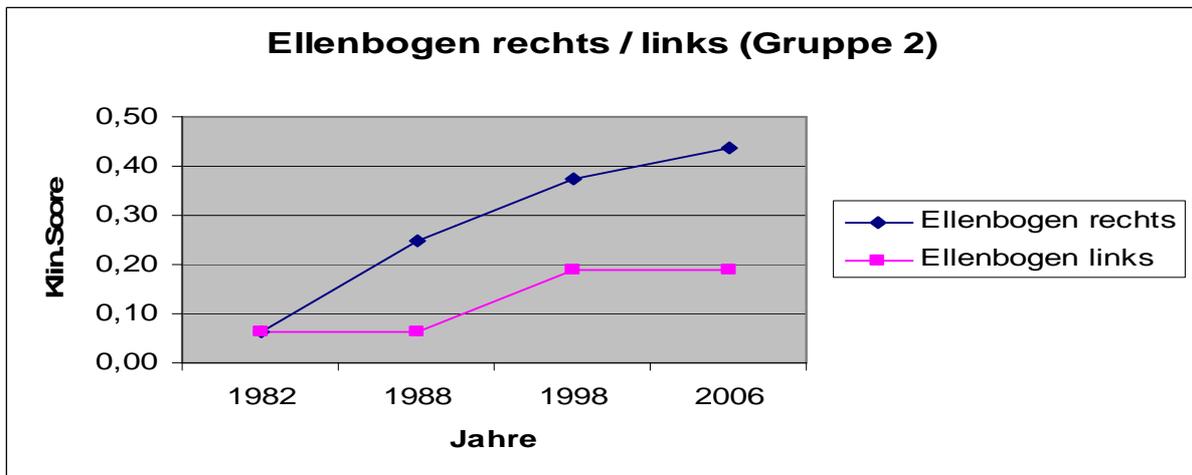


Abbildung 31: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

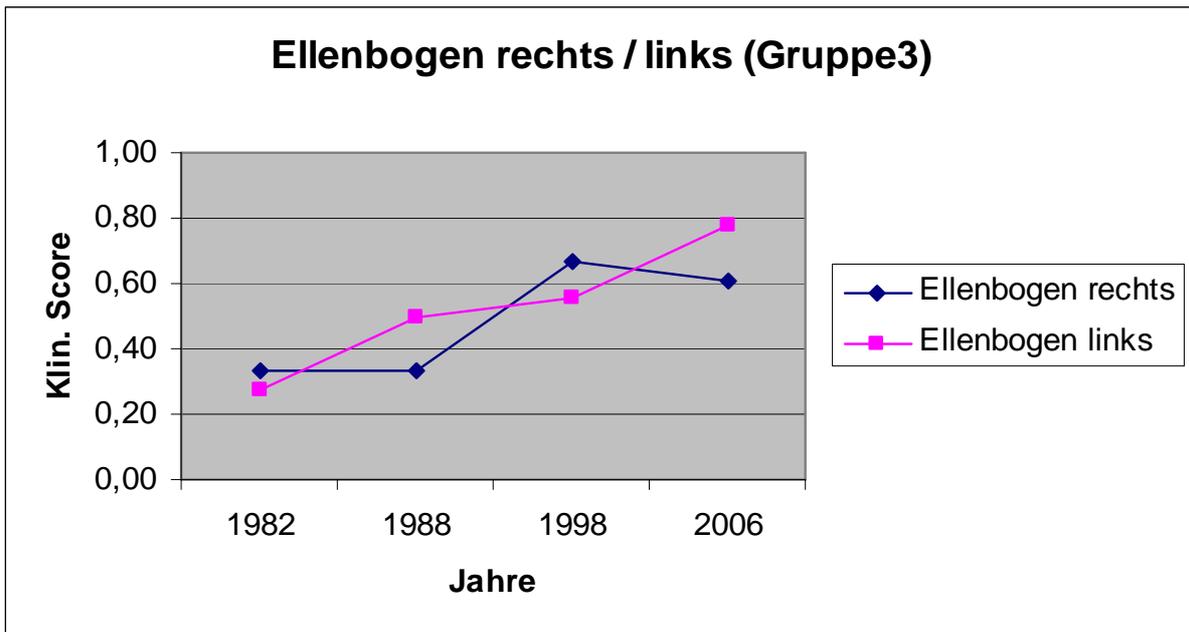


Abbildung 32: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.2.4 Übersicht zu Gruppe 1,2 und 3 Klinischer Score

Die Abbildungen 33, 34 und 35 zeigen in einer Übersicht die Entwicklung des klinischen Scores aller betrachteten Gelenke (Kniegelenk, oberes Sprunggelenk, Ellenbogengelenk) in den drei Gruppen von 1978 bis 2006. Wie beim radiologischen Score wurde hier das arithmetische Mittel der Scores gebildet.

Betrachtet man die Dynamik des Scores der Kniegelenke, so kann man beobachten, dass es in allen drei Gruppen zu einer Verbesserung des klinischen Befundes ab 1978 kommt.

Bei dem oberen Sprunggelenk kann man in allen drei Gruppen eine Verschlechterung des klinischen Scores beobachten. Hierbei tritt die Verschlechterung umso früher ein, je älter die Kinder bei Eintritt in die Studie waren. Tritt die Verschlechterung in Gruppe 1 erst ab 1998 vermehrt auf, so kann man in Gruppe 2 und 3 bereits 1978 eine schlechtere klinische Situation beobachten, die sich in den folgenden Jahren noch weiter steigert. In Gruppe 1 zeigt sich besonders im Jahr 2006 eine

deutliche Verschlechterung des klinischen Scores. In Gruppe 2 ist dies schon ab 1998 zu beobachten, wobei in Gruppe 3 diese schon 1978 sichtbar ist.

Betrachtet man die Ellenbogengelenke aller drei Gruppen, so fällt auf, dass sie insgesamt weniger von Beeinträchtigungen betroffen sind, als die beiden anderen Gelenke. In allen drei Gruppen liegen im Jahr 1982 schon eine sehr geringe Vorschädigungen von weniger als 0,2 Punkten vor, die im Laufe der Zeit leicht ansteigen, wobei sie in Gruppe 3, allerdings auf niedrigem Niveau, am deutlichsten ausgeprägt sind.

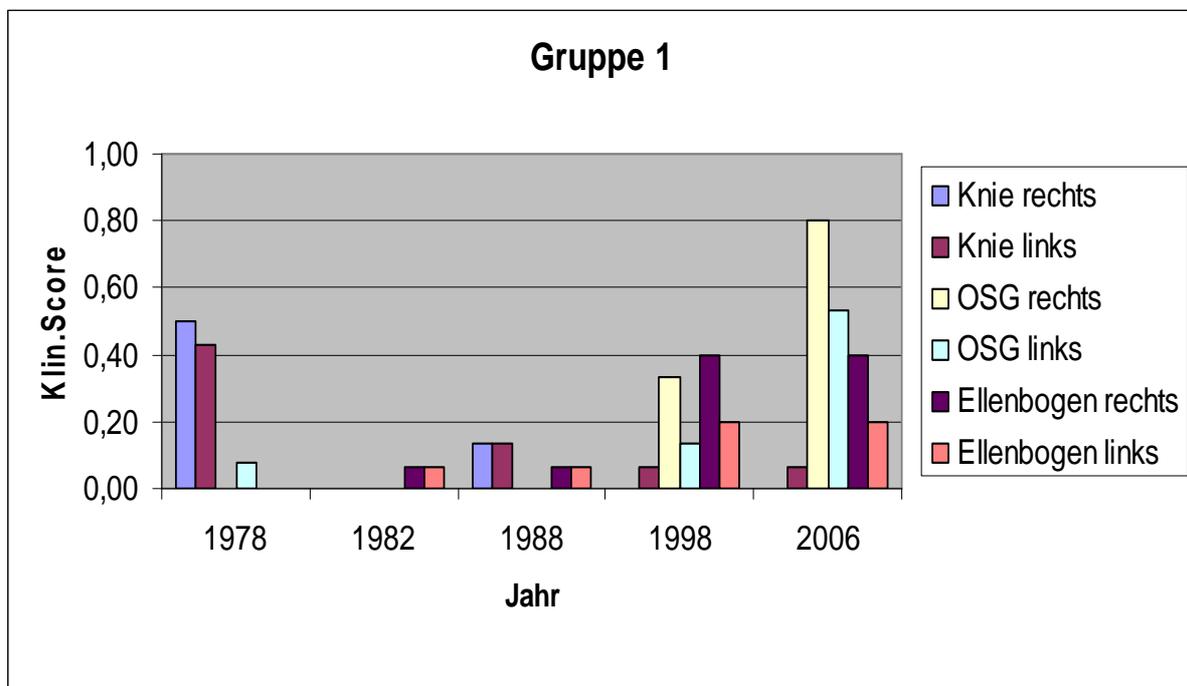


Abbildung 33: Übersicht über die Entwicklung des Klinischen Scores von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)

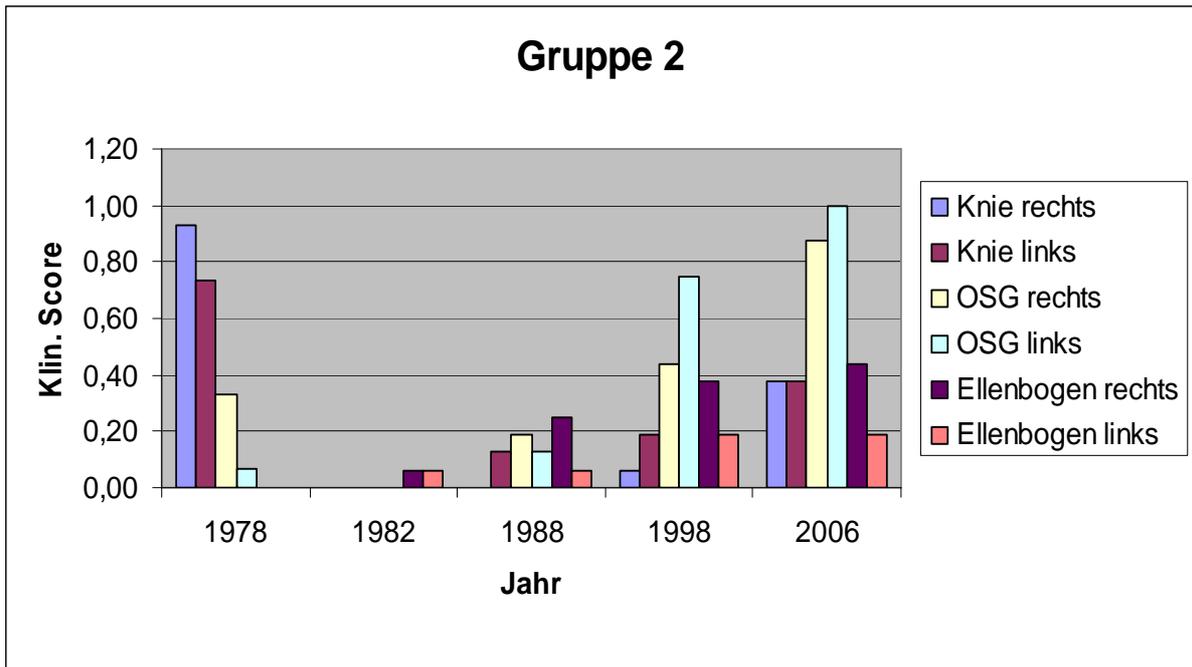


Abbildung 34: Übersicht über die Entwicklung des Klinischen Scores von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)

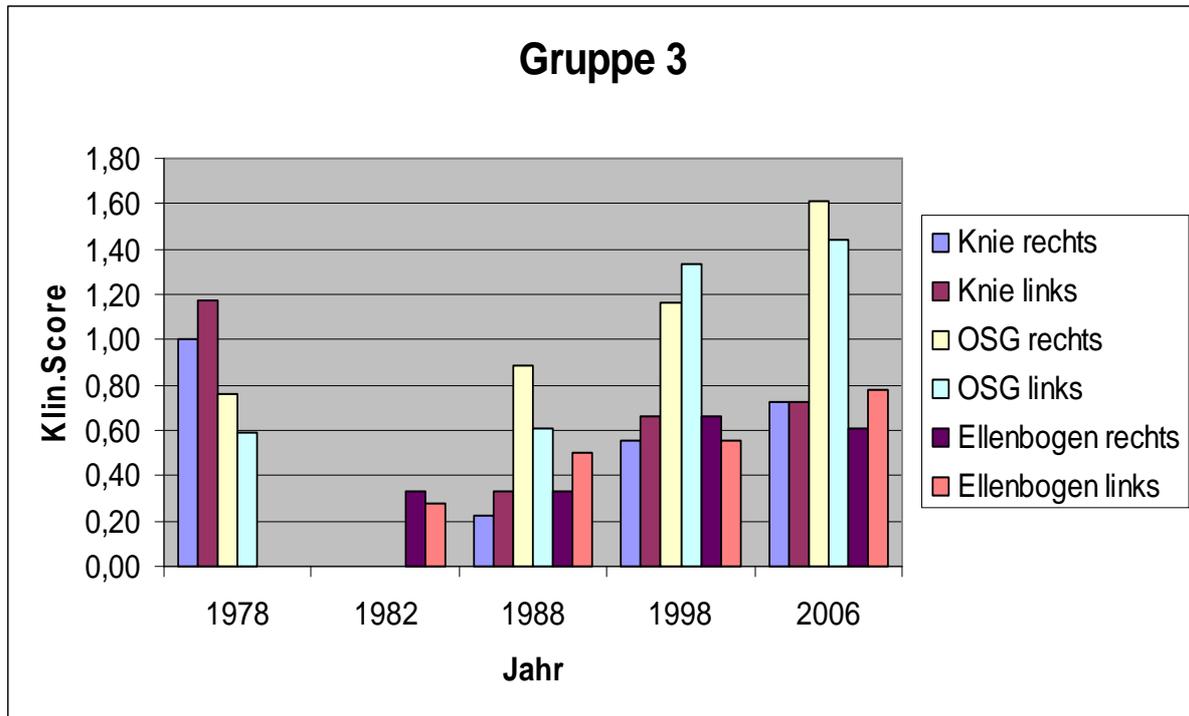


Abbildung 35: Übersicht über die Entwicklung des Klinischen Scores von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)

4.2.5 Aufteilung der Scores in 0 oder 1 und ≥ 2

In den Abbildungen 36, 37 und 38 sind die klinischen Scores der untersuchten Gelenke in den Zeitintervallen von 1978 bis 2006 in den Gruppen 1, 2 und 3 jeweils unterteilt in 0 oder 1 und größer 2 in Prozentangaben dargestellt. In Gruppe 1 liegt der klinische Score des Kniegelenks mit einem Anteil von fast 100 % in allen Zeitintervallen bei 0 oder 1. Beim oberen Sprunggelenk trifft dies für die Zeitintervalle 1978 und 1988 zu, wobei es ab 1998 zu einer leichten Verschlechterung kommt, über 80 % haben hier 1998 und 2006 einen Score von 0 oder 1. Betrachtet man die Ellenbogengelenke, so liegen hier bei allen 4 Zeitabschnitten in über 80 % die klinischen Scores bei 0 oder 1. In Gruppe 2 beträgt der klinische Score des Kniegelenks in über 70 % in allen vier Zeitintervallen 0 oder 1, hier liegt eine vermehrte Verschlechterung im Gegensatz zu Gruppe 1 vor. Bei den oberen Sprunggelenken liegt bei Gruppe 2 für die Intervalle 1978 und 1988 in über 90 % ein Score von 0 oder 1

vor, auch hier kommt es ab 1998 zu einer leichten Verschlechterung, die etwas ausgeprägter ist als in Gruppe 1. Bei den Ellenbogengelenken haben über 80 % der Patienten der Gruppe in allen vier Abschnitten noch einen Score von 0 oder 1, was mit den prozentualen Angaben aus Gruppe 1 vergleichbar ist.

In Gruppe 3 beträgt der Score zu allen vier Beobachtungszeitpunkten in 70 % 0 oder 1 bei den Kniegelenken. 1978 trifft dies jedoch für das linke Knie nicht zu, hier steigt die Anzahl der höheren Scores auf fast ca 50 %. Betrachtet man die oberen Sprunggelenke so haben hier 1978 und 1988 noch 70 % der Patienten einen Score von 0 oder 1. 1998 haben noch ca 60 % einen Score von 0 oder 1, 2006 kommt es zu einer vermehrten Verschlechterung. Die Ellenbogengelenke haben, wie in den anderen beiden Gruppen bis ins Jahr 2006 einem Score von 0 oder 1 in über 70 %.

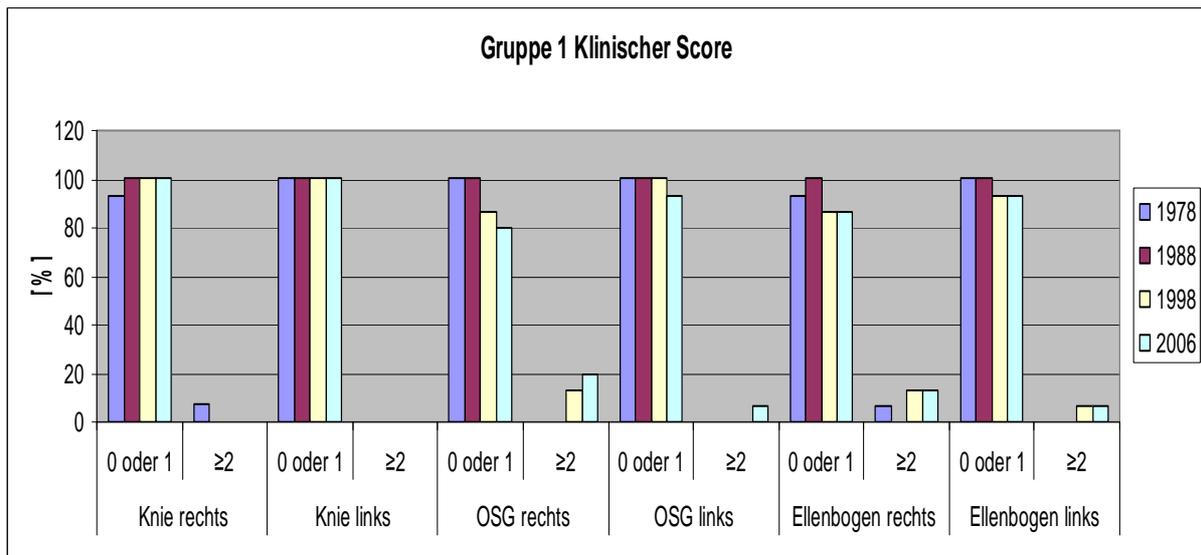


Abbildung 36: Aufteilung der Patienten der Gruppe 1 in Patienten mit einem klinischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 ; (OSG = Oberes Sprunggelenk)

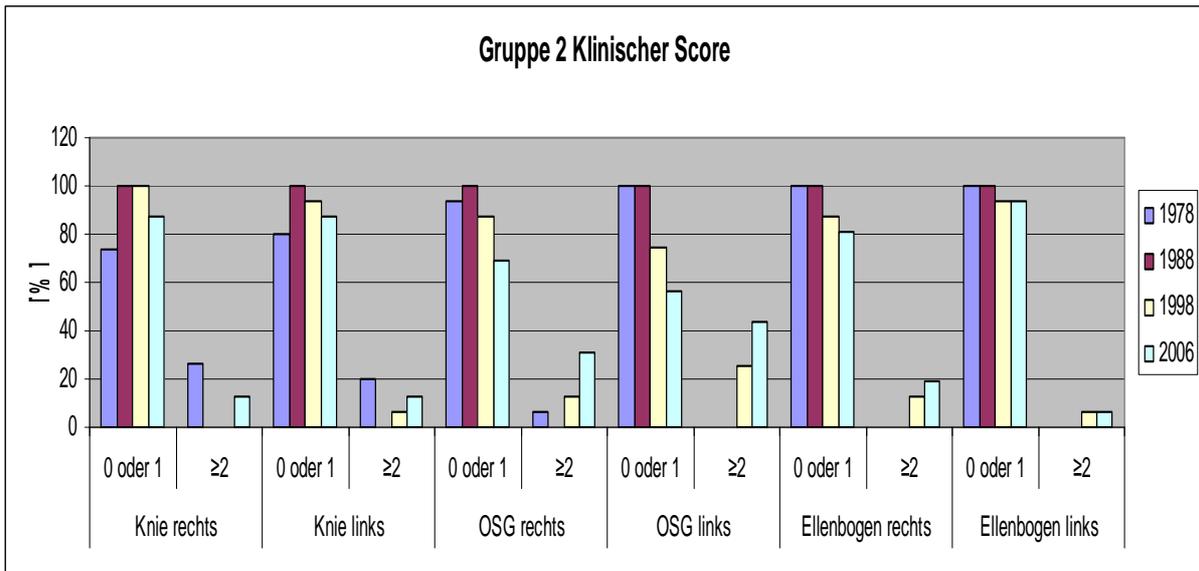


Abbildung 37: Aufteilung der Patienten der Gruppe 2 in Patienten mit einem klinischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 ; (OSG = Oberes Sprunggelenk)

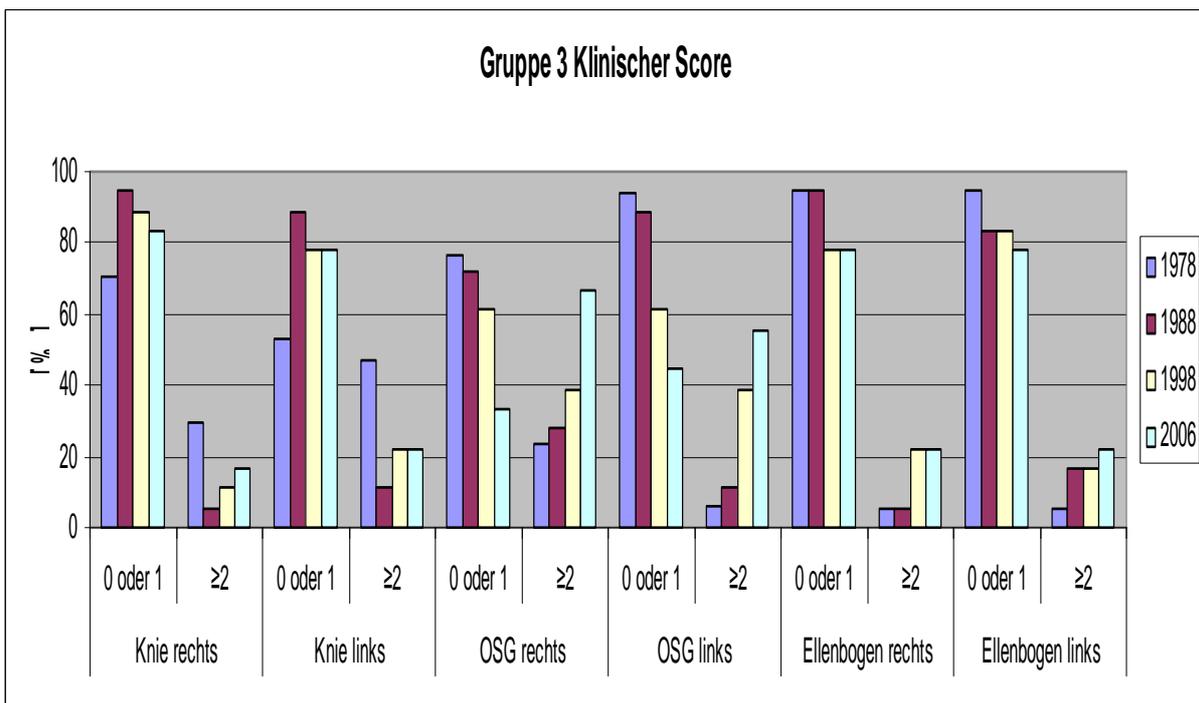


Abbildung 38: Aufteilung der Patienten der Gruppe 3 in Patienten mit einem klinischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 ; (OSG = Oberes Sprunggelenk)

4.2.6 Korrelation zwischen klinischem Anfang- und Endscore

Betrachtet man die Korrelationen zwischen den klinischen Anfang- und Endscores (Tabelle 10), so kommt man zu den gleichen Ergebnissen wie beim radiologischen Score. Auch hier liegen statistische Signifikanzen zwischen A1 und E1 (p-Wert = 0,0479), A2 und E2 (p-Wert = < 0,0001) und A3 und E3 (p-Wert = 0,0002) vor. Hier besteht für die Maxima ($r = 0,28$), die Mediane ($r = 0,63$) und die Summen ($r = 0,50$) ein linearer positiver Zusammenhang.

Setzt man den maximalen klinischen Anfangsscore (A1) mit der Progression P4 in Beziehung, so ergibt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation ($p < 0,0001$ und r -Wert = -0,68).

Tabelle 10: Korrelationen des klinischen Scores (Aufgrund ihrer Komplexität sind die wesentlichen Abkürzungen in Tabelle 6 und 8 auf S. 45/46 erläutert; FirstK_Alter = Alter bei erster klinischer Untersuchung, P5K_Anf_max = arithmetisch gemittelter maximaler klinischer Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore)

Variable1	Variable2	Korrelationskoeffizient r	Signifikanzniveau P
A1	E1	0,28	0,0479
A2	E2	0,63	<.0001
A3	E3	0,50	0,0002
A1	P4	-0,68	<.0001
FirstK_Alter	P1	-0,02	0,8744
FirstK_Alter	P2	0,32	0,0287
FirstK_Alter	P3	0,13	0,363
FirstK_Alter	P10	0,46	0,0011
FirstK_Alter	P20	0,48	0,0007
FirstK_Alter	P30	0,56	<.0001
FirstK_Alter	P4	-0,09	0,531
FirstK_Alter	P5	0,07	0,5981
P5K_Anf_max	P5	-0,52	0,0001

4.2.7 Korrelation zwischen klinischer Progression und Beginn der Prophylaxe mit Faktor VIII-Konzentraten

Hier wird das Anfangsalter, in dem der klinische Score zum ersten Mal dokumentiert wurde mit P1(E1-A1), P2 (E2-A2), P3 (E3-A3), P10 (E1-A0), P20 (E2-A0), P30 (E3-A0), P4 (maximaler Endscore bei Gelenken mit maximalen Anfangsscore-A1), P5 (E1- maximaler Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore) in Beziehung gesetzt (siehe Tabelle 10).

Bei dem Anfangsalter des klinischen Scores und P1 (p-Wert = 0,8744), P3 (p-Wert = 0,363), P4 (p-Wert = 0,531) bzw. P5 (p-Wert = 0,5981) beträgt der p-Wert mehr als 0,05. Es ergibt sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

Betrachtet man jedoch das Anfangsalter und die Progression P2 (p-Wert = 0,0287), P10 (p-Wert = 0,0011), P20 (p-Wert = 0,0007) und P30 (p-Wert = 0,0001), kann man anhand der p-Werte statistische Signifikanzen erkennen. Die p-Werte betragen weniger 0,05. Der Korrelationskoeffizient beschreibt in allen 4 Fällen einen positiven linearen Zusammenhang: Anfangsalter-P2: r-Wert = 0,32, Anfangsalter-P10:r-Wert = 0,46, Anfangsalter-P20: r-Wert = 0,48 und Anfangsalter-P30: r-Wert = 0,56.

4.2.8 Klinische Progression versus der sich bedingende Anfangsscore

Hier wird die Frage erläutert, ob ein statistischer Zusammenhang zwischen dem maximalen Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore (P5K_Anfang_max) und der Progression P5 besteht. Parallel zum radiologischen Score besteht bei einem p-Wert von 0,0001 ebenfalls eine statistische Signifikanz, sowie eine negative Korrelation (r-Wert = -0,52) (siehe Tabelle 10).

4.3 Gegenüberstellung klinischer und radiologischer Scores

4.3.1 Scores der Kniegelenke in den Gruppen 1, 2 und 3

In den folgenden Abbildungen 39 und 40 werden radiologischer und klinischer Score des Kniegelenks zum Vergleich gegenüber gestellt, wobei das Jahr 1978 mit dem Jahr 2006 verglichen wird. Bei der Auswertung wurden einige Patienten aus der Wertung genommen, da hier Daten fehlten (Gruppe 1: Radiologischer Score: 5

Patienten, Klinischer Score: 1 Patient, Gruppe 2: Radiologischer Score: 6 Patienten, Klinischer Score: 1 Patient; Gruppe 3: Radiologischer Score: 6 Patienten, Klinischer Score: 1 Patient). Betrachtet man den radiologischen Scores, so kann man bei über 80 % der ausgewerteten Kniegelenkscores in allen drei Gruppen eine Verschlechterung über die Gesamtzeitspanne feststellen. In keinen Fall trat eine Verbesserung auf. Unverändert pathologische Scores traten in geringem Maße in Gruppe 2 (10 %) und Gruppe 3 (8 %) auf. Ein unverändert normaler Befund trat in ca. 10 % in Gruppe 1, in geringem Maße rechts bei Gruppe 3 (8 %) auf. Im Gegensatz hierzu zeigt sich beim klinischen Score eine Verschlechterung nur in Gruppe 2 (rechts 13 %/links 12 %) und Gruppe 3 (rechts 12 %/links 6 %). Es kommt zudem in allen drei Gruppen zu einer Verbesserung (Gruppe 1 und 2: über 40 % und in Gruppe 3: 30 %). Unverändert pathologische Befunde zeigten sich in Gruppe 2 (circa 7 %) und in Gruppe 3 (circa 18 %) ebenfalls in geringem Maße, in Gruppe 1 nicht. Ein Normalbefund kann beim klinischen Score in allen drei Gruppen beobachtet werden. In Gruppe 1 zeigt sich dies in 57 %, in Gruppe 2 in 33 % und in Gruppe 3 in 41 %.

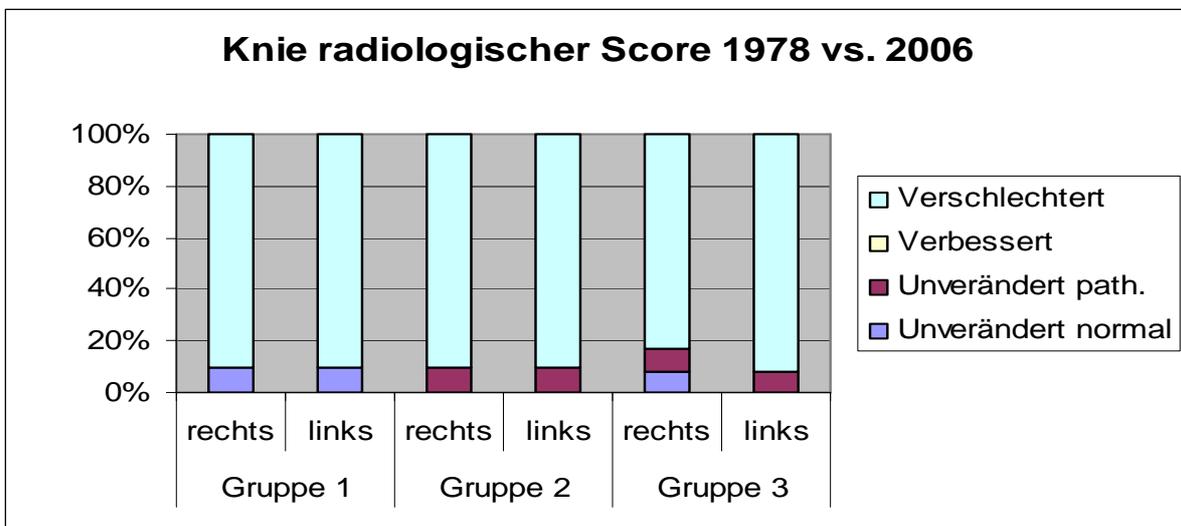


Abbildung 39: Entwicklung des Radiologischen Scores der Kniegelenke in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006

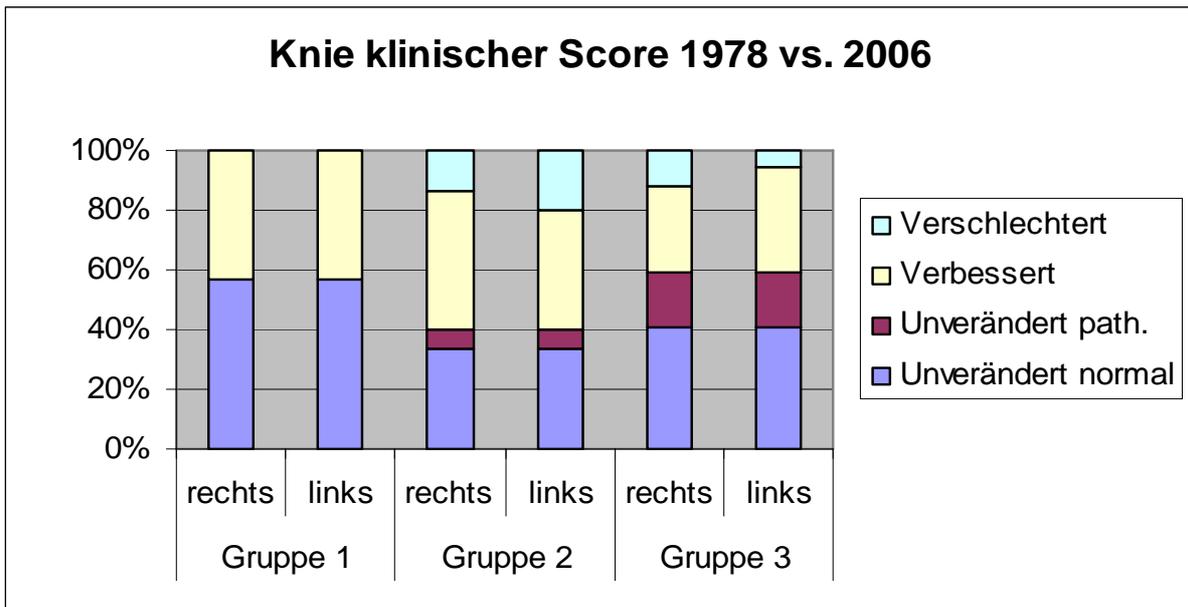


Abbildung 40: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006

4.3.2 Scores der oberen Sprunggelenke in den Gruppen 1, 2 und 3

In den Abbildungen 41 und 42 sind der klinische und der radiologische Score des oberen Sprunggelenks 1978 versus 2006 gegenübergestellt und je nach Veränderung in die Gruppen 1, 2 und 3 klassiert. Hierbei wurden einige Patienten aufgrund lückenhafter Daten aus der Wertung genommen. (Gruppe 1: Radiologischer Score: 5 Patienten, Klinischer Score: 2 Patienten; Gruppe 2 und 3: Radiologischer Score: 5 Patienten, Klinischer Score: 1 Patient).

Beim radiologischen Score des oberen Sprunggelenks kommt es in allen drei Gruppen zu einer Verschlechterung. In Gruppe 1 und 3 liegt sie mit 100 % vor, in Gruppe 2 mit 82 % rechts und 100 % links. Der klinische Score des oberen Sprunggelenks stellt sich in der Gegenüberstellung der Jahre etwas positiver dar. In Gruppe 1 haben sich rechts 53 %/links 46 %, in Gruppe 2 rechts 47 %/links 60 % und in Gruppe 3 rechts 65 %/links 70 % von 1978 bis 2006 verschlechtert. In allen drei Gruppen kommt es hier partiell zu einer Verbesserung der Klinik. In Gruppe 1 haben sich 8 % links, in Gruppe 2 7 % rechts und in Gruppe 3 immerhin 18 % rechts verbessert. 18 % der radiologischen Scores des rechten oberen Sprunggelenks zeigen einen unverändert pathologischen Befund, wohingegen beim klinischen Score nur in ge-

ringen Maß ein derartiger Befund bestand (in Gruppe 2 7 % rechts und in Gruppe 3 rechts 12 %/links 8 %). Ein unverändert normaler Befund konnte in keinem Fall beim radiologischen Score festgestellt werden, wohingegen dies beim klinischen Score in Gruppe 1 bei 46 % der Gelenke und in Gruppe 2 noch bei 40 % der Gelenke ein derartiger Befund festgestellt werden konnte. In Gruppe 3 war dies nur noch in rechts 6 %/links 12 % der Patienten der Fall.

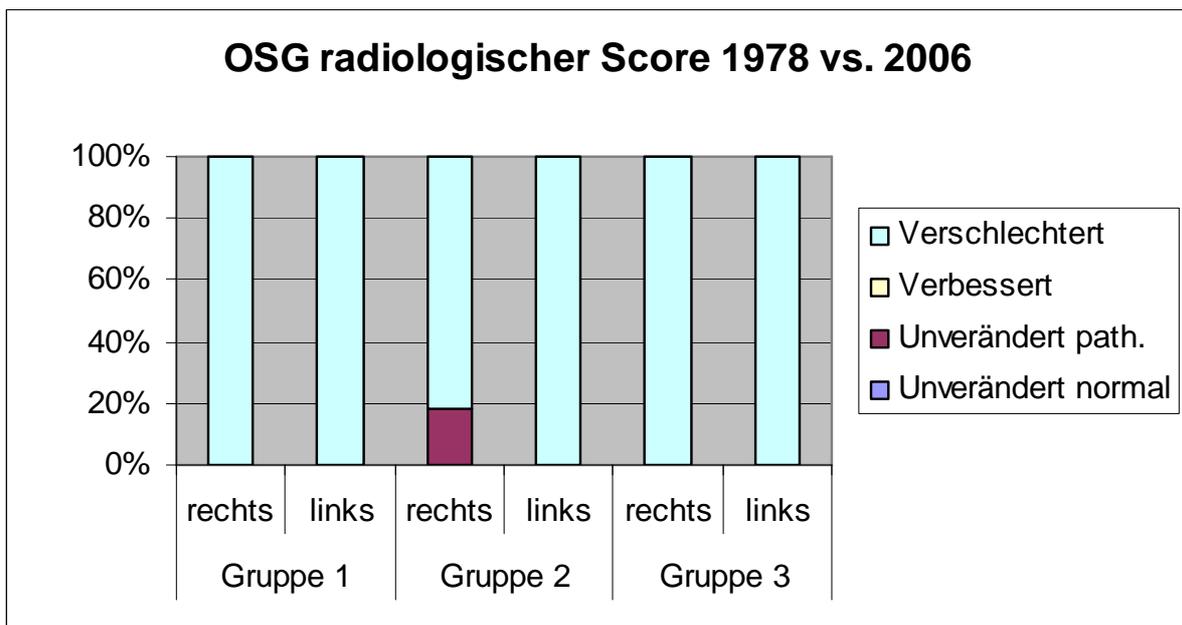


Abbildung 41: Entwicklung des Radiologischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006

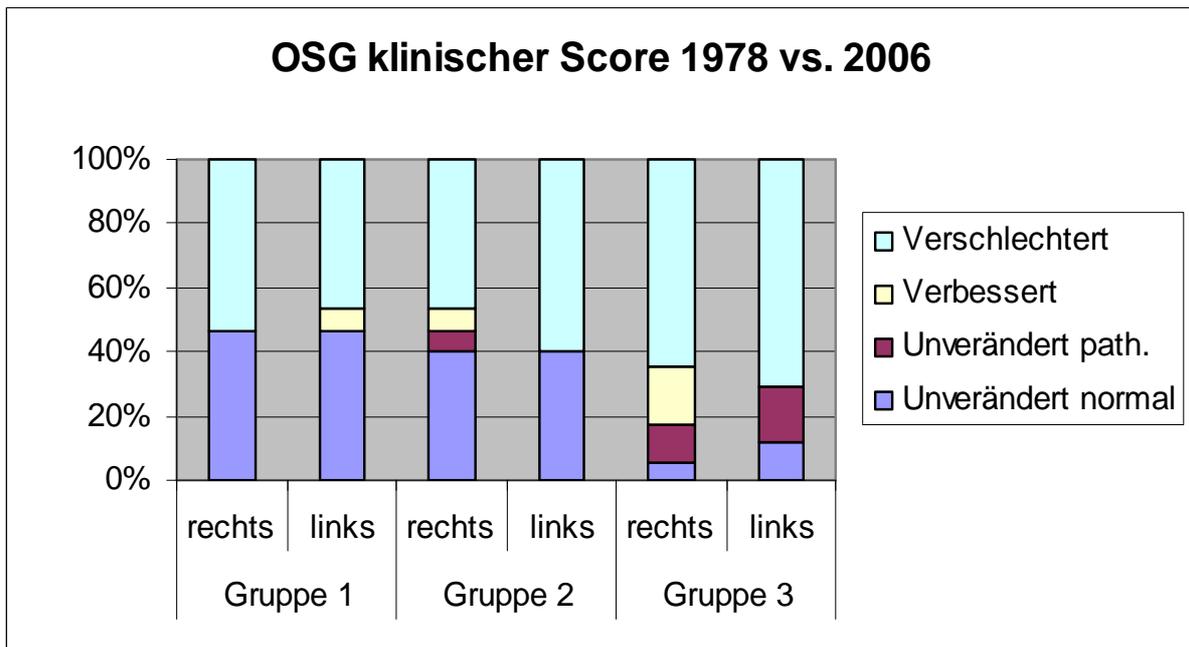


Abbildung 42: Entwicklung des Klinischen Scores der oberen Sprunggelenke (OSG) in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006

4.3.3 Scores der Ellenbogengelenke in den Gruppen 1,2 und 3

In den Abbildungen 43 und 44 sind entsprechend zu den oberen Darstellungen klinischer und radiologischer Score des Ellenbogengelenks gegenübergestellt. Auch hier wurden eine Anzahl von Patienten aufgrund fehlender Datenlage aus der Wertung genommen (Gruppe 1: Radiologischer Score: 4 Patienten; Gruppe 2: Radiologischer Score: 8 Patienten; Gruppe 3: Radiologischer Score: 7 Patienten).

Betrachtet man den radiologischen Score, so zeigt sich, dass in allen drei Gruppen der Anteil der Verschlechterung des Scores über 50 % beträgt (Gruppe 1: Rechts 64 %/Links 55 %; Gruppe 2: Rechts 50 %/Links 63 % und Gruppe 3: Rechts 64 %/Links 73 %). Beim klinischen Score ist dies im geringeren Ausmaß der Fall. Eine Verschlechterung des Befunds tritt am häufigsten in Gruppe 3 auf: Rechts 22 %/Links 33 %. In Gruppe 1 beträgt die Verschlechterung rechts 27 %/links 7 % und in Gruppe 2 rechts 19% und links 6 %. Beim radiologisch nachweisbaren Score tritt in allen Gruppen zum Teil eine Verbesserung des Scores ein. In Gruppe 1 verbessert sich der Befund rechts in 18 %/links in 9 %, in Gruppe 2 beidseits in 13 % und in Gruppe 3 beidseits in 9 % der Fälle. In keiner der Gruppen kommt es zu einer Ver-

besserung der Klinik. In allen drei Gruppen kann man beim radiologischen Score einen geringen Anteil mit unverändert pathologischem Befund beobachten. In Gruppe 1 liegt er rechts bei 9 %/links bei 27 %, in Gruppe 2 rechts bei 25 %/links bei 13 % und in Gruppe 3 bei rechts 27 % und links bei 9 %. Beim klinischen Score ist dies noch geringer ausgeprägt (In Gruppe 1 rechts in 0 %/links in 7 % links, in Gruppe 2 rechts in 0 %/links in 6 % und in Gruppe 3: rechts 11%/links 17 %). Bei Betrachtung des klinischen Scores kann man beobachten, das ein relativ hoher prozentualer Anteil der Gelenke einen unverändert normalen Befund aufweisen. In Gruppe 1 betrifft dies rechts 73 %/links 87 %, in Gruppe 2 rechts 81 %/links 88 % und in Gruppe 3 noch rechts 67 %/links 50 %.

Im Gegensatz dazu tritt dies beim radiologischen Score in allen drei Gruppen nur in geringen Maße auf: In Gruppe 1 in 9 % beidseits, in Gruppe 2 in 13 % beidseits und in Gruppe 3 in 9 % am linken Gelenk.

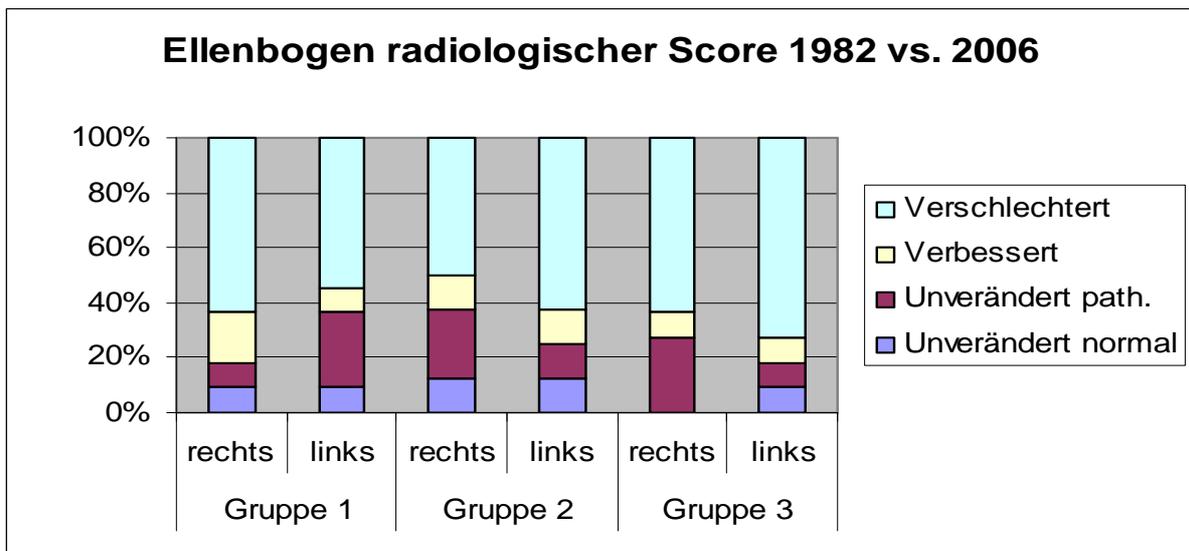


Abbildung 43: Entwicklung des Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke in den Gruppen 1, 2 und 3 1982 versus 2006

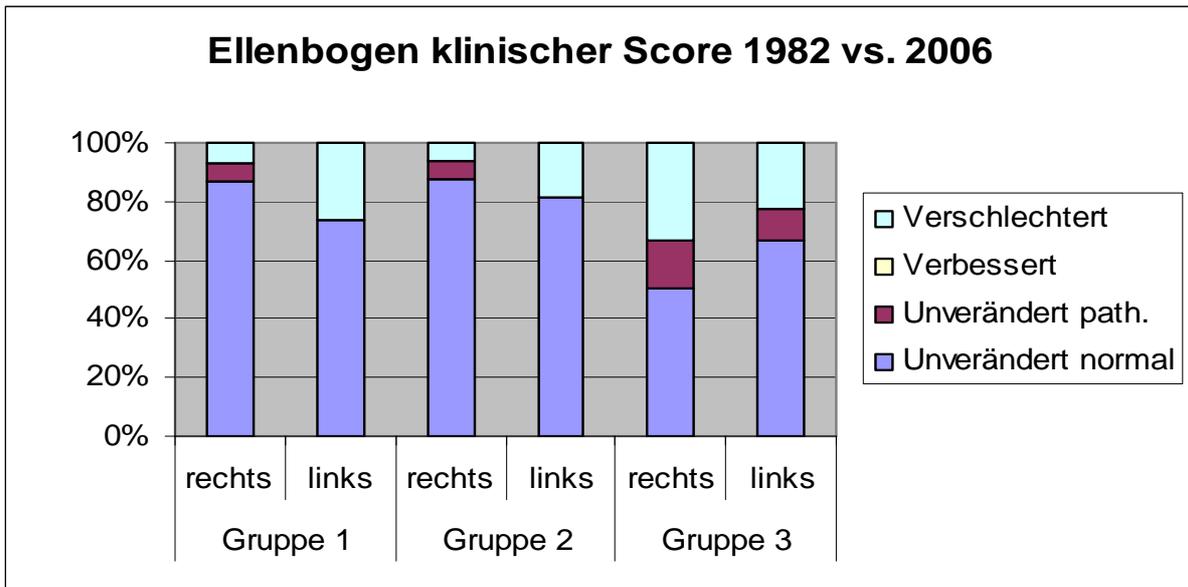


Abbildung 44: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke in den Gruppen 1,2 und 3 1982 versus 2006

4.4 Konzentratverbrauch

4.4.1 Gesamter Konzentratverbrauch über die Behandlungsjahre

In Abbildung 45 (Gruppe 1), 46 (Gruppe 2) und 47 (Gruppe 3) ist der gesamte Konzentratverbrauch (Lagerausgang), der für die Blutungsbehandlung und die Dauerbehandlung benötigt wurde pro Kilogramm Körpergewicht pro Gruppe über die 28 Jahre pro Jahr graphisch dargestellt.

In Gruppe 1 kann in den Anfangsjahren um 1978, im Gegensatz zu Gruppe 2 und 3, ein erhöhter Bedarf (6000 E/kg KG) an Faktorkonzentrat verzeichnet werden. Dieser Bedarf, der durch die individualisierte Anpassung der Therapie anhand der Bedürfnisse des Patienten erfolgt, sinkt in den Folgejahren leicht, unterliegt im Weiteren Schwankungen und liegt im Jahre 2006 1000 E/kg KG niedriger als zu Beginn der Studie.

In Gruppe 2 liegt der Verbrauch 1978 mit 4500 E/kg KG etwas niedriger und verhält sich in den Folgejahren relativ stabil und sinkt leicht ab bis zum Jahr 2006.

In Gruppe 3 wird zu Beginn der Studie am wenigsten Konzentrat verbraucht (circa 3000 E/kg KG). Im Laufe der Jahre kommt es jedoch zu einem deutlichen Anstieg des Faktorverbrauchs, der bis auf circa 5000 E/kg KG ansteigt.

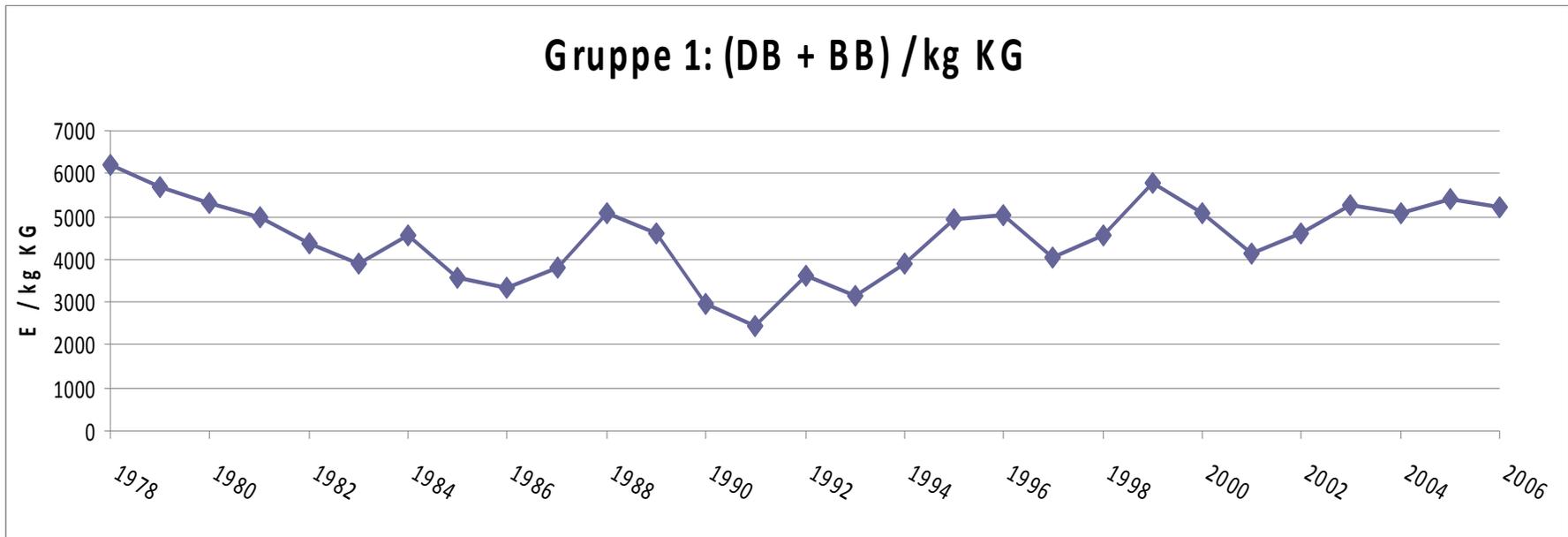


Abbildung 45: Darstellung des gesamten Konzentratverbrauchs (DB= Dauerbehandlung und BB= Blutungsbehandlung) pro Kilogramm Körpergewicht von 1978 bis 2006 der Patienten aus Gruppe 1

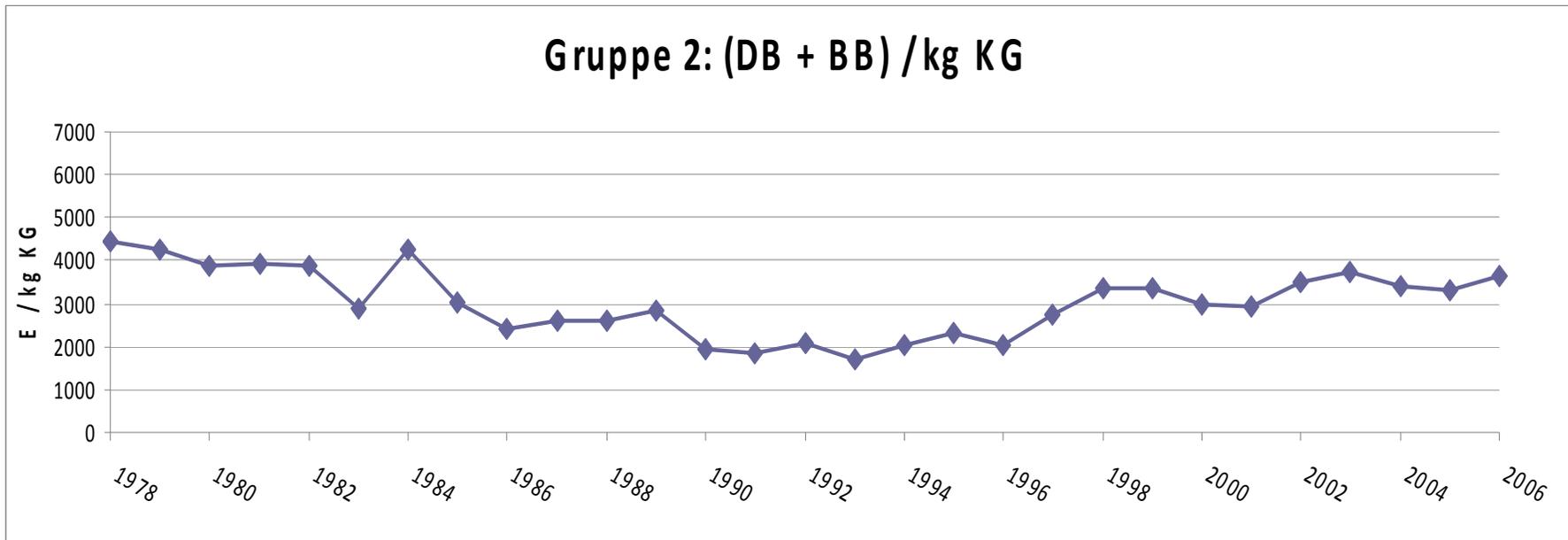


Abbildung 46: Darstellung des gesamten Konzentratverbrauchs (DB= Dauerbehandlung und BB= Blutungsbehandlung) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 der Patienten aus Gruppe 2

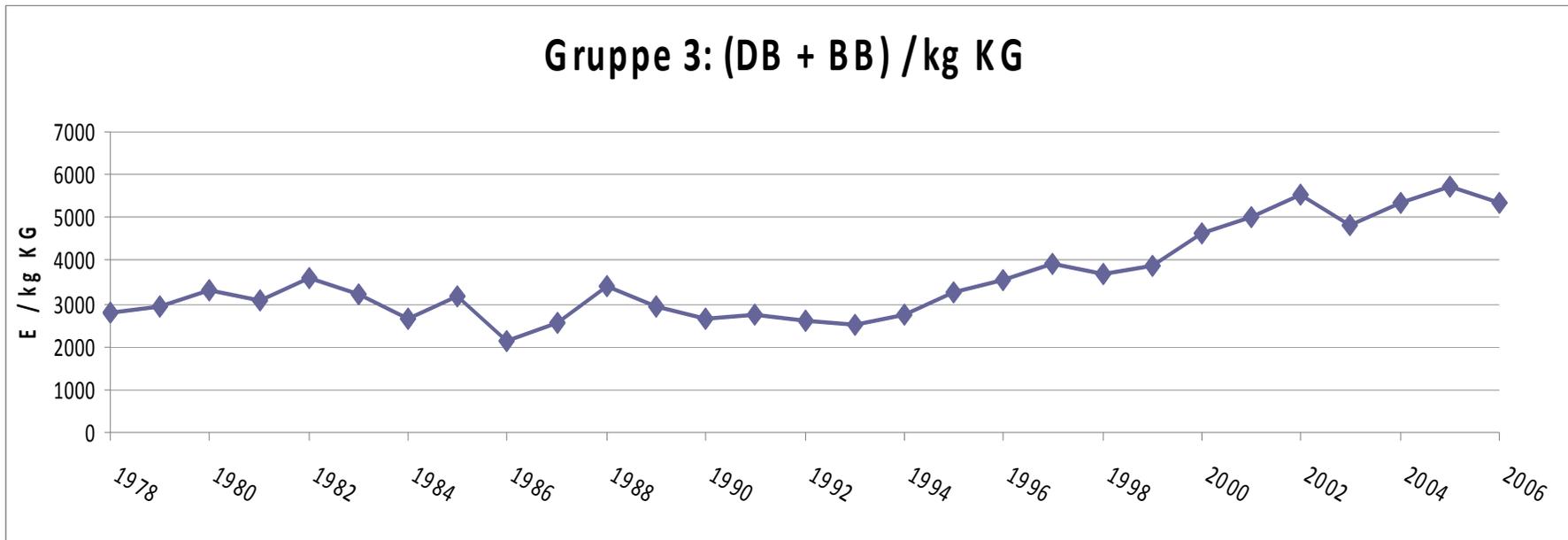


Abbildung 47: Darstellung des gesamten Konzentratverbrauchs (DB= Dauerbehandlung und BB= Blutungsbehandlung) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 der Patienten aus Gruppe 3

4.4.2 Konzentratverbrauch differenziert in Dauer- und Blutungsbehandlung pro kg Körpergewicht

In Abbildung 48, 49 und 50 ist der Konzentratverbrauch pro kg Körpergewicht differenziert in Blutungsbehandlung und Dauerbehandlung abgebildet.

In Gruppe 1 ist der Bedarf an Dauerbehandlung in den Anfangsjahren der Studie relativ hoch, sinkt jedoch bis zum Jahr 1991 kontinuierlich ab. Im Weiteren kommt es zu einem erneuten Anstieg des Konzentratverbrauchs bis zum Ende der Studie.

Die Blutungsbehandlung bleibt im Gegensatz hierzu mit Schwankungen relativ konstant zwischen 1000 und 2000 E/kg Körpergewicht.

In Gruppe 2 zeigt sich eine ähnliche Entwicklung wie in Gruppe 1. Hier liegt der Konzentratverbrauch der Dauerbehandlung in den Anfangsjahren jedoch deutlich niedriger (3500 E/kg KG im Gegensatz zu 5000 E/kg Körpergewicht). Der Konzentratverbrauch an Blutungsbehandlung ist mit dem von Gruppe 1 vergleichbar.

In Gruppe 3 ist der Konzentratverbrauch an Dauerbehandlung zu Beginn der Studie auf einem niedrigen Niveau mit circa 2000 E/kg Körpergewicht, steigt jedoch ab 1992 kontinuierlich mit etwas Schwankungen leicht an. Der Verbrauch für die Blutungsbehandlung steigt hier im Laufe der Jahre leicht an, bleibt jedoch ebenfalls niedrig.

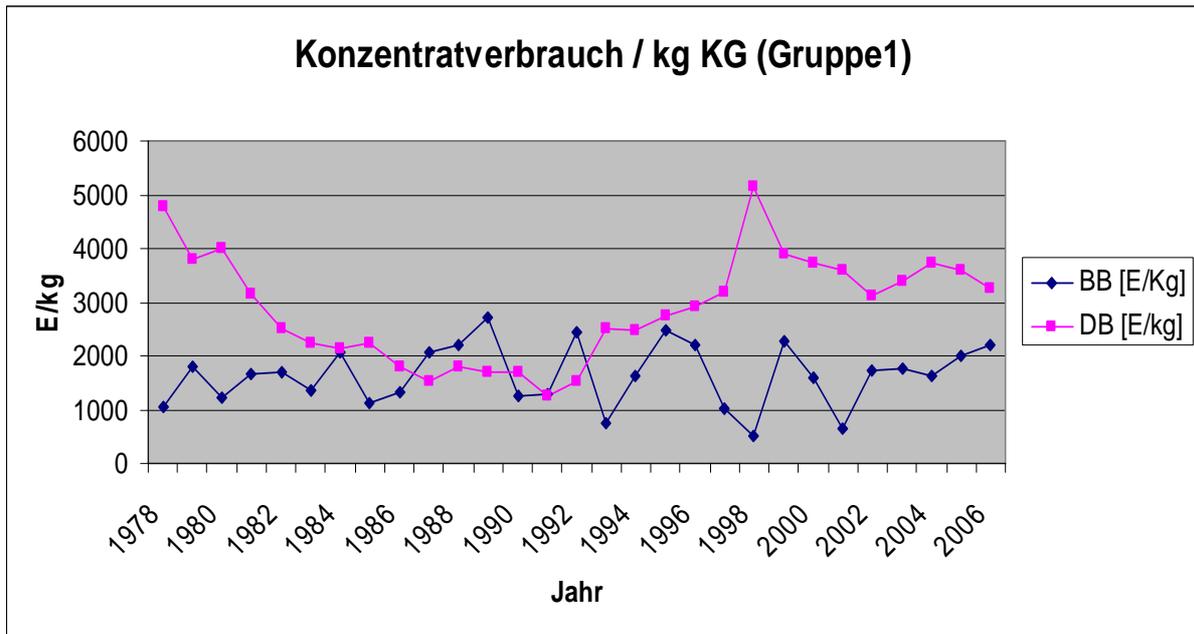


Abbildung 48: Entwicklung des Konzentratverbrauch differenziert in Dauerbehandlung (DB) und Blutungsbehandlung (BB) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 für Gruppe 1

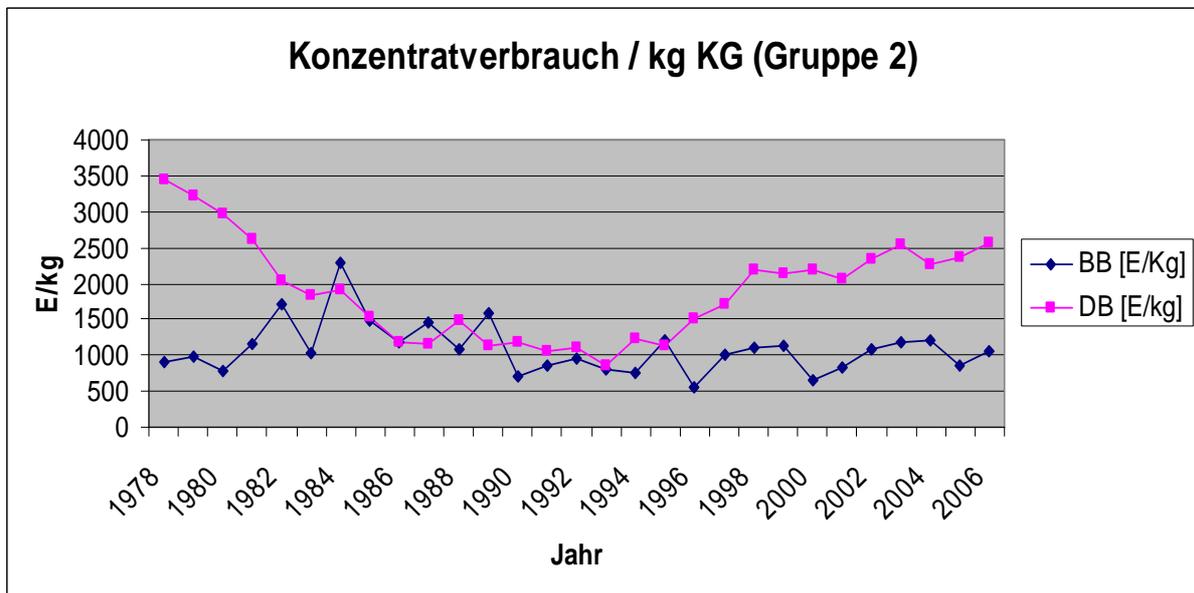


Abbildung 49: Entwicklung des Konzentratverbrauchs differenziert in Dauerbehandlung (DB) und Blutungsbehandlung (BB) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 für Gruppe 2

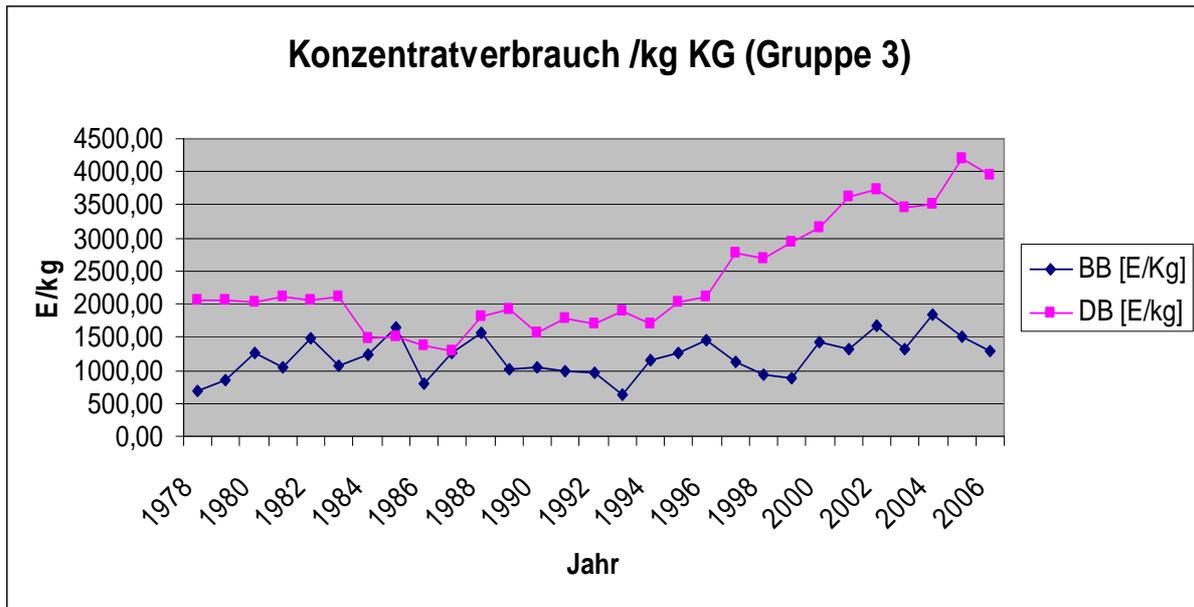


Abbildung 50: Entwicklung des Konzentratverbrauchs differenziert in Dauerbehandlung (DB) und Blutungsbehandlung (BB) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 für Gruppe 3

4.5 Protokolldisziplin über 28 Jahre

Der nächste Abschnitt beschäftigt sich mit der Frage der Protokolldisziplin der Patienten über einen Zeitraum von 28 Jahren.

In Tabelle 14 (siehe Anhang) ist der Faktor VIII Verbrauch über den gesamten Untersuchungszeitraum pro Patient tabellarisch dargestellt. Er wird hier unterteilt in Summe des Lagerausgangs, Summe der Dauerbehandlung, Summe der Blutungsbehandlung und Summe der Krankenhausbehandlung. Hierbei wurden nur die Jahre mitgezählt, die dokumentiert wurden. In einer weiteren Spalte wurde ein Vergleich zwischen Summe des Gesamtlagerausgangs und der Summe von Dauerbehandlung, Blutungsbehandlung und Krankenhausbehandlung durchgeführt. (Subtraktion von DB, BB und KB vom Lagerausgang).

Tabelle 15 (Anhang) gibt den durchschnittlichen Faktor VIII Verbrauch pro Jahr über alle Jahre ab dem ersten dokumentierten Lagerausgang (1982 oder 1983) wieder. Jahre ohne Dokumentation wurden hier nicht mitgezählt. Es wird hier wieder differenziert in Summe des Lagerausgangs, Summe der Dauerbehandlung, Summe der

Blutungsbehandlung und Summe der Krankenhausbehandlung. In einer weiteren Spalte wurde wie in Tabelle 14 (Anhang) ein Vergleich zwischen Summe des Gesamtlagerausgangs und der Summe von Dauerbehandlung, Blutungsbehandlung und Krankenhausbehandlung durchgeführt. (Subtraktion von DB, BB und KB vom Lagerausgang).

Im Folgenden wurden die durchschnittlichen Faktor VIII Gaben pro Jahr über alle Jahre ab dem ersten dokumentierten Lagerausgang (1982 oder 1983) bestimmt. In Tabelle 11 sind die Anzahl der Patienten und der arithmetische Mittelwert dargestellt. Auch hier wurden die Jahre ohne Dokumentation nicht mitgezählt.

Tabelle 11: Anzahl der Patienten und Mittelwert der internationalen Einheiten pro Jahr und Patient

Parameter		Einheit
Anzahl der Patienten	49	Patienten
Arithmetischer Mittelwert der jährlichen Verbrauchs von Faktor VIII Konzentrat pro Patient	6440	IE/Jahr/Patient

Anhand der Tabelle 14 und 15 (siehe Anhang) können Rückschlüsse auf die Protokolldisziplin der Patienten gemacht werden.

Im Durchschnitt wurden 24,1 Jahre der Lagerausgang und 23,6 Jahre die Dauerbehandlung, Blutungsbehandlung und Krankenhausbehandlung dokumentiert, was nur eine geringe zeitliche Differenz an Jahren entspricht und mit dem Beginn der ersten Dokumentationen durch die Patienten erklärt werden kann. Mit der durchschnittlichen Differenz von Lagerausgang und der Summe von Dauerbehandlung, Blutungsbehandlung und Krankenhausbehandlung kann die Protokolldisziplin jedes einzelnen Patienten über den gesamten Zeitraum betrachtet werden. Die Differenz sollte erfahrungsgemäß nicht größer als 10.000 IE pro Jahr betragen. Von den 49 Patienten weichen 10 Patienten

(Patientenidentifikationsnummer: 636, 591, 348, 86, 528, 172, 38, 686, 61, 331), also 20,4 % von dieser Schwelle ab, was insgesamt für eine gute Protokollqualität spricht.

Betrachtet man die durchschnittliche Faktor VIII Gaben pro Jahr über alle Jahre ab den ersten dokumentierten Lagerausgang d.h. vergleicht man die durchschnittliche Abweichung pro Patient über den Zeitraum mit dokumentierten Lagerausgang (Differenz Lagerausgang vs. (DB+BB+KB)), so ergibt sich ein arithmetisches Mittel von 6440 was ebenfalls unter den genannten 10.000 IE liegt (siehe Tabelle 11).

4.6 T-Tests zur Prüfung unterschiedlicher Blutungshäufigkeiten unter Berücksichtigung des Konzentratverbrauchs

Die Patienten wurden anhand ihres Dauerbehandlungsverbrauchs für jeden der drei Zeiträume und für den Gesamtzeitraum in zwei Gruppen aufgeteilt und mittels des T-Tests auf Unterschiede der Blutungshäufigkeiten geprüft. Dafür wurde das gesamte Patientenkollektiv zum einen am Median in zwei Hälften bzw. am 33 %- und 67 %-Quantil in drei Teile geteilt, deren äußere Teile zur Analyse genutzt wurden. Die Nullhypothese der Gleichheit der mittleren Blutungshäufigkeiten ($\mu_1 = \mu_2$) wurde zweiseitig mit dem T-Test für zwei unabhängige Stichproben auf dem 5 % Niveau getestet.

In Tabelle 16 und 17 (siehe Anhang) wurden die Patienten anhand der Summe des Faktor-VIII-Konzentratverbrauchs für Dauerbehandlung in einem bestimmten Zeitraum (z.B. 1978 - 1989) in zwei Gruppen (Klasse 0 \leq Median; Klasse 1 $>$ Median) klassiert (Klasse) und die Anzahl der Patienten (N), sowie das arithmetische Mittel (Mean), die Standardabweichung (StdDev), Minimum (Min) und Maximum (Max) in den beiden Gruppen bestimmt.

In Tabelle 19 und 20 (siehe Anhang) wurde die Aufteilung der Patienten anhand der gleichen Vorgaben (Summe der Dauerbehandlung) durchgeführt, mit dem Unterschied, dass nur die Patienten aus den äußeren Tertialen zur Analyse herangezogen wurden.

Im Weiteren wurde in Tabelle 18 (für die Mediane) und Tabelle 21 (für die äußeren Tertiale) der Frage nachgegangen, ob die Mittelwerte beider Gruppen im Bezug auf die Variable Anzahl der Blutungen unterschiedlich sind. Dies wurde mit Hilfe des p-Wertes (Signifikanzniveau) und des T-Wertes (t-value) ermittelt.

In Abbildung 51 ist noch einmal die Differenzierung der Blutungsarten zur Veranschaulichung dargestellt.

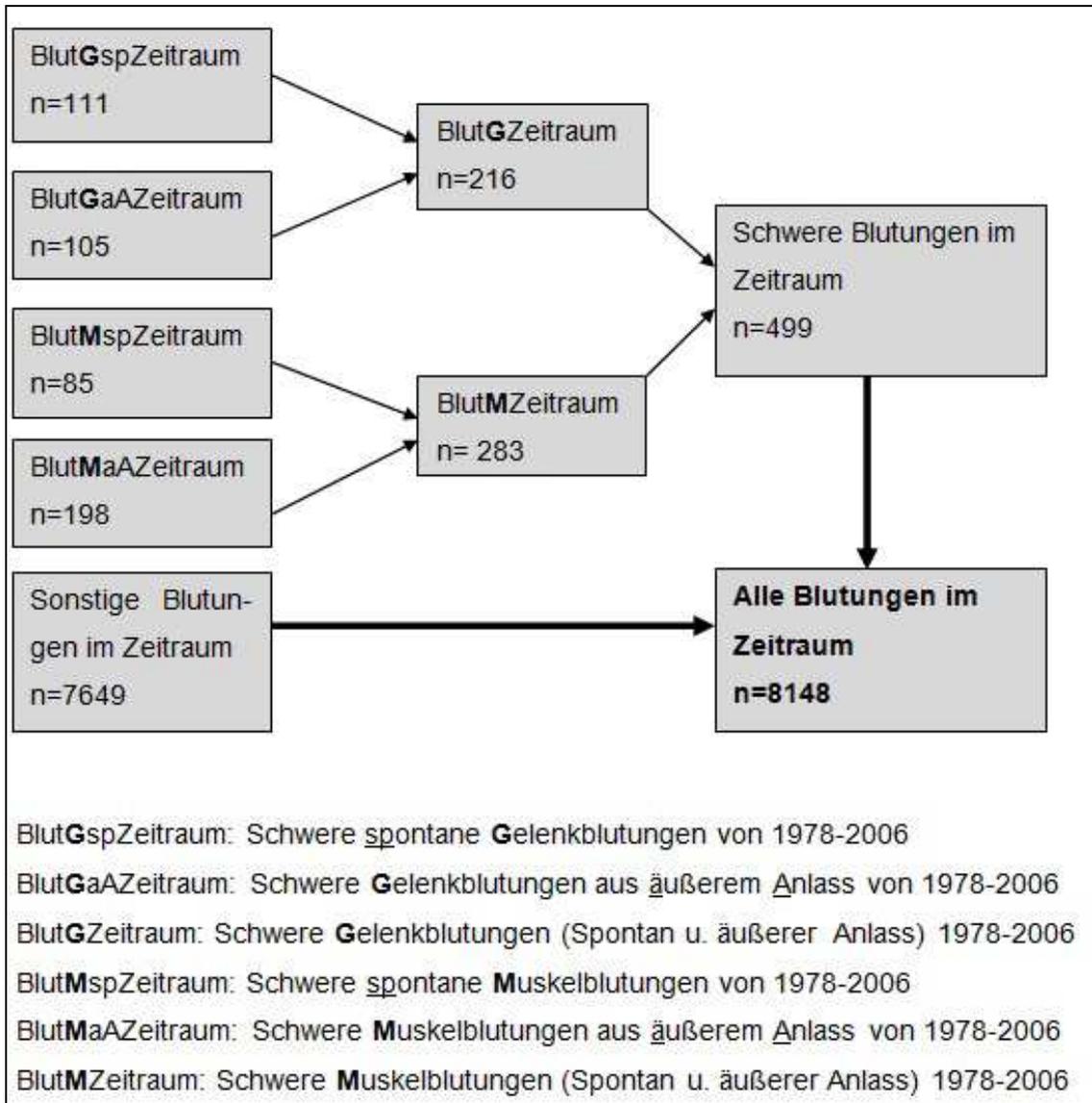


Abbildung 51: Differenzierung der Blutungsarten (Gesamtzeitraum 1978-2006)

Betrachtet man den Zeitraum 1978-1988 (siehe Tabelle 18 im Anhang), so kann man bei den Variablen BlutGaA (p-Wert=0,0356), BlutG (p-Wert=0,0257) und SchwereBl (p-Wert=0,041) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden Dauerbehandlungsgruppen feststellen (p-Wert < 0,005: Zeichen für Signifikanz).

Untersucht man das korrespondierende arithmetische Mittel (siehe Tabelle 16 im Anhang) zur Anzahl der schweren Gelenkblutungen aus äußeren Anlass (BlutGaA), so ergeben sich für Klasse 0 (\leq Median) durchschnittlich 0,84 Blutungen, für Klasse 1 ($>$ Median) 1,79 Blutungen, bei den schweren Gelenkblutungen (spontaner + äußerer Anlass, Abk.: BlutG) ergeben sich für Klasse 0 (\leq Median) 1,76 und für Klasse 1

(>Median) 3,87 Blutungen. Bei den schweren Blutungen (Muskel und Gelenkblutungen, Abk.: SchwereBl) kann man ebenfalls eine gleiche Tendenz feststellen. In Klasse 0 entstehen hier durchschnittlich 4,04 in Klasse 1 6,91 Blutungen.

Hieraus ergibt sich für alle betrachteten Blutungsarten in dem Zeitraum 1978-1988, dass Blutungen bei den Patienten aus Klasse 0 (\leq Median) weniger häufig aufgetreten sind als in Klasse 1 ($>$ Median).

In einer Gesamtbetrachtung des Zeitraums 1978-2006 können für die spontanen Gelenkblutungen (Abk.: BlutGsp, p-Wert=0,0478) ebenfalls P-Werte von $< 0,05$ registriert werden. Für alle Gelenkblutungen (Abk.: BlutG, p-Wert= 0,0557) trifft dies nur fast zu (siehe Tabelle 18 im Anhang). Die durchschnittliche Anzahl an spontanen schweren Gelenkblutungen (Abk.: BlutGsp) in diesem Zeitraum liegt in Klasse 0 bei 1,44, in Klasse 1 bei 3,58. Die durchschnittliche Anzahl bei den Gelenkblutungen gesamt (Abk.: BlutG) liegt hier in Klasse 0 bei 3,8 und in Klasse 1 bei 6,33 (siehe Tabelle 17 im Anhang). Auch hier gibt es in beiden Fällen weniger Blutungen in Klasse 0 als in Klasse 1.

Insgesamt zeigen die Ausführungen über den Zeitraum 1978-1988 und dem Gesamtzeitraum, dass ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen in der durchschnittlichen Anzahl der Blutungen besteht, wobei es in Klasse 0, in der weniger Dauerbehandlung durchgeführt wurde, weniger Blutungen auftraten, als in Klasse 1, in der mehr substituiert wurde.

Bei Untersuchung des Gesamtzeitraums mit Betrachtung der Patienten der äusseren Tertiale (siehe Tabelle 21 im Anhang) kann man bei den Variablen BlutGsp1978_2006 (p-Wert. 0,0462) und BlutG1978_2006 (p-Wert= 0,0203) jeweils einen statistisch signifikanten Unterschied in den beiden DB-Gruppen feststellen. Bei den schweren spontanen Gelenkblutungen (BlutGsp) beträgt die durchschnittliche Anzahl der Blutungen für das 1. Tertial (siehe Tabelle 20 im Anhang) hier 1,05, für das 3. Tertial 4. Bei Betrachtung der gesamten Gelenkblutungen (BlutG_1978-2006) beträgt die durchschnittliche Anzahl der Blutungen im 1. Tertial 2,76, im 3. Tertial 6,70. Bei durchschnittlich mehr Blutungen wird im 3. Tertial mehr Dauerbehandlung durchgeführt.

4.7 Bestimmung der Anzahl der Blutungen pro Jahr und Patient

Im Weiteren soll die Anzahl der Blutungen pro Jahr und pro Patient bestimmt werden. In Tabelle 12 ist die Anzahl der Blutungen der 49 Patienten in den Zeitintervallen 1978 bis 1988, 1989 bis 1998 und 1999 bis 2006 dokumentiert. Hierbei wurde differenziert in Gelenkblutungen, schwere Blutungen und sonstige Blutungen. In der Spalte Blutungen Total wurde die Summe der Gelenkblutungen, der schweren Blutungen und sonstigen Blutungen über den Gesamtzeitraum noch einmal zusammengefasst. Es wurde zunächst die Summe der Blutungen pro Zeitintervall und die Anzahl der Jahre in den einzelnen Zeitintervallen ermittelt. In der Tabelle 22 im Anhang ist die detaillierte Blutungsverteilung in den einzelnen Gruppen noch einmal dargestellt. Der Zeitraum zwischen 1978 bis 1988 beträgt 11 Jahre. 1989 bis 1998 sind 10 Jahre inbegriffen. 1999 bis 2006 wurden 8 Jahre berücksichtigt. Es wurde der Quotient aus der Summe der Blutungen pro Zeitintervall und der Anzahl der Jahre, die im jeweiligen Zeitintervall betrachtet wurden gebildet. Im Weiteren wurde das Ergebnis dann mit der Gesamtzahl der Patienten (n=49) dividiert (detaillierte Berechnung, siehe Tabelle 23 im Anhang).

Tabelle 12: Anzahl der Blutungen pro Jahr und pro Patient und Anzahl der Blutungen

	Blutungen 1978-88	Blutungen 1989-1998	Blutungen 1999-2006	Blutungen Total 1978-2006
Gelenk- blutungen	123 0,23 Blutungen /Jahr/ Patient	57 0,12 Blutungen / Jahr/ Patient	36 0,09 Blutungen /Jahr / Patient	216 0,15Blutungen /Jahr/ Patient
Schwere Blutungen	128 0,24 Blutungen /Jahr/ Patient	100 0,2 Blutungen /Jahr/ Patient	55 0,14 Blutungen /Jahr/ Patient	283 0,2 Blutungen /Jahr/ Patient
Sonstige Blutungen	4195 7,78 Blutungen /Jahr/ Patient	2288 4,67 Blutungen /Jahr/ Patient	1166 2,97 Blutungen /Jahr/ Patient	7649 5,38 Blutungen /Jahr/ Patient
Blutungen Total	4446 8,2 5 Blutungen /Jahr/ Patient	2445 5,01 Blutungen /Jahr/ Patient	1257 3,2 Blutungen /Jahr/ Patient	8148 5,73 Blutungen /Jahr/ Patient

Betrachtet man die Anzahl der schweren Gelenkblutungen, schweren Blutungen ohne Gelenkbeteiligung und sonstigen Blutungen ist ein Rückgang der Blutungen in allen drei untersuchten Klassierungen zu beobachten. Auch bei der Anzahl der Blutungen pro Jahr und Patient sinkt die Anzahl der Blutungen in allen drei Teilbereichen vom Zeitintervall 1978-1988 bis 1998-2006 ab.

4.8 Bestimmung des durchschnittlichen Anstiegs des radiologischen Pettersson Scores bei einer Gelenkblutung

Für die Bestimmung des durchschnittlichen Anstiegs des radiologischen Pettersson Scores beim Auftreten einer Blutung in den hier untersuchten Gelenken (Kniegelenk, oberes Sprunggelenk, Ellenbogengelenk), wurde zunächst der Anstieg der Scores der oben genannten Gelenke vom Jahr 1978 bis zum Jahr 2006 ermittelt (siehe Tabelle 25 im Anhang). Patienten mit unvollständigen Daten (unvollständige Angaben über die Entwicklung des Scores) wurden hierbei nicht berücksichtigt, um das Ergebnis nicht zu verfälschen. Es wurden aus Gruppe 1 zehn Patienten, aus Gruppe 2 acht Patienten und aus Gruppe 3 elf Patienten berücksichtigt. Des Weiteren wurde die Summe der Gelenkblutungen von 1978 bis 2006 ermittelt (Tabelle 24 im Anhang). Der Verhältniswert aus Anstieg des Pettersson-Score und die Anzahl der Gelenkblutungen wurden mit der nachfolgenden Formel bestimmt:

$$\frac{\Delta_{1978}^{2006} \text{ Petterson Score}}{\sum_{1978}^{2006} \text{ Blutungen}} = \text{ØAnstieg des PS bei einer Blutung}$$

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die jeweiligen Gelenke sowie die Summe aus allen sechs Gelenken dargestellt.

Tabelle 13: Berechnung des durchschnittlichen Anstiegs des Pettersson-Scores (PS) je Gelenkblutung

Gelenk	Rechnung	Ergebnis
Knie	133 / 52	Bei einer Blutung im Kniegelenk steigt der PS im Durchschnitt um 2,55 Punkte an
Oberes Sprunggelenk	219 / 58	Bei einer Blutung im oberen Sprunggelenk steigt der PS im Durchschnitt um 3,77 Punkte an
Ellenbogen	90 / 26	Bei einer Blutung im Ellenbogengelenk steigt der PS im Durchschnitt um 3,46 Punkte an
Summe	442 / 136	Eine Blutung führt zu einem durchschnittlichen PS-Anstieg um 3,25 Punkte bei 6 Gelenken

Bei Betrachtung aller sechs Gelenke führte eine Gelenkblutung zu einem durchschnittlichen Pettersson Score-Anstieg von 3,25 Punkten. Beim Kniegelenk zeigt sich bei einer Blutung ein Anstieg des radiologischen Scores um 2,55 Punkte, beim oberen Sprunggelenk um 3,77, sowie beim Ellenbogengelenk um 3,46 Punkte.

5 Diskussion

In den siebziger Jahren wurde in Bonn ein individualisiertes Therapiekonzept entwickelt, das eine Dauertherapie für Kinder mit schwerer Hämophilie vorsah, die das Ziel hatte, Gelenkschäden und daraus folgende Behinderungen zu verhindern. 1992 veröffentlichte Brackmann et al. erste Ergebnisse des klinischen Verlaufs bei 90 Patienten, die mit diesem Therapiekonzept behandelt worden waren. Hierbei wurden drei Altersgruppen gebildet, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Therapie begannen. In den weiteren Jahren wurde dieses Therapiekonzept fortgesetzt. In dieser Arbeit soll die Entwicklung insbesondere des Gelenkstatus von 1978 bis 2006 zusammengefasst werden. Der von Brackmann et al. untersuchte Zeitraum entspricht (1978-1989) ungefähr dem ersten Tertial des Untersuchungszeitraums (1978-1989).

5.1 Kritische Betrachtung der eigenen Untersuchung

Da im Hämophiliezentrum Bonn keine ausschließliche Blutungsbehandlung durchgeführt wurde können die Untersuchungsergebnisse, die in dieser Studie mit individualisiertem Therapiekonzept gesammelt wurden, nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen werden. Vergleichbare Daten über einen ähnlich langen Zeitraum konnten weder in anderen Zentren, noch in der einschlägigen Literatur gefunden werden.

Eine vergleichende Studie, in der die Untersuchungsergebnisse von 32 Jungen, bei denen eine prophylaktische Behandlung durchgeführt wurde mit den Ergebnissen von 33 Jungen mit intensiver Bedarfsbehandlung gegenüber gestellt wurden, wurde 2007 von Manco-Johnson et al. veröffentlicht. Hier wurden ebenfalls die radiologischen Befunde von Kniegelenken, oberen Sprunggelenken und Ellenbogengelenken untersucht. Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie wurden die Gelenke jedoch sowohl mittels Röntgenstrahlung, als auch mittels MRT untersucht. Die Studie umfasste einen Zeitraum von 9 Jahren, wobei die Kinder bei Beginn der Studie weniger als 30 Monate alt waren. Nach Vollendung des 6. Lebensjahres wiesen 93 % der Patienten mit Prophylaxe und 55 % der Patienten mit Bedarfsbehandlung einen normalen Gelenkbefund im MRT auf. Die Gelenkveränderungen konnten jedoch in der Röntgenuntersuchung nicht nachgewiesen werden. Zudem war die mittlere Zahl der

Gelenkblutungen bei der Gruppe der Patienten mit Bedarfsbehandlung höher als bei den Patienten mit Prophylaxe.

Die Autorin kam zu dem Schluss, dass mittels einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII-Konzentraten Gelenkblutungen/Arthropathien verhindert und Blutungen vermindert werden könnten. Aufgrund der beschriebenen Unterschiede dieser Studie – Verwendung eines MRT, Alter der Patienten, Untersuchungszeitraum – lassen sich die Ergebnisse dieser Studie nur bedingt mit den hier erhobenen Ergebnissen vergleichen, bestätigen jedoch die grundsätzliche Vorgehensweise im Bezug auf den großen Nutzen einer prophylaktischen Gabe von Faktorkonzentrat. Von Collins et al. wurde 2010 eine 13 Monate dauernde Studie veröffentlicht, in der ein Vergleich zwischen sekundärer Prophylaxe und Bedarfsbehandlung bei Patienten mit schwerer Hämophilie angestrebt wurde. Hierbei wurden 20 Patienten zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, die bis zum Start der Studie mit einer Bedarfsbehandlung therapiert worden waren, sechs Monate mit Bedarfstherapie und sieben Monate mit Prophylaxe behandelt. Es zeigte sich, dass die mittlere Anzahl der Gelenkblutungen signifikant im Rahmen der prophylaktischen Therapie absanken. Der im Mittel bestimmte Gilbertscore verbesserte sich hier ebenfalls nach der Dauertherapie. Hieraus zog Collins den Schluss, dass eine sekundäre Prophylaxe mit Faktor-VIII-Konzentrat zu einer Reduktion von Hämarthrose führt, verglichen mit der Bedarfstherapie. Diese Ergebnisse bestätigen die therapeutische Vorgehensweise eine Prophylaxe bis ins Erwachsenenalter fortzuführen. Aufgrund der oben bereits erwähnten Unterschiede im Untersuchungszeitraum und der Untersuchungsmethode (Verwendung des Gilbertscore z.B.) kann hier ebenfalls kein direkter Vergleich gezogen werden.

5.2 Analyse der Scores

5.2.1 Analyse des radiologischen Scores

5.2.1.1 Korrelationen zwischen Anfang- und Endscores

Korrelationsanalysen zwischen Anfang- und Endscores (vgl. Kapitel 4.1.6) wiesen eine signifikante statistische Beziehung (p -Wert $< 0,05$), sowie positive lineare Zusammenhänge (positiver r -Wert) zwischen dem maximalem Anfangsscores und maximalem Endscores, dem medianem Anfangsscores und medianem Endscores, sowie der summierten Anfang- und summierten Endscores auf.

Die Ergebnisse zeigen auf, dass statistisch gesehen der radiologische Endscore gegenüber dem radiologischen Anfangscore erhöht ist. Es ist somit davon auszugehen, dass es bei Patienten mit Hämophilie A im Verlauf zu einer Verschlechterung der radiologischen Befunde kommt.

5.2.1.2 Analyse der Progressionen

Betrachtet man die zeitliche Entwicklung (arithmetisches Mittel) des radiologischen Scores beidseits bei Knie-, Ellenbogen-, und oberen Sprunggelenken kann in allen drei Gruppen eine Verschlechterung des Scores beobachtet werden (vgl. Kapitel 4.1.1 bis 4.1.5 und 4.1.9). Ebenfalls kommt es in allen drei Gruppen zu der ausgeprägtesten Verschlechterung am oberen Sprunggelenk. Am wenigsten ist das Ellenbogengelenk betroffen.

Es zeigte sich, dass ältere Patienten bei Eintritt in die Therapie im Mittel einen höheren Score aufwiesen, als Patienten, die bei Beginn der Studie jünger waren.

In Kapitel 4.1.9 ist die prozentuale Entwicklung des Anteils der Patienten mit Score von 0 oder 1 dargestellt. Hier zeigt sich gleichgerichtet zum Anstieg des radiologischen Scores ein Absinken des Anteils dieser Patienten. Zusätzlich lässt sich hier ebenfalls ablesen, dass die Scores am oberen Sprunggelenk am schnellsten ansteigen, worauf das Kniegelenk und zuletzt das Ellenbogengelenk folgt. Beim Kniegelenk und Ellenbogengelenk zeigt sich zudem dass bei den Patienten die früher im Leben in das prophylaktische Therapiekonzept einbezogen wurden (Gr.1 und Gr.2) eine längere Zeit ein höherer Anteil an Patienten mit Score von 0 oder 1 vorhanden waren.

Des Weiteren konnte eine statistische Signifikanz und ein linearer positiver Zusammenhang zwischen dem Beginn der Therapie mit Faktor-VIII-Konzentrat und dem Endscore (Progressionen **P10**, **P20** und **P30**) festgestellt werden (vgl. Kapitel 4.1.7). Hieraus kann man schlussfolgern, dass je älter ein Patient bei Beginn der Therapie ist, desto höher ist auch der Endscore. Man könnte weiterhin schlussfolgern, dass ein direkter Zusammenhang zwischen dem Anfangscore und der Progression (**P1**, **P2**, **P3**) besteht. Hier zeigten die Korrelationsberechnungen jedoch keinen statistischen Zusammenhang auf (vgl. Kapitel 4.1.7).

Analysiert man die Korrelationen zwischen den maximalen radiologischen Anfangscores der Gelenke mit maximalem Endscore und der Progression **P5**, könnte man dies so interpretieren, dass je höher der maximale Anfangscore aus den Gelenken

mit maximalen Endscore ist, desto niedriger ist die Progression P5 (vgl. Kapitel 4.1.8). Da jedoch das Bezugssystem des Pettersson Scores von unten und oben begrenzt ist [0 bis 13] und dadurch der Effekt auftritt, dass bei einem hohen Anfangscore der positive Bereich kleiner und der negative Bereich größer wird, könnte jedoch auch ein systematischer Fehler vorliegen. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle von einer Schlussfolgerung aus diesen Zusammenhängen abgesehen.

Analysiert man bei den drei untersuchten Gelenken in den drei Altersgruppen die radiologischen Scores auf einen möglichen Unterschied zwischen rechten und linken Gelenk im Bezug auf einen vermehrten Verschleiß, so können hier keine parallelen Entwicklungen beobachtet werden. In Gruppe 1 verhalten sich bei allen drei Gelenken rechtes und linkes Gelenk nahezu gleich. Beim Kniegelenk kann man beobachten, dass in Gruppe 2 und 3 der Score des linken Beines etwas schlechter ausfällt als rechts. Beim oberen Sprunggelenk ist der radiologische Score in beiden Gruppen rechts schlechter. Beim Ellenbogengelenk ist der Befund in Gruppe 2 rechts, in Gruppe 3 links stärker ausgeprägt. Ein interessanter Aspekt wäre es zu untersuchen, ob eine Beziehung zwischen der Händigkeit bzw. dem dominanten Bein und dem in einem vermehrten Maß verschlechterten Gelenk besteht. Da jedoch diese Information nicht zur Verfügung steht, kann an dieser Stelle hierüber keine Aussage getroffen werden.

Fazit beim radiologischen Score:

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass eine Dauertherapie i. d. R. bestenfalls zu einer Stagnation, jedoch nicht zu einer Verbesserung des radiologischen Scores führt. Aus der Progression des radiologischen Scores und dem Zusammenhang zwischen Anfangs- und Endscore kann man ableiten, dass ein früher Therapiebeginn zielführend ist.

Diese These werden durch die Ergebnisse von Fischer et al. 2002 gestützt. Die Ergebnisse ihrer Langzeitstudie ergeben, dass ein verzögerter Start einer prophylaktischen Behandlung ein negatives Outcome für Klinik und radiologischen Score bewirken kann. Ihrer Auffassung nach sollte eine Dauertherapie vor der dritten Gelenkblutung initiiert werden, um einen Gelenkschaden zu vermeiden. Patienten, die eine Prophylaxebehandlung kurz nach der ersten Gelenkblutung beginnen würden, hätten als Erwachsene ein geringeres Risiko zur Entwicklung einer ausgeprägten Arthropathie. Ihrer Ansicht nach spielt das Alter bei Beginn der prophylaktischen Therapie keine

übergeordnete Rolle bei der Entwicklung des Gelenkschadens. In den Niederlanden wird ein früher Start der Dauertherapie nach ersten Gelenkblutungen favorisiert. Hierbei ist zu erwähnen, dass der mittlere Beginn erster Gelenkblutungen im Alter von 2 Jahren liegt, was in Bezug auf die vorliegende Studie als junges Alter gelten kann und somit die hier vorliegenden Ergebnisse unterstützt.

5.2.2 Analyse des klinischen Scores

5.2.2.1 Korrelationen zwischen Anfang und Endscore

Bei Betrachtung der Korrelationen zwischen den klinischen Anfang- und Endscores (Maximaler Anfang- und Endscore, medianer Anfang- und Endscore, Anfang- und Endsumme) zeigen sich parallele Ergebnisse zum radiologischen Score (vgl. Kapitel 4.2.6). Auch hier bestehen statistische Signifikanzen und es liegt in allen drei Patientengruppen ein positiver linearer Zusammenhang vor.

Die Ergebnisse zeigen auf, dass statistisch gesehen der klinische Endscore gegenüber dem klinischen Anfangscore erhöht ist. Es ist somit davon auszugehen, dass es bei Patienten mit Hämophilie A im Verlauf zu einer Verschlechterung der klinischen Befunde kommt.

Aus diesem Zusammenhang kann man ableiten, dass ein früher Therapiebeginn zur Verbesserung des klinischen Scores zielführend ist. Dies bestätigt auch die oben beschriebene Studie von Fischer et al. 2002.

5.2.2.2 Analyse der Progressionen

Bei Betrachtung der statistischen Beziehungen zwischen Beginn der Therapie mit Faktor-VIII-Konzentrat und den Progressionen des klinischen Scores besteht eine statistische Signifikanz und ein positiver linearer Zusammenhang zwischen dem Anfangsalter und den Progressionen **P2** (E2-A2), **P10** (= E1), **P20** (= E2) und **P30** (= E3) (vgl. Kapitel 4.2.7).

Für den Anfangsscore in Bezug zu der Progression P2, deutet dieser positive lineare Zusammenhang darauf hin, dass je jünger die Patienten bei Eintritt in Studie waren, desto geringer die mittlere Progression des klinischen Scores, bzw. dass je älter die Patienten waren, desto größer die mittlere Progression.

Dies wird auch bei der Betrachtung der zeitlichen Verläufe (arithmetische Mittelwerte) der Einzelgelenke deutlich (vgl. Kap. 4.2.1 bis 4.2.5). Des Weiteren fällt bei der Be-

trachtung der Einzelgelenke auf, dass hier deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gelenken bestehen.

So zeigt der zeitliche Verlauf (arithmetische Mittelwerte) des klinischen Scores der Kniegelenke, dass es in allen drei Gruppen zu einer Verbesserung des klinischen Befundes gekommen ist. Die nachhaltigste Verbesserung des Scores weist dabei Gruppe 1 auf. Hier liegt der Score am Ende der Untersuchung nahe null. Betrachtet man die Differenz zwischen Anfang- und Endscore, so zeigen die Patienten aus Gruppe 3 die größte Verbesserung. Die Verbesserung des Scores könnte darauf zurückzuführen sein, dass es im Rahmen der von Brackmann initiierten intensiven Physiotherapie und des Selbsttraining des Quadricepsmuskels in Kombination mit der Dauerbehandlung zu einer muskulären Stabilisierung kommt, die zu einer Verbesserung der Klinik führt, wie von Brackmann et al. 1992 bereits in seiner 12-Jahres Studie vermutet wurde. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass eine individualisierte Kombinationstherapie unabhängig vom Alter der Patienten zu einer Verbesserung der Klinik führt und somit eine zielführende Maßnahme darstellt.

Beim oberen Sprunggelenk kann man parallel zu der Entwicklung beim radiologischen Score eine Verschlechterung des klinischen Scores in allen drei Gruppen feststellen. Auch hier ist zu beobachten, dass je älter die Patienten bei Einstieg in die Therapie waren, desto höher war ihr Anfang- und Endscore. Da beim oberen Sprunggelenk keine Muskelführung vorliegt, kann hier mit Training leider kein stabilisierender Effekt erreicht werden, sodass der Zustand des Gelenks außer durch die Dauerbehandlung schwer beeinflussbar ist und hier die Behandlung weniger effektiv ist.

Betrachtet man die Ellenbogengelenke aller drei Gruppen, so fällt auf, dass sie insgesamt weniger von Beeinträchtigungen betroffen sind, als die beiden anderen Gelenke. Dies könnte auf die geringere Dauerbelastung der Gelenke zurückzuführen sein. Dies ist sehr vorteilhaft, da das Gelenk schwer durch ein Muskeltraining beeinflussbar ist.

Parallel zum radiologischen Score bestehen zwischen dem klinischen Anfangsalter (FirstK_Alter) und dem Endscore (Progressionen 10, P20 und P30) ähnliche, jedoch etwas deutlichere Korrelationen (vgl. Kapitel 4.2.7). Hieraus ergibt sich derselbe Folgeschluss wie beim radiologischen Score, dass je älter die Patienten bei Eintritt in die Studie sind, desto höher ist der Endscore.

Analysiert man die Korrelationen zwischen den maximalen klinischen Anfangsscore (A1) und Progression P4 so zeigt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation. (vgl. Kapitel 4.2.7) Ähnliche statistische Zusammenhänge bestehen auch zwischen den maximalen Anfangsscores der Gelenke mit maximalem Endscore (P5K_Anfang_max) und der Progression P5 (vgl. Kapitel 4.2.8).

Die beschriebenen Zusammenhänge könnte man so deuten, dass je größer der maximale Anfangsscore, desto kleiner die Progression P4 bzw. je höher der maximale Anfangsscore aus den Gelenken mit maximalen Endscore ist, desto niedriger ist die Progression P5. Da jedoch das Bezugssystem des Pettersson Scores unten und insbesondere oben begrenzt ist [0 bis 12], tritt hierdurch der Effekt auf, dass mit steigenden Anfangsscores die Möglichkeit einer Progression zunehmend begrenzt sind. Somit könnte hier auch ein systematischer Fehler vorliegen. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle von einer Schlussfolgerung aus diesen Zusammenhängen abgesehen.

Untersucht man die klinischen Scores bei den drei untersuchten Gelenken in den drei Altersgruppen auf einen möglichen Unterschied zwischen rechten und linken Gelenk, so zeigen sich wie beim radiologischen Score keine parallelen Entwicklungen.

Bei den Kniegelenken ist das linke Gelenk in Gruppe 1 etwas stärker beeinträchtigt als rechts. Betrachtet man Gruppe 2 und 3 so zeigt sich hier eine gleichgerichtete Entwicklung wie in Gruppe 1, wobei 2006 bei beiden Gelenken wieder Scores auf gleichem Niveau vorliegen. Hier könnte es einen Zusammenhang zwischen der Tendenz, dass das rechte Bein eine bessere Klinik aufweist und der Dominanz eines Beines geben. Leider kann hier jedoch keine Aussage über einen möglichen Zusammenhang getroffen werden, da die Information, welches Bein eher dominant ist nicht Bestandteil dieser Studie war.

Beim oberen Sprunggelenk zeigt sich eine starke Diversität zwischen der Altersgruppe und dem vorwiegend beeinträchtigten Gelenk. In Gruppe 1 und 3 ist die Klinik des rechten Gelenks etwas stärker beeinträchtigt, in Gruppe 2 mehr das linke Gelenk.

Betrachtet man die Ellenbogengelenke, so zeigt sich, dass der Anstieg des klinischen Scores in Gruppe 1 und 2 am rechten Gelenk stärker ausgeprägt ist, als am linken. Hier könnte eine Beziehung zur Händigkeit der Patienten bestehen, zu der jedoch keine Informationen vorliegen.

Fazit beim klinischen Score:

Wie die Ergebnisse aufzeigen ist ein früher Beginn der prophylaktischen Therapie sinnvoll um ein gutes klinisches Outcome zu erreichen.

Die Ergebnisse zeigen des Weiteren, dass insbesondere für das Kniegelenk, welches sich durch eine gute Trainierbarkeit der Muskelführung auszeichnet, die durchgeführte Kombinationstherapie zielführend ist.

Astermark et al. 1999 plädiert ebenfalls für einen frühen Beginn der primären Prophylaxe in den ersten Lebensjahren. Das Therapieregime sollte jedoch an das individuelle Blutungsmuster angepasst sein. So könnte die Behandlung optimiert werden, wobei klinisches Outcome und Kosten zueinander in Balance stehen sollten. In der von Astermark durchgeführten Untersuchung waren 121 Patienten mit schwerer Hämophilie eingeschlossen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten mit der Dauerbehandlung begannen (Gr.1: Beginn des Therapieregimes vor dem 3. Lebensjahr, Gr. 2: zwischen 3.-5. Lebensjahr, Gr. 3: zw. 6.-9. Lebensjahr) und in Subgruppen unterteilt wurden. Hatten die Patienten mit der prophylaktischen Therapie vor dem 3. Lebensjahr begonnen, zeigten sie ein besseres klinisches Outcome als solche, die in späterem Alter mit der Therapie begannen. In der Subgruppenanalyse zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei Blutungshäufigkeit und Entwicklung der Arthropathie zwischen den Patienten, die vor dem 3. Lebensjahr mit der Dauerbehandlung begannen, zu denen die im Alter von 3-6 Jahren begannen. Nach den Untersuchungen von Astermark et al. ist das Alter bei Start der Prophylaxe ein unabhängiger Faktor für die Entwicklung der Arthropathie, wobei dies nicht für Dosis und Infusionsintervall gilt. Diese Annahme widerspricht der in unserer Studie durchgeführten Analyse der Progressionen.

Die Verlaufsanalysen der hier vorliegenden Studie zeigen jedoch, dass auch Patienten die in späterem Alter mit der individualisierten prophylaktischen Therapie beginnen ebenfalls deutlich profitieren.

Dies wird durch die Ergebnisse von der retrospektiven italienischen Multicenter-Studie von Tagliaferri et al. 2008 unterstützt. Hier wurde die Effektivität einer Sekundärprophylaxe bei 84 Patienten mit schwerer Hämophilie untersucht, die im Adoleszenten- oder Erwachsenenalter von Bedarfsmedikation zu Dauerbehandlung umgestellt und mit einer sekundären Prophylaxe über mindestens zwei Jahre behandelt

wurden. Hierbei wurden der Verbrauch an Faktor VIII, klinischer und radiologischer Score, Lebensqualität und krankheitsassoziierte Morbidität vor und nach Beginn der sekundären Prophylaxe miteinander verglichen. Aus der Studie ging hervor, dass es bei den Patienten zu einer deutlichen Reduktion der Gesamtanzahl der Blutungen und Gelenkblutungen und der versäumten Schul- oder Arbeitstage kam. Bei den Adoleszenten kam es zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Scores, während dies für die restliche Kohorte nicht zutraf. Im Rahmen der Dauertherapie verbrauchten die Patienten signifikant mehr Faktor-VIII-Konzentrate, als bei der Bedarfstherapie, während jedoch ein höheres Maß an Lebensqualität erreicht werden konnte. Unter Beachtung dieser Ergebnisse mit signifikanter klinischer Verbesserung und Wohlbefinden in der Kohorte auf der einen Seite und auf der anderen Seite sich durch den erhöhten Faktorverbrauch bedingende höhere Kosten der Sekundären Prophylaxe, erscheint nach dieser Studie der Einsatz einer Dauerbehandlung aufgewogen gegenüber ihren Nachteilen.

In einer weiteren Studie von Khawaji und Astermark et al. 2011 wurde die statistische Beziehung zwischen körperlicher Aktivität und Gelenkfunktion bei Patienten mit schwerer Hämophilie untersucht. Hierbei waren die an der Studie teilnehmenden Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Gruppe A im Alter von drei Jahren, die Gruppe B nach dem dritten Lebensjahr mit einer prophylaktischen Therapie begannen. Mittels eines Fragebogens zur Selbsteinschätzung wurde die physische Aktivität der Patienten eingeschätzt. Die Ergebnisse der Studie zeigten eine positive signifikante Korrelation zwischen dem Maß der physischen bzw. sportlichen Aktivität und des Gelenkscores in Gruppe A. Der Einsatz einer Prophylaxe ermöglichte den Patienten die Teilnahme an sportlichen Aktivitäten aufgrund der weniger auftretenden Blutungsepisoden, vergleichbar mit gesunden Menschen aus der gleichen Altersgruppe. Patienten der Gruppe B waren deutlich weniger körperlich aktiv. Khawali et al. ziehen den Schluss, dass ein früher Start einer Langzeittherapie erfolgreich die Anzahl von Blutungen reduziert, chronische Gelenkschäden aufschiebt, bzw. vorbeugt und den Patienten ermöglicht ein normales körperlich aktives Leben im Erwachsenenalter zu führen. Im Gegensatz dazu wird bei Patienten, die mit Bedarfstherapie behandelt werden von einer substantiellen Gelenkdisfunktion ausgegangen, die die körperliche Aktivität einschränkt. Diese Konklusionen unterstützen die in dieser Studie aufgestellte These, dass ein früher Beginn einer Therapie sinnvoll ist.

Es wird bestätigt, dass die körperliche Aktivität zur Besserung der Gelenksituation beiträgt. Da die Art der Aktivität hier nicht zielgerichtet durchgeführt wurde, im Gegensatz zu dieser Studie, in der ein Training von bestimmten Muskelgruppen fokussiert wurde, kann über die Effektivität des gezielten Muskulaturaufbaus keine Aussage getroffen werden. Hier wäre die Durchführung einer vergleichenden Untersuchung einer prophylaktischen Therapie mit und ohne Physiotherapie sinnvoll.

5.2.3 Vergleich radiologischer und klinischer Score über die Behandlungsjahre

Betrachtet man die radiologischen und klinischen Scores von 1978 und 2006 und stellt diese einander gegenüber (vgl. Kapitel 4.3), so kann folgendes festgestellt werden: Beim Kniegelenk ist eine Verschlechterung des radiologischen Scores zu 80 % zu beobachten. Beim klinischen Score zeigt sich in einem hohen Maß (Gr.1 und 2: über 40 %, Gr.3: 30 %) in allen drei Gruppen eine Verbesserung.

Der radiologische Score des oberen Sprunggelenks zeigt in allen Gruppen eine Verschlechterung (100 %), wobei sich beim klinischen Score eine etwas positivere Entwicklung zeigt. Zwar kommt es in der Mehrzahl der Fälle (Gr. 1: 53 % bzw. 46 %, Gr.2: 47 bzw. 60 %, Gr 3: 65 bzw. 70 %) zu einer Verschlechterung, ein unverändert normaler Befund zeigt sich jedoch ebenfalls in nicht geringem Maß in Gruppe 1 und 2 (Gr.1: 46 %, Gr.2: 40 %). In allen 3 Gruppen kommt es zudem in geringem Ausmaß zu einer Verbesserung.

Vergleicht man die die Ergebnisse beim Ellenbogengelenk, so beobachtet man in über 50 % eine Verschlechterung des radiologischen Scores, im Gegensatz zum Klinischen Score, wo dies nur in einem geringen Ausmaß auftritt. Ein relativ hoher Prozentsatz (Gr.1: 73 bzw. 87 %, Gr.2: 81 bzw. 88 % und Gr.3: 67 bzw.50 %) weist einen unverändert normalen klinischen Befund auf.

Betrachtet man die radiologischen Scores von Altersgruppe 1 über den Zeitverlauf (vgl. Kapitel 4.1.4) kommt es in erster Linie zu einem stetigen Anstieg des Scores beim oberen Sprunggelenk ab 1988. In Altersgruppe 2 ist eine ähnliche Entwicklung des oberen Sprunggelenkes zu beobachten, wobei die Kniegelenkscores ebenfalls zusehends etwas schlechter werden. Die Ellenbogengelenke werden in den Altersgruppen 1 und 2 auf niedrigerem Niveau schlechter, wobei in Gruppe 1 die geringste Progression zu verzeichnen ist. In Altersgruppe 3 besteht ebenfalls beim oberen

Sprunggelenk die größte Verschlechterung, worauf das Kniegelenk und dann das Ellenbogengelenk folgt. Hier kann eine dynamische Entwicklung des Scores je nach Altersgruppenzugehörigkeit abgeleitet werden. In den jüngeren Altersklassen zeigt sich zunächst die Verschlechterung der oberen Sprunggelenke, worauf je älter die Patienten sind eine zusätzliche Verschlechterung der Scores der Kniegelenke und zuletzt der Ellenbogengelenke hinzukommen.

Beim klinischen Score (vgl. Kapitel 4.2.4) kann man in Altersgruppe 1 ab 2006 ebenfalls einen deutlichen Anstieg des klinischen Scores beim oberen Sprunggelenk beobachten. Parallel zu der Entwicklung beim radiologischen Befund zeigt sich ab 1998 in Altersgruppe 2 zusätzlich zum oberen Sprunggelenk ein Anstieg des Scores im Kniegelenk. Ab 1988 ist wie beim radiologischen Score in Altersgruppe 3 bei allen drei Gelenken eine Verschlechterung der Klinik zu verzeichnen. Im Vergleich zum radiologischen Score zeigt sich die Progression der Klinik jedoch etwas versetzt zu einen späteren Zeitpunkt, was man gegebenenfalls als Ausblick in die Zukunft deuten könnte, in der sich die Scores im Laufe der Zeit noch weiter verschlechtern werden.

Bei Vergleich von klinischen und radiologischen Score im Bezug auf mögliche Unterschiede zwischen rechten und linken Gelenk in den drei Altersgruppen zeigt sich beim Kniegelenk in Gruppe 2 und 3 tendenziell eine vermehrte Disposition des linken Gelenkes bei beiden Klassifizierungen (wobei beim klinischen Score beide Gelenke 2006 wieder gleich häufig betroffen sind). In Gruppe 1 sind beim radiologischen Score beide Gelenke gleich beeinträchtigt, beim klinischen Score ist das linke Gelenk etwas mehr betroffen.

Beim oberen Sprunggelenk zeigt sich eine Kontinuität der Gleichgerichtetheit zwischen radiologischen und klinischen Score in Gruppe 3, wo in beiden Scores das rechte Gelenk stärker betroffen ist als links. In Gruppe 2 zeigt sich eine entgegengerichtete Tendenz. Beide Gelenke sind beim radiologischen Score in Gruppe 1 gleich betroffen, wohingegen beim klinischen Score das rechte Gelenk stärker disponiert ist als links.

Beim Ellenbogengelenk spiegeln sich radiologischer und klinischer Score in den Gruppen 2 und 3 in ihren Tendenzen wieder (Gruppe 2: rechts schlechter/Gruppe 3: links schlechter). Beim radiologischen Score sind in Gruppe 1 beide Gelenke gleich beeinträchtigt, wohingegen beim klinischen Score das rechte Gelenk mehr betroffen ist.

Wie die Gegenüberstellung von radiologischen und klinischem Score aufzeigt besteht eine große Diskrepanz zwischen den radiologischen Befunden und der Klinik. Während die radiologischen Befunde i.d.R. von anhaltender Verschlechterung geprägt sind, weisen die klinischen Befunde z. T. Verbesserungen oder Stagnationen auf.

Da einer klinischen Verbesserung aus Patientensicht eine größere Gewichtung zukommt, kann geschlussfolgert werden, dass die im Rahmen dieser Arbeit beschriebene Therapie zielführend ist.

Dies bestätigt die von Brackmann et al. 1992 aufgestellte These, dass eine Kombination aus individualisierter Substitutionstherapie im Rahmen von Dauertherapie und Bedarfstherapie mit zusätzlich periodisch erfolgreicher Physiotherapie und Selbsttraining der Patienten zu einer Verbesserung der Klinik führt, wobei diese, wie in dieser Untersuchung demonstriert, auch für eine längere Zeitraum bis ins Erwachsenenalter beobachtet werden kann.

5.3 Aussagen über den Gesamten Konzentratverbrauch

Bei der Betrachtung des gesamten Konzentratverbrauchs (vgl. Kapitel 4.4.1) über die 28 Jahre zeigt sich in Gruppe 1 in den Anfangsjahren um 1978 ein relativ hoher Faktorverbrauch, der jedoch in den Folgejahren leicht absinkt. In Gruppe 2 ist der Verbrauch 1978 deutlich niedriger und sinkt im Laufe der Zeit leicht ab. In Gruppe 3 wird von den drei Gruppen am wenigsten Konzentrat verbraucht, in den weiteren Jahren kommt es jedoch zu einem deutlichen Anstieg des Verbrauchs an Faktorkonzentrat.

Differenziert man den Konzentratverbrauch in Dauerbehandlung und Blutungsbehandlung über den Gesamtzeitraum (vgl. Kapitel 4.4.2), kann man beobachten, dass in Gruppe 1 in den Anfangsjahren auf besonders hohem Niveau Prophylaxe betrieben wird, was jedoch bis ca. 1991 wieder rückläufig ist und dann erneut ansteigt.

In Gruppe 2 zeigt sich ab 1978 eine ähnlich intensive Dauerbehandlung, jedoch deutlich niedriger als in Gruppe 1. Im Gegensatz hierzu wird in Gruppe 3 am Anfang der Studie eine Dauerbehandlung auf niedrigerem Niveau durchgeführt, ab 1992 kommt es jedoch zu einem Anstieg des Konzentratverbrauchs.

Die Blutungsbehandlung wird in Gruppe 1 und 2 mit einem relativ konstanten niedrigem Niveau durchgeführt. In der Gruppe 3 steigt sie leicht an, bleibt aber auf einem ähnlichen Niveau.

Die großen Unterschiede des Konzentratverbrauchs zu Anfang der Studie in den verschiedenen Altersgruppen haben pharmakokinetische Ursachen. Kinder haben im

Bezug auf ihr Körpergewicht einen höheren Verbrauch an Faktor-VIII-Konzentrat als Erwachsene. Ab Mitte der 90er Jahre kommt es dann in allen Altersgruppen zu einem Anstieg des Konzentratverbrauchs, der im Rahmen der Folgen der Arthropathie zu erklären sind.

Der Anstieg des Konzentratverbrauchs in Gruppe 3 während des Gesamtzeitraums spiegelt sich in der Entwicklung des klinischen und radiologischen Scores wieder. Hier wird aufgrund der Verschlechterung der Gelenksituation und der Klinik im Rahmen der individualisierten Therapie mehr Prophylaxe benötigt und im Umkehrschluss die Blutungsbehandlung auf niedrigem Niveau gehalten.

5.4 Aussagen zur Protokolldisziplin

In Kapitel 4.5 wurde mittels eines Vergleichs des gesamten Lagerausgangs jedes einzelnen Patienten mit der Summe von Verbrauch aus Dauerbehandlung, Bedarfsbehandlung und Krankenhausbehandlung (Tabelle 14, Anhang), sowie des durchschnittlichen Faktorverbrauchs pro Jahr mit dem durchschnittlichen Verbrauch von Dauerbehandlung, Bedarfsbehandlung und Krankenhausbehandlung (Tabelle 15, Anhang) die Protokolldisziplin der Patienten überprüft. Hierbei sollte die Differenz erfahrungsgemäß nicht größer als 10.000 IE sein. Es zeigte sich unter Betrachtung dieser Maßgabe (Differenz weniger 10.000 IE) eine gute Protokolldisziplin. Nur 10 Patienten (20,4 %) wichen von dieser Schwelle ab, was für die gute Protokollqualität und Protokolldisziplin der Patienten spricht. Beim Vergleich der durchschnittlichen Abweichung pro Patient über den Gesamtzeitraum mit dokumentierten Lagerausgang ergibt sich ein arithmetisches Mittel von 6440 IE, was ebenfalls für diese Annahme spricht. Somit kann geschlussfolgert werden, dass die hier erhobenen Befunde fundiert sind.

5.5 Auswertungen der T-Tests zu unterschiedlichen Blutungshäufigkeiten unter Berücksichtigung des Konzentratverbrauchs

In Kapitel 4.6 wurden alle in der Studie eingeschlossenen Patienten anhand der Summe des Faktorverbrauchs bei Dauerbehandlung in 2 Gruppen aufgeteilt, wobei zum einen der Median als Trennlinie zur Klassifizierung diente. In einer weiteren Variante dieser Untersuchung wurden Patienten in Tertiale geteilt und die beiden äusseren Tertiale zur Analyse herangezogen.

Im Weiteren wurde mit Hilfe von T-Tests bestimmt, ob sich Unterschiede in der Blutungshäufigkeit in den verschiedenen Fraktionen zeigten.

In den Zeitintervall 1978 bis 1988 wurde bei Einteilung der Gruppen in Klasse 0 (< Median) und Klasse 1 (> Median) statistisch signifikante Unterschiede bei der Anzahl der Blutungen bei den schweren Gelenkblutungen aus äußeren Anlass, den schweren Gelenkblutungen (spontaner und äußerer Anlass) und den schweren Blutungen (Muskel und Gelenkblutungen) gefunden. Es ergibt sich für die oben genannten Blutungsarten in diesem Zeitraum, dass Blutungen in der Klasse 0 weniger häufig als in Klasse 1 auftraten.

Statistisch signifikante Unterschiede und die Tendenz, dass Blutungen in der Klasse 0 weniger häufig als in Klasse 1 auftraten, ergeben sich ebenfalls für den Gesamtzeitraum 1978-2006 für die schweren spontanen Gelenkblutungen. Für alle Gelenkblutungen kann diese Aussage nicht getroffen werden. Der p-Wert liegt hier jedoch knapp über 0,05 (p-Wert = 0,0557).

Bei Untersuchung des Gesamtzeitraums mit Betrachtung der Patienten der äußeren Tertiale zeigen sich ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Dauerbehandlungsgruppen bei den Variablen spontane Gelenkblutungen und Gelenkblutungen (spontan und äußerer Anlass), wobei durchschnittlich mehr Blutungen bei den Patienten im 3. Tertial auftraten. Diese Ergebnisse spiegeln sich in den Beobachtungen der Analyse der Mediane.

Diese Ergebnisse könnten so gedeutet werden, dass die Patienten, die mehr Gelenkblutungen oder auch Muskelblutungen in dem Zeitraum hatten, mehr Dauerbehandlung bekommen haben und für die Durchführung der individualisierten Therapie spricht.

In der bereits oben in Kapitel 5.1 erwähnten Multicenterstudie von Manco-Johnson wird die Auffassung vertreten, dass chronische Mikroblutungen in die Gelenke, sowie in den Knorpel Gelenkveränderungen bewirken, die zunächst keine klinischen Manifestation zeigen. Nach Ansicht von Manco-Johnson können mithilfe eines prophylaktischen Therapieregimes Gelenkblutungen verhindert und die Frequenz von Gelenk und anderen Blutungen verringert werden. Diese Annahme bestätigt das im Hämophilizentrum Bonn durchgeführte Therapieregime, wo der Verbrauch an Faktorkonzentrat an die Blutungshäufigkeit angepasst wird.

5.6 Aussagen zur Anzahl der Blutungen pro Jahr und Patient

In Kapitel 4.7 ist in Tabelle 12 (siehe S. 98) die Anzahl der Gelenkblutungen, schweren Blutungen ohne Gelenkbeteiligung und sonstigen Blutungen und die Anzahl der Blutungen pro Jahr und Patient in den Zeitintervallen 1978 bis 1988, 1989 bis 1998 und 1999 bis 2006 zusammengefasst. Hier zeigt sich sowohl bei der Anzahl der Blutungen, als auch bei der Anzahl der Blutungen pro Patient in allen zeitlichen Teilabschnitten ein Rückgang der Blutungen. Dies kann als positiver Effekt der prophylaktischen Therapie gedeutet werden.

5.7 Aussagen zum durchschnittlichen Anstieg des radiologischen Petterssonscores bei einer Gelenkblutung

In Kapitel 4.8 wurde der durchschnittliche Anstieg des radiologischen Pettersson Scores beim Auftreten einer Gelenkblutung in allen Gelenken, sowie in den einzelnen Gelenken (Kniegelenk, oberes Sprunggelenk und Ellenbogengelenk) dargestellt. Wie den Ergebnissen zu entnehmen ist, führt eine Gelenkblutung bei allen sechs Gelenken durchschnittlich zu einem Anstieg des Scores um 3,25 Punkte. Bei der Einzelbetrachtung der Kniegelenke zeigt sich ein Anstieg von 2,55, beim oberen Sprunggelenk von 3,77 und beim Ellenbogengelenk von 3,46 Punkte. Bei allen drei Gelenken zeigt sich ein Anstieg des Scores, wobei dies beim oberen Sprunggelenks am deutlichsten sichtbar ist, worauf der des Ellenbogengelenks folgt. Der Score des Kniegelenks veränderte sich am wenigsten. Diese Beobachtungen spiegeln sich insofern in den anderen Ergebnissen dieser Studie, dass die oberen Sprunggelenke im zeitlichen Verlauf die ausgeprägteste Progression des radiologischen Scores aufweisen. Bei den oben genannten Progressionen zeigt sich jedoch das Kniegelenk am zweithäufigsten betroffen, was sich hier jedoch nicht darstellt. Diese Diskrepanz zwischen dem Anstieg des Gelenkscores und der tatsächlichen Progression könnte durch die vermehrte Belastung des Kniegelenks im Gegensatz zum Ellenbogengelenk zu erklären sein.

Direkt vergleichbare Studienergebnisse zu diesen Ergebnissen konnten der Literatur nicht entnommen werden. Erste Beobachtungen zum Effekt der kumulativen Anzahl der Gelenkblutungen in Bezug zum Fortschreiten der Arthropathie veröffentlichte Fischer et al. 2002 in *Acta Radiologica*, sowie Aledort et al. 1994, wobei jedoch einige Unterschiede im Studiendesign vorlagen. Besonders zu erwähnen ist hier bei Fischer die geringere Beobachtungsdauer, die im Mittel 14 Jahre betrug. Es wurden Patien-

ten mit Hämophilie A und B untersucht und die Lokalisation und der Schweregrad der Gelenkblutung wurden nicht dokumentiert.

Es wurden jedoch wie in der vorliegenden Untersuchung Röntgenbilder aller sechs Target-Gelenke (Kniegelenk, oberes Sprunggelenk und Ellenbogengelenk) untersucht, wobei im Mittel 6,8 Blutungen pro Jahr auftraten. Nach Fischer zeigt sich eine direkte Beziehung zwischen der Anzahl der Gelenkblutungen und dem Anstieg des Gelenkschadens, was unter Verwendung des Pettersson Scores aufgezeigt werden konnte. Es zeigte sich keine Gelenkprogression beim Ausbleiben von Blutungen.

Die Analyse der Beziehung zwischen radiologischen Pettersson Score mit der geschätzten kumulativen Anzahl der Blutungen ergab hier einen Anstieg des Petterssonscores um einen Punkt alle 13,5 Blutungen in einen untersuchten Zeitraum von 10,3 Jahren.

Aledort et al. veröffentlichte 1994 ebenfalls Ergebnisse zum Effekt von Gelenkblutungen auf die Arthropathie. Auch hier zeigen sich deutliche Unterschiede im Studiendesign. Um nur einige hervorzuheben: z.B. Studienzeitraum 6 Jahre, Multicenterstudie aus 21 Zentren mit verschiedenen Therapieregimen, Erhebung des radiologischen Scores am Anfang und Ende der Studie, Gelenken keiner Lokalisation zugeordnet, keine zugeordneten Altersgruppen (Patienten unter 25 Jahren als einziges Alterskriterium, mittleres Alter 13,5 +/- 6,58 Jahre) etc. Hier wird der Anstieg des Petterssonscores um einen Punkt alle 30-40 Blutungen nach einer univarianten Regressionsanalyse ermittelt. Fischer diskutiert diese unterschiedlichen Ergebnisse in ihrer Veröffentlichung, wobei sie zu dem Schluss kommt, dass hier durch Verwendung eines anderen statistischen Verfahrens andere Ergebnisse sich zeigen, bei Verwendung des gleichen Verfahrens mit ihren Daten sich weitgehend gleiche Ergebnisse ergeben.

6 Zusammenfassung

Durch Hämophilie A können rezidivierende Einblutungen entstehen, die gravierende Gelenkschäden verursachen. Um derartige Funktionsstörungen zu verhindern und die Progression der Gelenkschäden zu reduzieren sowie die physische Kondition zu verbessern, wurde im Hämophiliezentrum der Universität Bonn, in Kooperation mit der orthopädischen Klinik, in den siebziger Jahren ein spezielles Therapiekonzept entwickelt. Dieses Konzept basiert auf einer individualisierten Langzeittherapie von Kindern, die bis in das Erwachsenenalter fortgeführt wird. Hierbei werden die individuellen Bedürfnisse der Patienten unter Einbeziehung von Blutungshäufigkeit, Blutungslokalisierung, Schwere der Blutung, des orthopädischen Befundes und der individuellen Halbwertszeit des Faktor VIII berücksichtigt. Die Therapie basiert im Wesentlichen auf einer Heimselbstbehandlung, die eine Dauerbehandlung mit Bedarfsbehandlung und Physiotherapie sowie muskuläres Selbsttraining kombiniert.

Im Jahr 1992 veröffentlichte Brackmann et al. erste Erfahrungen über das Therapie-regime, die er in einen Zeitraum von 12 Jahren gesammelt hatte. In der vorliegenden Studie wurde die weitere Entwicklung der Befunde von 1978 bis 2006 untersucht. Hierbei wurden die Langzeitentwicklungen der Gelenke unter Dauerprophylaxe anhand von radiologisch und klinischen Befunden analysiert sowie die Blutungshäufigkeiten und der Konzentratverbrauch untersucht. Die Studie umfasst 49 Patienten mit schwerer Hämophilie, die in Abhängigkeit zu ihrem Eintrittsalter in die Studie in 3 Gruppen eingeteilt wurden.

Die zeitliche Entwicklung des radiologischen und klinischen Score (nach Pettersson), von Kniegelenk, oberem Sprunggelenk und Ellenbogengelenk, wies beim radiologischen Score in allen drei Gruppen eine Verschlechterung aller Gelenke auf, wobei das obere Sprunggelenk am stärksten und das Ellenbogengelenk am wenigsten betroffen war. Es zeigte sich bestenfalls eine Stagnation, jedoch keine Verbesserung des Scores.

Beim klinischen Score zeigt sich beim Knie in allen drei Gruppen eine Verbesserung. Diese positive Entwicklung wird auf den Einsatz der Kombinationstherapie mit Physiotherapie, sowie muskuläres Selbsttraining der gut beeinflussbaren Quadricepsmuskulatur zurückgeführt. Beim Oberen Sprunggelenk wurde parallel zu der Entwicklung

des radiologischen Scores eine Verschlechterung des klinischen Scores in allen drei Gruppen festgestellt. Dieser Effekt kann auf die nicht vorhandene Muskelführung dieses Gelenkes zurückgeführt werden. Bei dem Ellenbogengelenk wurden insgesamt weniger Beeinträchtigungen festgestellt. Dies könnte auf die geringere Belastung der Gelenke zurückgeführt werden.

Des Weiteren wurde bei o. g. Scores eine Analyse der Korrelationen zwischen Anfang- und Endscores und deren Progressionen durchgeführt sowie ein Vergleich zwischen radiologischem und klinischem Score.

Die Korrelationsanalysen zwischen Anfang- und Endscore, sowie die Beziehung zwischen Anfangsalter und Endscore weisen einen statistisch signifikanten, positiv linearen Zusammenhang auf. Dieser kann so interpretiert werden, dass je höher der Anfangsscore, bzw. je älter ein Patient bei Behandlungsbeginn ist, desto höher ist auch der zu erwartende Endscore.

Beim klinischen Score besteht ein positiv linearer Zusammenhang und eine statistische Signifikanz zu der Progression P2 (Differenz zwischen medianem End- und medianem Anfangsscore aus sechs Gelenken). Hieraus kann geschlussfolgert werden, dass je jünger die Patienten bei Beginn der Therapie sind, desto geringer ist auch die zu erwartende Progression.

Beim Vergleich von radiologischen und klinischen Score zeigt sich eine große Diskrepanz zwischen den radiologischen Befunden und der Klinik. Während die radiologischen Befunde i.d.R. von anhaltender Verschlechterung geprägt sind, weisen die klinischen Befunde z. T. Besserungen oder Stagnationen auf.

Des Weiteren zeigte die Analyse der Lagerausgänge des Faktorkonzentrats, das in Gruppe 1, im Vergleich zu den anderen Gruppen, um das Jahr 1978 ein relativ hoher Bedarf an Dauerbehandlung vorlag. Diese Unterschiede könnten auf die unterschiedlichen Lebensphasen zurückzuführen sein. Patienten der Gruppe 1, die 1978 noch Kleinkinder bzw. Kinder waren, lagen in ihrer motorischen Entwicklung und ihrer Krankheitseinsicht vergleichsweise weiter zurück. Aufgrund der intensiven Prophylaxebehandlung können größere Gelenkeinblutungen vermieden werden. Der Anstieg des Faktorverbrauchs in Gruppe 3 steht dagegen im kausalen Zusammenhang mit der Gelenksituation. Bei zunehmender Verschlechterung wird im Rahmen der individualisierten Therapie mehr Prophylaxe benötigt.

Eine Zuverlässigkeitsuntersuchung der Patienten in der Durchführung ihrer Protokolle bestätigte die Zuverlässigkeit der Patienten bei der Dokumentation. Eine Analyse möglicher statistischer Beziehungen zwischen Blutungshäufigkeit und dem Verbrauch an Faktorkonzentrat im Rahmen der Dauerbehandlung zeigte des Weiteren auf, dass Patienten die mehr Blutungen in dem Zeitraum hatten, mehr Dauerbehandlung bekommen haben. Dies spricht für die Durchführung der individualisierten Therapie. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse die Annahme dass ein früher Therapiebeginn zur Vermeidung bzw. zur Reduktion von Gelenkschädigungen zielführend ist. Darüber hinaus konnte aufgezeigt werden, dass die Fortführung der Therapie bis ins Erwachsenenalter einen positiven Effekt auf die Klinik hat.

Beobachtungen zur Anzahl der Blutungen und Patient zeigten insgesamt einen Rückgang des Auftretens von Blutungen über den Gesamtzeitraum, was als Effekt der Prophylaxe gedeutet werden kann. Es zeigte sich zudem das bei den drei Gelenkgruppen (Knie-, oberes Sprung- und Ellenbogengelenk) ein unterschiedlich stark ausgeprägter Anstieg des radiologischen Scores bei Blutungen in die Zielgelenke ermittelt werden konnte, wobei am ehesten das obere Sprunggelenk radiologisch nachweisbar geschädigt wurde, dann das Ellenbogengelenk und zuletzt das Kniegelenk.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Klinische Prüfung der Bewegungsausmaße nach Pettersson von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk	40
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Zusammenhänge der Parameter: Hier ist die Entwicklung des Scores mit der Zeit in Beziehung gesetzt (Die detaillierten Erläuterungen der hier verwendeten Abkürzungen befinden sich in Tabelle 6, 7 und Tabelle 8).....	47
Abbildung 3: Entwicklung der Radiologischen Scores der Kniegelenke der Patienten aus Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte).....	48
Abbildung 4: Entwicklung der Radiologischen Scores der Kniegelenke der Patienten aus Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte).....	49
Abbildung 5: Entwicklung der Radiologischen Scores der Kniegelenke der Patienten aus Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte).....	49
Abbildung 6: Entwicklung der Radiologischen Scores der Oberen Sprunggelenke (Abk.: OSG) der Patienten aus Gruppe 1(arithmetische Mittelwerte)	50
Abbildung 7: Entwicklung der Radiologischen Scores der Oberen Sprunggelenke (Abk.: OSG) der Patienten aus Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)	51
Abbildung 8: Entwicklung der Radiologischen Scores der Oberen Sprunggelenke (Abk.: OSG) der Patienten aus Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)	51
Abbildung 9: Entwicklung der Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 1(arithmetische Mittelwerte)	52
Abbildung 10: Entwicklung der Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)	53
Abbildung 11: Entwicklung der Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)	53
Abbildung 12: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte).	54

Abbildung 13: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte).	55
Abbildung 14: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte).	55
Abbildung 15: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (Abk.: OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 1 (Mediane).....	56
Abbildung 16: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 2 (Mediane)	57
Abbildung 17: Übersicht über die Entwicklung der Radiologischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 3 (Mediane)	57
Abbildung 18: Aufteilung der Patienten der Gruppe 1 in Patienten mit einem radiologischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 der Kniegelenke, Oberen Sprunggelenke (OSG) und Ellenbogengelenke.....	59
Abbildung 19: Aufteilung der Patienten der Gruppe 2 in Patienten mit einem radiologischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 der Kniegelenke, Oberen Sprunggelenke und Ellenbogengelenke	60
Abbildung 20: Aufteilung der Patienten der Gruppe 3 in Patienten mit einem radiologischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 der Kniegelenke, Oberen Sprunggelenke und Ellenbogengelenke	60
Abbildung 21: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1, Kniegelenk, Gruppe 1-3	64
Abbildung 22: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1, Gruppe 1 bis 3 (Abkürzung OSG: Oberes Sprunggelenk)	65
Abbildung 23: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1, Ellenbogengelenk, Gruppe 1 bis 3.....	65
Abbildung 24: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)	67
Abbildung 25: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)	67

Abbildung 26: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)	68
Abbildung 27: Entwicklung des Klinischen Scores der Oberen Sprunggelenke (Abkürzung: OSG) der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)	69
Abbildung 28: Entwicklung des Klinischen Scores der Oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)	69
Abbildung 29: Entwicklung des Klinischen Scores der Oberen Sprunggelenke (OSG) der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)	70
Abbildung 30: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)	71
Abbildung 31: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)	71
Abbildung 32: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)	72
Abbildung 33: Übersicht über die Entwicklung des Klinischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 1 (arithmetische Mittelwerte)	73
Abbildung 34: Übersicht über die Entwicklung des Klinischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 2 (arithmetische Mittelwerte)	74
Abbildung 35: Übersicht über die Entwicklung des Klinischen Scores von Kniegelenk, Oberen Sprunggelenk (OSG) und Ellenbogengelenk der Patienten der Gruppe 3 (arithmetische Mittelwerte)	75
Abbildung 36: Aufteilung der Patienten der Gruppe 1 in Patienten mit einem klinischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 ; (OSG= Oberes Sprunggelenk)	76
Abbildung 37: Aufteilung der Patienten der Gruppe 2 in Patienten mit einem klinischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 ; (OSG= Oberes Sprunggelenk)	77
Abbildung 38: Aufteilung der Patienten der Gruppe 3 in Patienten mit einem klinischen Score von 0 oder 1 und ≥ 2 ; (OSG= Oberes Sprunggelenk)	77

Abbildung 39: Entwicklung des Radiologischen Scores der Kniegelenke in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006.....	80
Abbildung 40: Entwicklung des Klinischen Scores der Kniegelenke in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006.....	81
Abbildung 41: Entwicklung des Radiologischen Scores der oberen Sprunggelenke (Abk.: OSG) in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006	82
Abbildung 42: Entwicklung des Klinischen Scores der oberen Sprunggelenke (Abk.: OSG) in den Gruppen 1 bis 3, 1978 versus 2006	83
Abbildung 43: Entwicklung des Radiologischen Scores der Ellenbogengelenke in den Gruppen 1, 2 und 3 1982 versus 2006	84
Abbildung 44: Entwicklung des Klinischen Scores der Ellenbogengelenke in den Gruppen 1,2 und 3 1982 versus 2006	85
Abbildung 45: Darstellung des gesamten Konzentratverbrauchs (DB= Dauerbehandlung und BB= Blutungsbehandlung) pro Kilogramm Körpergewicht von 1978 bis 2006 der Patienten aus Gruppe 1	87
Abbildung 46: Darstellung des gesamten Konzentratverbrauchs (DB= Dauerbehandlung und BB= Blutungsbehandlung) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 der Patienten aus Gruppe 2	88
Abbildung 47: Darstellung des gesamten Konzentratverbrauchs (DB= Dauerbehandlung und BB= Blutungsbehandlung) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 der Patienten aus Gruppe 3	89
Abbildung 48: Entwicklung des Konzentratverbrauch differenziert in Dauerbehandlung (DB) und Blutungsbehandlung (BB) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 für Gruppe 1	91
Abbildung 49: Entwicklung des Konzentratverbrauchs differenziert in Dauerbehandlung (DB) und Blutungsbehandlung (BB) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 für Gruppe 2	91
Abbildung 50: Entwicklung des Konzentratverbrauchs differenziert in Dauerbehandlung (DB) und Blutungsbehandlung (BB) pro kg Körpergewicht von 1978 bis 2006 für Gruppe 3	92
Abbildung 51: Differenzierung der Blutungsarten (Gesamtzeitraum 1978-2006).....	96
Abbildung 52: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o. 1 (Kniegelenk)	128

Abbildung 53: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Oberes Sprunggelenk (OSG)).....	128
Abbildung 54: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Ellenbogengelenk).....	129
Abbildung 55: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o. 1 (Kniegelenk)	129
Abbildung 56: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1 (Oberes Sprunggelenk (OSG)).....	130
Abbildung 57: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Ellenbogengelenk).....	130
Abbildung 58: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Kniegelenk)	131
Abbildung 59: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Oberes Spunggelenk (OSG))	131
Abbildung 60: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Ellenbogengelenk).....	132

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Schweregrade der Hämophilie A	13
Tabelle 2: Altersgruppen der in die Studie eingebundenen Patienten (Stand: 1978)	34
Tabelle 3: Klinische Untersuchungskriterien nach Pettersson gemäß „The Orthopaedic Advisory Committee of the World Federation of Haemophilia“. Erreichbare Scorepunkte 0-12, Hinzufügung von (S) bei chronischer Synovitis	38
Tabelle 4: Kriterien für die Punktevergabe beim klinischen Score nach Pettersson	39
Tabelle 5: Radiologische Bewertungskriterien nach Pettersson gemäß “The Orthopedic Advisory Committee of the World Federation of Hemophilia“. Score von 0 bis 13.....	42
Tabelle 6: Übersicht über Definitionen und verwendete Abkürzungen (1 von 2)	45
Tabelle 7: Schematische Darstellung der Berechnung der in Tabelle 6 beschriebenen Anfang- und Endscores.....	45
Tabelle 8: Übersicht über Definitionen und verwendete Abkürzungen (2 von 2)	46
Tabelle 9: Korrelationen des radiologischen Scores (Aufgrund ihrer Komplexität sind die wesentlichen Abkürzungen in Tabelle 6 und 8 auf S. 44/45 erläutert; First_X_Alter = Alter bei erster radiologischer Untersuchung, P5X_Anf_max = arithmetisch gemittelter maximaler radiologischer Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore)...	61
Tabelle 10: Korrelationen des klinischen Scores (Aufgrund ihrer Komplexität sind die wesentlichen Abkürzungen in Tabelle 6 und 8 auf S. 44 und 45 erläutert; FirstK_Alter = Alter bei erster klinischer Untersuchung, P5K_Anf_max = arithmetisch gemittelter maximaler klinischer Anfangsscore der Gelenke mit maximalen Endscore)	78
Tabelle 11: Anzahl der Patienten und Mittelwert der internationalen Einheiten pro Jahr und Patient	93
Tabelle 12: Anzahl der Blutungen pro Jahr und pro Patient und Anzahl der Blutungen	98
Tabelle 13: Berechnung des durchschnittlichen Anstiegs des Pettersson-Scores (PS) je Gelenkblutung.....	100

- Tabelle 14: Summen der Faktor VIII-Konzentratausgabe von 1978-2006; ID = Identifizierung der Patienten, Summe_Lager = Lagerausgang von VIII-Konzentrat, DB = Dauerbehandlung, BB = Blutungsbehandlung, KB = Krankenhausbehandlung, Vergleich_Lager_DB_BB_KB = Differenz der Summe des Lagerausgangs und der Summen von DB, BB und KB133
- Tabelle 15: Durchschnittliche Faktor VIII Gaben pro Jahr über alle Jahre hinweg ab dem ersten dokumentierten Lagerausgang), ID = ID der Patienten, Summe_Lager = Lagerausgang von VIII-Konzentrat, DB = Dauerbehandlung, BB = Blutungsbehandlung, KB = Krankenhausbehandlung, Vergleich_Lager_DB_BB_KB = Differenz der durchschnittlichen Summe des Lagerausgangs und der durchschnittlichen Summen von DB, BB und KB pro Patient136
- Tabelle 16: Aufteilung der Patienten (Klasse $0 \leq \text{Median}$ vs. Klasse $1 > \text{Median}$) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde, N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI = Schwere Blutungen (Muskeln+Gelenke), alleBI = alle Blutungen139
- Tabelle 17: Aufteilung der Patienten (Klasse $0 \leq \text{Median}$ vs. Klasse $1 > \text{Median}$) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde; N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML= Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI = Schwere Blutungen (Muskeln+Gelenke), alleBI = alle Blutungen141
- Tabelle 18: Aufteilung der Patienten ($\leq \text{Median}$ vs. $> \text{Median}$) anhand der Summe für die Dauerbehandlung (DB) und t-Tests; BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere

Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI = Schwere Blutungen, alleBI = alle Blutungen.....	143
Tabelle 19: Aufteilung der Patienten (äußere Tertiale) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde; N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI = Schwere Blutungen, alleBI = alle Blutungen	145
Tabelle 20: Aufteilung der Patienten (äußere Tertiale) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde; N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI = Schwere Blutungen, alleBI = alle Blutungen	148
Tabelle 21: Aufteilung der Patienten (äußere Tertiale) anhand der Summe für die Dauerbehandlung (DB) und t-Tests; BlutG= Schwere Gelenkblutung, sp=spontan, aA= äußerer Anlass, BlutM= Schwere Muskelblutung, BlutML= Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI= Schwere Blutungen (Muskeln+Gelenke), alleBI= alle Blutungen	151
Tabelle 22: Anzahl Schwere Gelenkblutungen (Knie-, Ellenbogen- und oberes Sprunggelenk), schwere Blutungen und sonstige Blutungen nach Gruppe 1,2,3 und Zeitintervallen differenziert.....	153
Tabelle 23: Berechnung Anzahl der Blutungen pro Jahr und pro Patient.....	153
Tabelle 24: Summe der Gelenkblutungen 1978 bis 2006 unter Abzug der Patienten mit Datenlücken beim radiologischen Score (Gr.1: 5 Patienten, Gr.2: 8 Patienten, Gr.3:7 Patienten aus Wertung genommen)	154
Tabelle 25: Summe des radiologischen Scores 1978 und 2006 unter Abzug der Patienten mit Datenlücken (Gr.1: 5 Patienten, Gr.2: 8 Patienten, Gr.3: 7 Patienten aus der Wertung genommen).....	154

Anhang

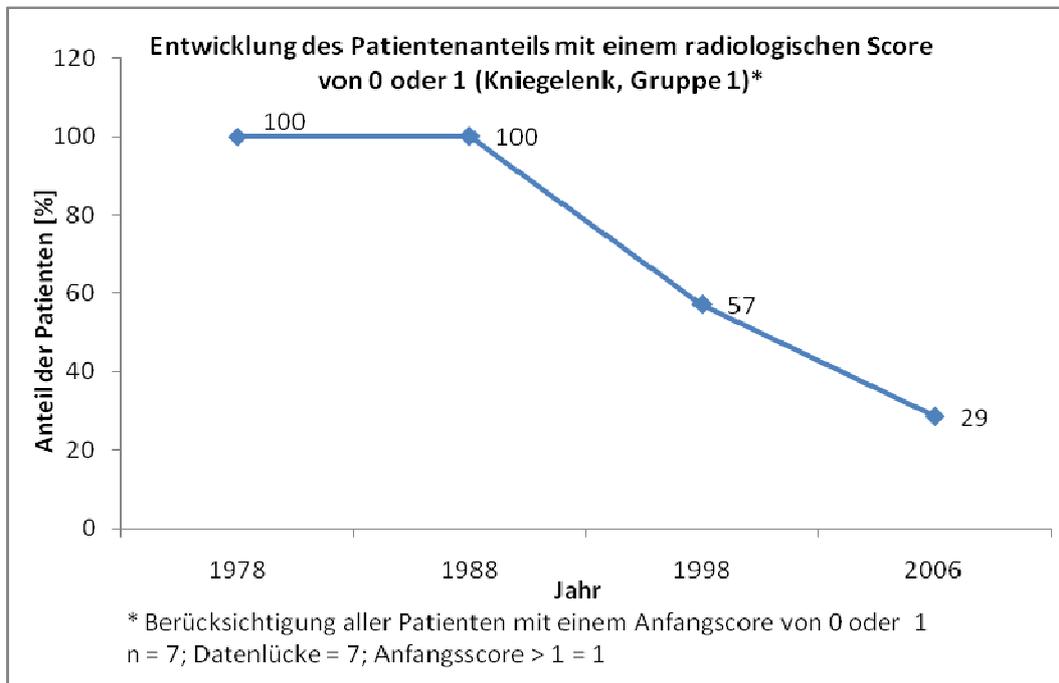


Abbildung 52: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o. 1 (Kniegelenk)

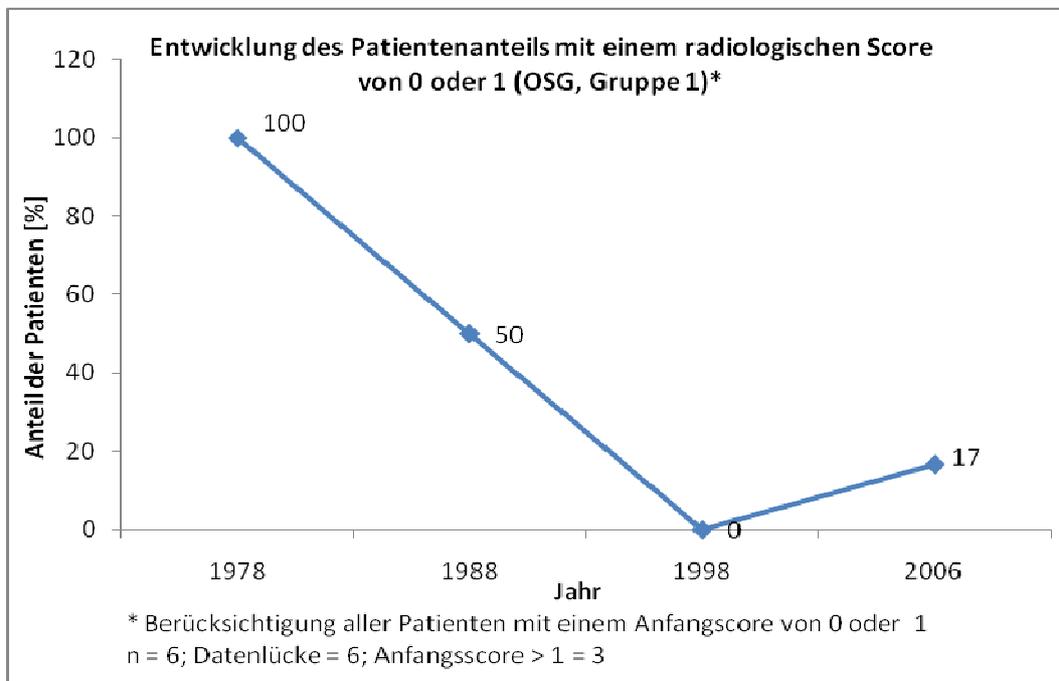


Abbildung 53: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Oberes Sprunggelenk (OSG))

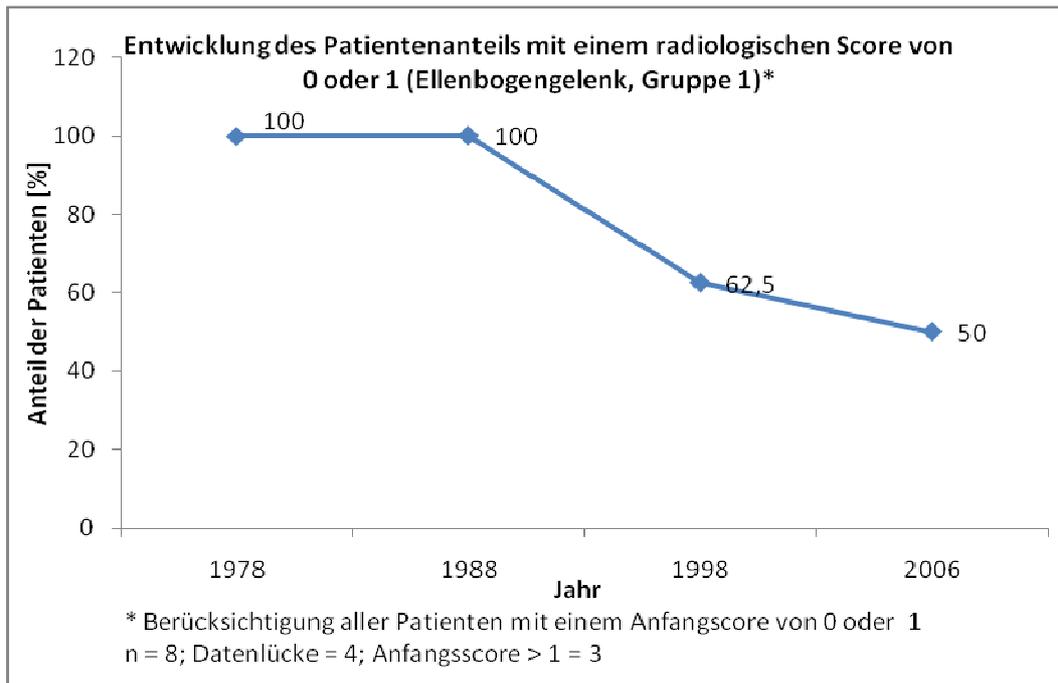


Abbildung 54: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Ellenbogengelenk)

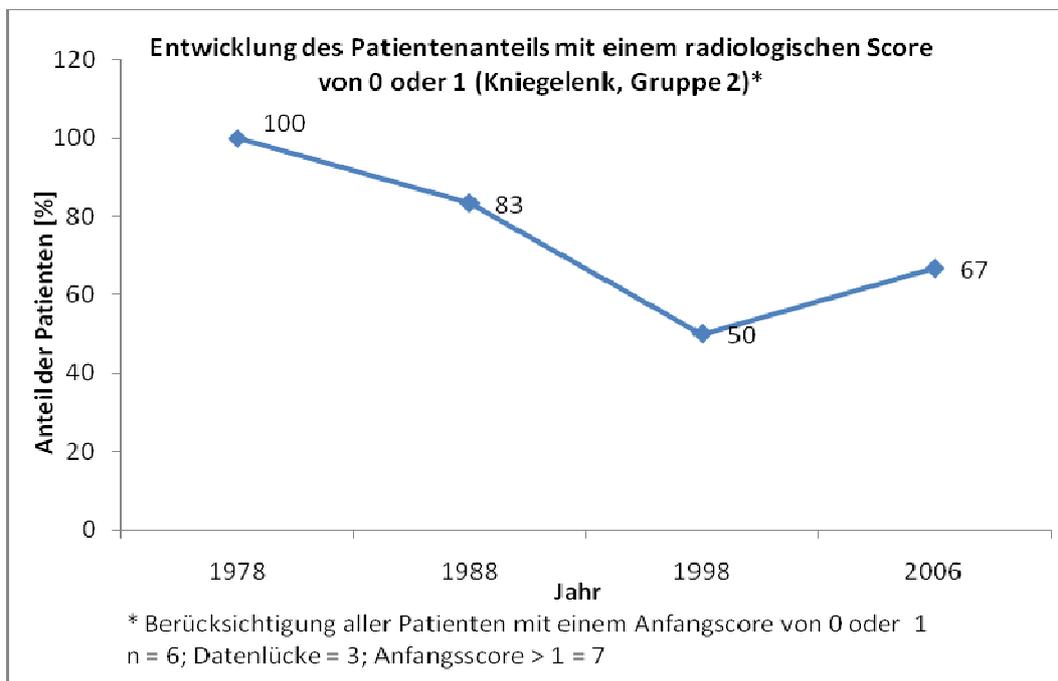


Abbildung 55: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o. 1 (Kniegelenk)

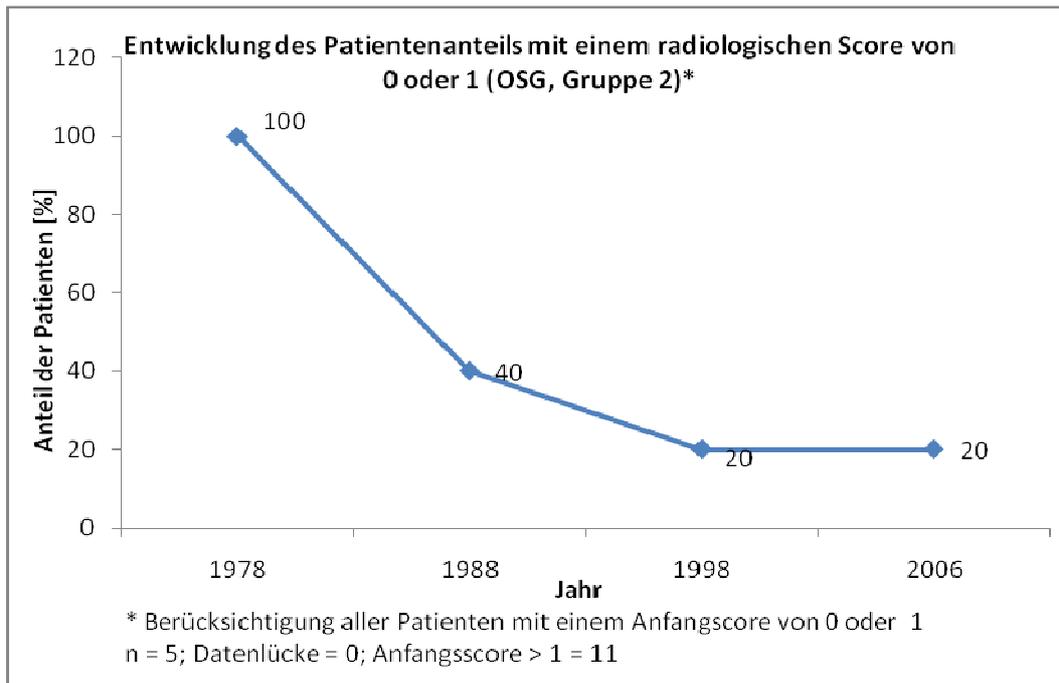


Abbildung 56: Patientenanteil mit radiologischen Score von 0 o.1 (Oberes Sprunggelenk (OSG))

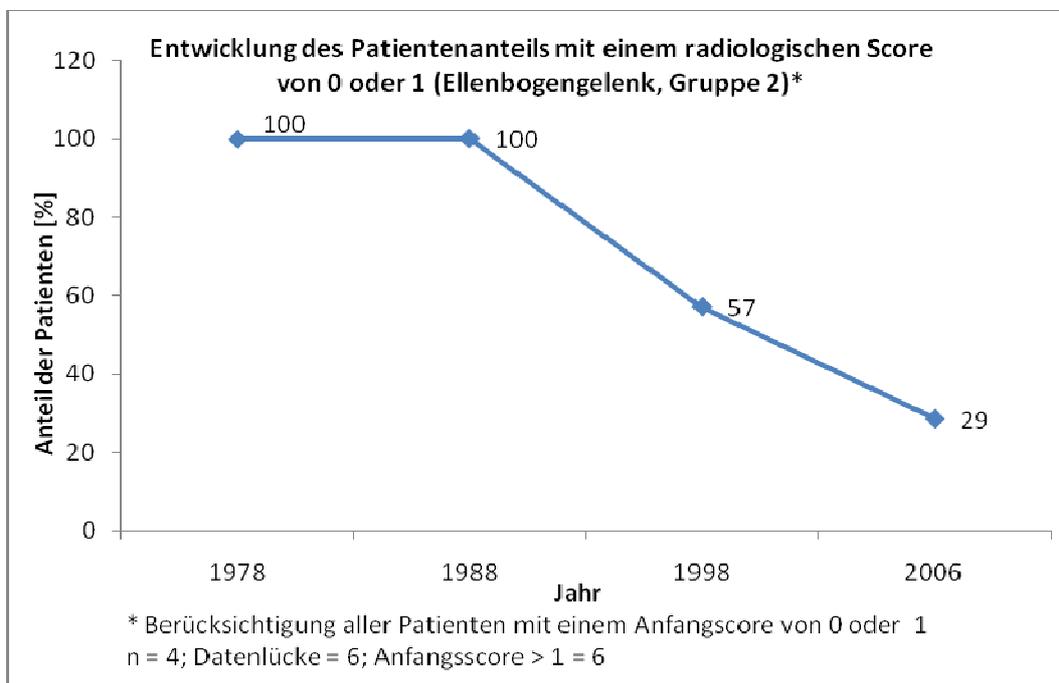


Abbildung 57: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Ellenbogengelenk)

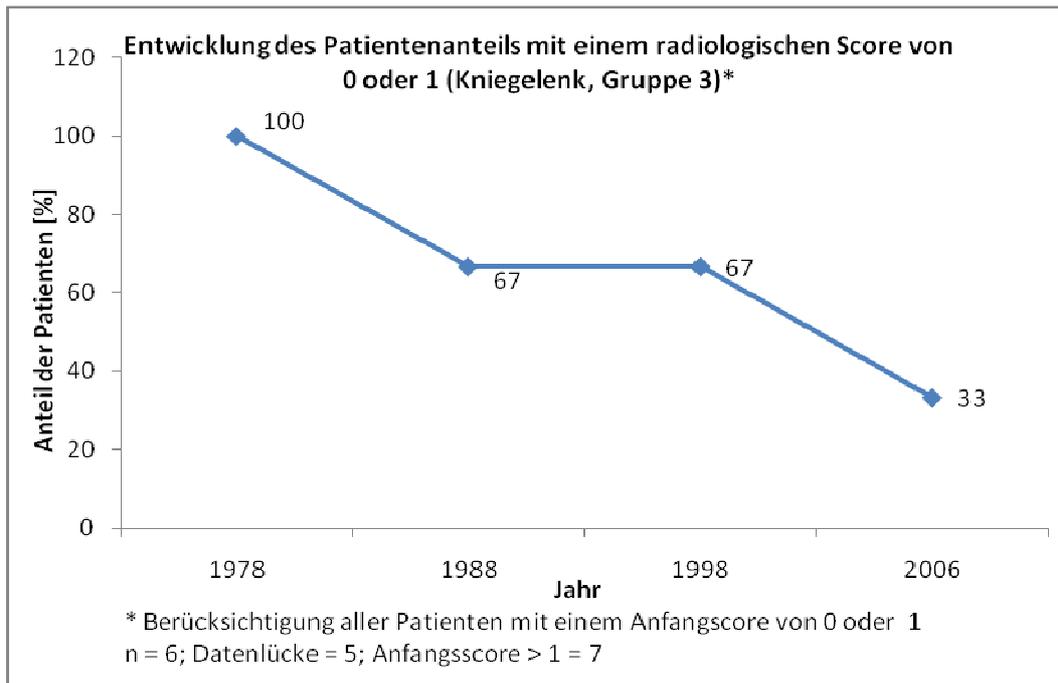


Abbildung 58: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Kniegelenk)

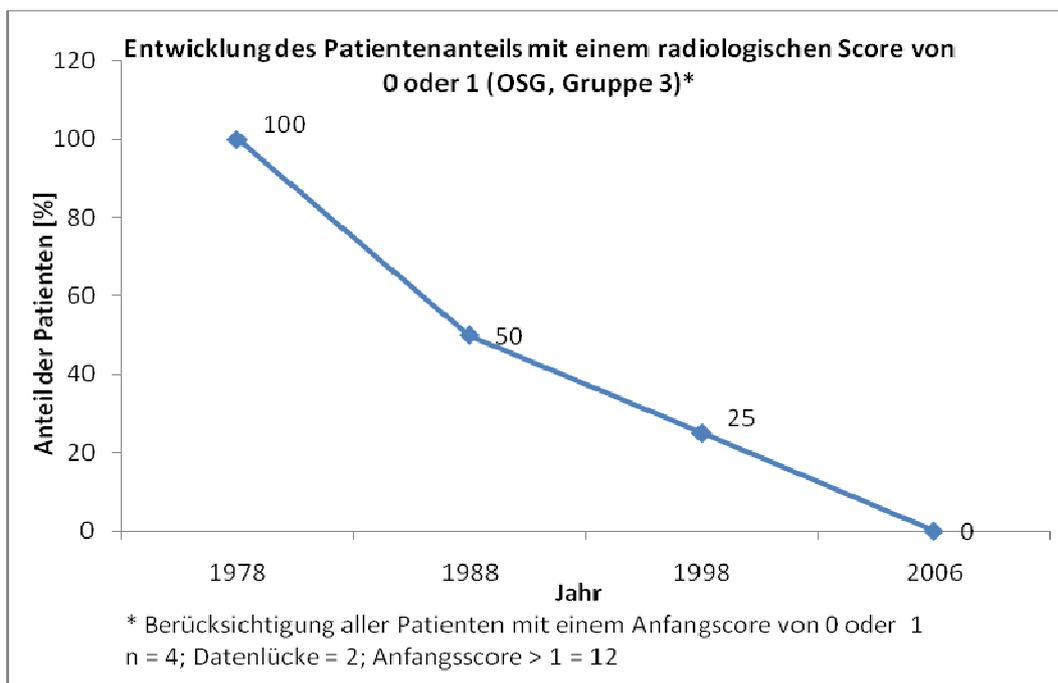


Abbildung 59: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Oberes Sprunggelenk (OSG))

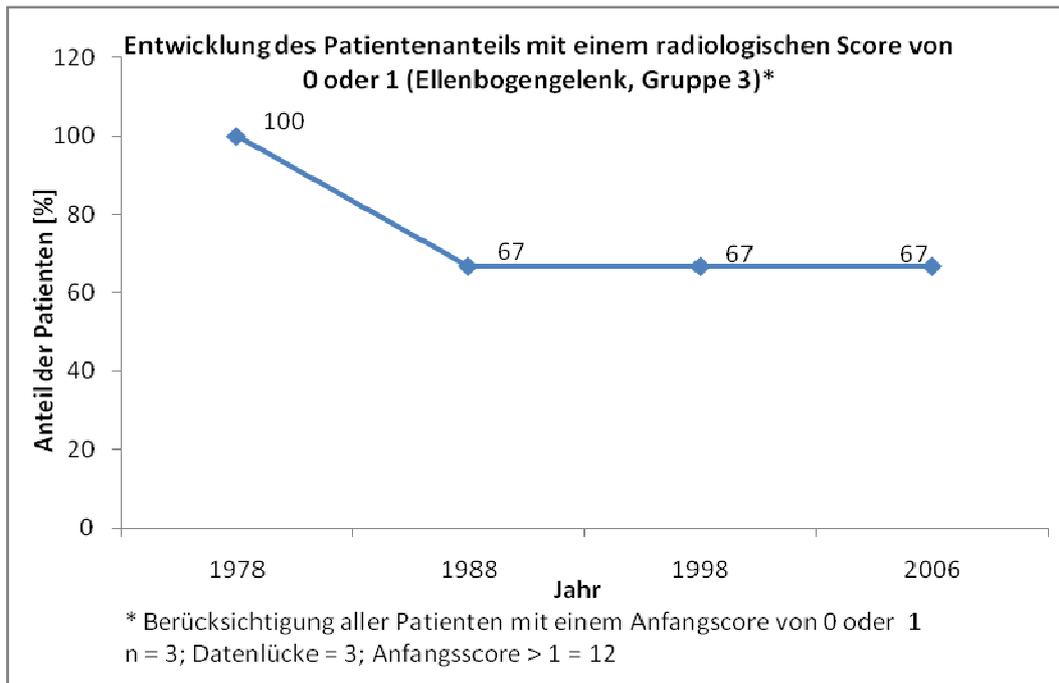


Abbildung 60: Patientenanteil des radiologischen Scores von 0 o.1 (Ellenbogengelenk)

Tabelle 14: Summen der Faktor VIII-Konzentratausgabe von 1978-2006; ID = Identifizierung der Patienten, Summe_Lager = Lagerausgang von VIII-Konzentrat, DB = Dauerbehandlung, BB = Blutungsbehandlung, KB = Krankenhausbehandlung, Vergleich_Lager_DB_BB_KB = Differenz der Summe des Lagerausgangs und der Summen von DB, BB und KB

Gr.	ID	Summe_ Lager	Jahre	Summe_ DB	Jahre	Summe_ BB	Jahre	Summe_ KB	Jahre	Vergleich_Lager_ DB_BB_KB
1	636	12101750	24	7898847	29	2468946	29	43000	29	1690957,0
2	591	5454000	24	2355100	24	1965850	24	0	24	1133050,0
2	528	4546500	24	2802210	22	838760	22	128500	22	777030,0
3	61	15646500	24	7897088	26	7079640	26	48410	26	621362,0
1	86	2270000	24	1329544	29	751694	29	13000	29	175762,0
3	270	2790500	24	14150	27	2537010	27	140010	27	99330,0
2	348	9903650	24	4089529	29	5614251	29	189150	29	10720,0
2	172	3800000	24	2991842	29	827528	29	1000	29	-20370,0
1	529	2947500	24	2550474	28	520318	28	1000	28	-124292,0
3	294	3506016	24	2160160	29	1318393	29	213140	29	-185677,0
3	38	14243250	25	10761030	29	3580920	29	92000	29	-190700,0
1	30	2860250	24	2571025	28	558500	28	5000	28	-274275,0
1	381	4740420	24	2812925	29	2183760	29	31500	29	-287765,0
3	190	2832000	24	1875063	29	1265054	29	13000	29	-321117,0
2	650	5489402	25	4616872	29	796672	29	442000	29	-366142,0
1	76	5831500	24	3996500	29	2132014	29	140900	29	-437914,0
2	326	4745000	24	2920579	29	2161795	29	132000	29	-469374,0

(Fortsetzung 1 Tabelle 14)

Gr.	ID	Summe_ Lager	Jahre	Summe_ DB	Jahre	Summe_ BB	Jahre	Summe_ KB	Jahre	Vergleich_Lager_ DB_BB_KB
3	420	1690960	24	1368885	29	761691	29	45000	29	-484616,0
3	467	3016250	24	3263190	29	312000	29	0	29	-558940,0
2	542	5933530	24	4100910	29	2244420	29	175210	29	-587010,0
1	131	10188950	24	8646839	29	1910560	29	227750	29	-596199,0
1	306	5465000	24	5402055	29	758240	29	9200	29	-704495,0
3	729	3472090	25	2837589	29	1286210	29	58000	29	-709709,0
1	722	5488000	25	4864335	29	1343210	29	0	29	-719545,0
1	686	36133970	24	12483785	29	24109140	29	276360	29	-735315,0
3	709	10231850	24	6212312	29	4824130	29	6000	29	-810592,0
1	581	5661500	24	2633750	29	3671330	29	172660	29	-816240,0
2	615	6652750	24	4666503	29	2555090	29	262230	29	-831073,0
3	325	2189500	24	1946098	29	1102230	29	0	29	-858828,0
2	401	5142250	24	3843012	29	2110680	29	61000	29	-872442,0
3	208	7528287	25	5751809	29	2175558	29	505000	29	-904080,0
3	642	4962954	24	3779621	27	2030098	27	100090	27	-946855,0
1	536	6412700	24	6350950	28	939280	28	70000	28	-947530,0
2	329	3891000	24	3138960	27	1712446	27	7000	27	-967406,0
2	197	5682250	24	4369328	29	2174278	29	111000	29	-972356,0
3	494	8297500	24	7080954	29	2229456	29	0	29	-1012910,0
2	225	7484650	24	3931040	29	4162240	29	430500	29	-1039130,0
2	169	3240870	24	2645022	29	1558308	29	104250	29	-1066710,0

(Fortsetzung 2 Tabelle 14)

Gr.	ID	Summe_ Lager	Jahre	Summe_ DB	Jahre	Summe_ BB	Jahre	Summe_ KB	Jahre	Vergleich_Lager_ DB_BB_KB
3	40	6987750	24	5525342	29	2374370	29	155000	29	-1066962,0
1	550	4436500	24	3641294	29	1785753	29	81450	29	-1071997,0
2	437	5430240	24	4397590	29	2024580	29	150680	29	-1142610,0
3	441	5632500	24	6297730	29	327070	29	159500	29	-1151800,0
2	541	4287870	24	3483285	29	1900699	29	140780	29	-1236894,0
1	331	3276750	24	3007408	28	1658950	29	11000	29	-1400608,0
3	2	13088000	24	9972504	29	4505398	29	24000	29	-1413902,0
3	546	9129750	24	5987693	29	4192362	29	448362	29	-1498667,0
2	77	9201500	24	6478520	29	3514270	29	795000	29	-1586290,0
1	520	7502000	25	7772744	29	1419000	29	79500	29	-1769244,0
3	632	5726000	24	4573694	29	2079760	29	1662332	29	-2589786,0

Tabelle 15: Durchschnittliche Faktor VIII Gaben pro Jahr über alle Jahre hinweg ab dem ersten dokumentierten Lagerausgang), ID = ID der Patienten, Summe_Lager = Lagerausgang von VIII-Konzentrat, DB = Dauerbehandlung, BB = Blutungsbehandlung, KB = Krankenhausbehandlung, Vergleich_Lager_DB_BB_KB = Differenz der durchschnittlichen Summe des Lagerausgangs und der durchschnittlichen Summen von DB, BB und KB pro Patient

Gruppe	ID	Summe_Lager	Jahre	Summe_DB	Jahre	Summe_BB	Jahre	Summe_KB	Jahre	Vergleich_Lager_DB_BB_KB
1	636	504239,6	24	305315,7	24	98248,3	24	1791,7	24	98883,9
2	591	227250,0	24	114365,8	19	82542,1	19	0,0	19	30342,1
2	348	412652,1	24	148453,3	24	228810,8	24	5458,3	24	29929,6
1	86	94583,3	24	41364,6	24	27072,9	24	541,7	24	25604,2
2	528	189437,5	24	116094,1	17	44124,7	17	7441,2	17	21777,5
2	172	158333,3	24	106447,9	24	30531,3	24	41,7	24	21312,5
3	38	569730,0	25	415138,0	25	137810,0	25	3680,0	25	13102,0
1	686	1505582,1	24	489414,2	24	994775,4	24	9541,7	24	11850,8
3	294	146084,0	24	76631,3	24	51224,3	24	8880,8	24	9347,6
3	632	238583,3	24	151564,6	24	61042,1	24	16698,3	24	9278,3
1	381	197517,5	24	104069,0	24	84508,3	24	1125,0	24	7815,2
3	494	345729,2	24	271479,2	24	66687,5	24	0,0	24	7562,5
2	650	219576,1	25	166167,8	25	28177,7	25	17680,0	25	7550,6
3	546	380406,3	24	217049,7	24	141626,8	24	14973,4	24	6756,4
1	529	122812,5	24	97403,0	23	18989,1	23	0,0	23	6420,3
3	270	116270,8	24	363,6	22	103250,0	22	6295,5	22	6361,7
3	2	545333,3	24	372843,8	24	165572,9	24	1000,0	24	5916,7

(Fortsetzung 1 Tabelle 15)

Gruppe	ID	Summe_Lager	Jahre	Summe_DB	Jahre	Summe_BB	Jahre	Summe_KB	Jahre	Vergleich_Lager _DB_BB_KB
3	40	291156,3	24	196393,8	24	82735,4	24	6208,3	24	5818,8
1	550	184854,2	24	125510,4	24	50500,0	24	3333,3	24	5510,4
3	208	301131,5	25	201298,8	25	74174,4	25	20200,0	25	5458,3
2	225	311860,4	24	130395,8	24	158818,8	24	17354,2	24	5291,7
2	541	178661,3	24	115531,2	24	57659,2	24	666,7	24	4804,3
3	325	91229,2	24	59920,8	24	26674,0	24	0,0	24	4634,5
2	77	383395,8	24	219854,2	24	129708,3	24	29312,5	24	4520,8
2	615	277197,9	24	163776,0	24	98625,0	24	10416,7	24	4380,2
3	467	125677,1	24	111218,8	24	11093,8	24	0,0	24	3364,6
1	581	235895,8	24	94562,5	24	132531,3	24	5729,2	24	3072,9
2	437	226260,0	24	155683,8	24	67560,0	24	0,0	24	3016,3
2	326	197708,3	24	103705,4	24	85520,8	24	5500,0	24	2982,1
1	131	424539,6	24	339902,5	24	72232,1	24	9489,6	24	2915,4
3	190	118000,0	24	67354,2	24	47770,8	24	541,7	24	2333,3
2	197	236760,4	24	153270,8	24	76634,2	24	4625,0	24	2230,4
2	401	214260,4	24	133095,5	24	76657,1	24	2541,7	24	1966,2
3	420	70456,7	24	36903,1	24	29980,0	24	1875,0	24	1698,5
2	329	162125,0	24	88068,2	22	72774,5	22	318,2	22	964,2
3	709	426327,1	24	231300,0	24	193822,9	24	250,0	24	954,2
3	441	234687,5	24	217260,4	24	12614,6	24	4364,6	24	447,9

(Fortsetzung 2 Tabelle 15)

Gruppe	ID	Summe_Lager	Jahre	Summe_DB	Jahre	Summe_BB	Jahre	Summe_KB	Jahre	Vergleich_Lager _DB_BB_KB
2	542	247230,4	24	162592,1	24	78591,3	24	6095,0	24	-47,9
3	642	206789,8	24	137075,9	22	70067,5	22	0,0	22	-353,6
1	306	227708,3	24	208132,9	24	20104,2	24	354,2	24	-882,9
1	30	119177,1	24	99305,4	23	21369,6	23	195,7	23	-1693,6
1	722	219520,0	25	180688,6	25	42214,4	25	0,0	25	-3383,0
1	520	300080,0	25	247610,0	25	53060,0	25	3180,0	25	-3770,0
2	169	135036,3	24	87697,5	24	49244,2	24	2229,2	24	-4134,6
3	729	138883,6	25	98214,8	25	43397,2	25	2320,0	25	-5048,4
1	76	242979,2	24	166458,3	24	77966,7	24	4104,2	24	-5550,0
1	536	267195,8	24	237653,0	23	34619,6	23	3043,5	23	-8120,3
3	61	651937,5	24	349111,8	21	317214,3	21	714,3	21	-15102,9
1	331	136531,3	24	100381,2	23	58208,3	24	458,3	24	-22516,6

Tabelle 16: Aufteilung der Patienten (Klasse 0 \leq Median vs. Klasse1 $>$ Median) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde, N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBl = Schwere Blutungen (Muskeln+Gelenke), alleBl =alle Blutungen

Variable 1	Variable 2	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutGsp1978_ 1988	0	25	0,92		0	5
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutGsp1978_ 1988	1	24	2,08	1,1874	0	19
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutGaA1978_ 1988	0	25	0,84	3,8439	0	3
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutGaA1978_ 1988	1	24	1,79	1,0279	0	6
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutG1978_ 1988	0	25	1,76	1,9332	0	6
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutG1978_ 1988	1	24	3,87	1,562	0	20
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutMsp1978_ 1988	0	25	0,8	4,3068	0	6
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutMsp1978_ 1988	1	24	1,33	1,3844	0	9
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutMaA1978_ 1988	0	25	1,48	1,9486	0	6
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutMaA1978_ 1988	1	24	1,7	1,4754	0	10
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutM1978_ 1988	0	25	2,28	2,0951	0	10
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutM1978_ 1988	1	24	3,04	2,3007	0	12
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutML1978_ 1988	0	25	93,8	3,1135	25	211
MedianDB_Gruppe 1978_1988	BlutML1978_ 1988	1	24	82,5	53,184	5	174
MedianDB_Gruppe 1978_1988	SchwereBl1978 _1988	0	25	4,04	47,359	0	15
MedianDB_Gruppe 1978_1988	SchwereBl1978 _1988	1	24	6,91	3,0205	0	25

(Fortsetzung Tabelle 16)

Variable 1	Variable 2	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
MedianDB_Gruppe 1978_1988	alleBI1978_ 1988	0	25	95,56	6,1143	26	213
MedianDB_Gruppe 1978_1988	alleBI1978_ 1988	1	24	86,37	53,238	5	175
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutGsp1989_ 1998	0	25	0,36	46,674	0	3
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutGsp1989_ 1998	1	24	1,04	0,7572	0	6
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutGaA1989_ 1998	0	25	0,64	1,6011	0	5
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutG1989_ 1998	1	24	1,87	1,3844	0	7
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutMsp1989_ 1998	0	25	0,48	2,0708	0	3
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutMsp1989_ 1998	1	24	0,5	0,8226	0	3
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutMaA1989_ 1998	0	25	1,44	0,8847	0	10
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutMaA1989_ 1998	1	24	1,66	2,2927	0	7
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutM1989_ 1998	0	25	1,92	1,9927	0	12
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutM1989_ 1998	1	24	2,16	2,7677	0	7
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutML1989_ 1998	0	25	50,96	2,3896	7	203
MedianDB_Gruppe 1989_1998	BlutML1989_ 1998	1	24	46,41	39,953	3	129
MedianDB_Gruppe 1989_1998	SchwereBI1989_ 1998	0	25	2,92	35,689	0	17
MedianDB_Gruppe 1989_1998	SchwereBI1989_ 1998	1	24	4,04	3,8613	0	14
MedianDB_Gruppe 1989_1998	alleBI1989_ 1998	0	25	51,96	3,8727	7	203
MedianDB_Gruppe 1989_1998	alleBI1989_ 1998	1	24	48,29	39,963	3	130

Tabelle 17: Aufteilung der Patienten (Klasse 0 \leq Median vs. Klasse1 $>$ Median) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde; N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML= Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBl = Schwere Blutungen (Muskeln+Gelenke), alleBl = alle Blutungen

Variable 1	Variable 2	Klasse	N	Mean	StDev	Min.	Max.
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutGsp1999_ 2006	0	25	0,12	0,3317	0	1
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutGsp1999_ 2006	1	24	0,5	0,8847	0	3
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutGaA1999_ 2006	0	25	0,56	0,8206	0	3
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutGaA1999_ 2006	1	24	0,45	0,833	0	3
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutG1999_ 2006	0	25	0,68	0,8524	0	3
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutG1999_ 2006	1	24	0,95	1,1971	0	4
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutMsp1999_ 2006	0	25	0,2	0,6455	0	3
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutMsp1999_ 2006	1	24	0,16	0,637	0	3
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutMaA1999_ 2006	0	25	1,16	1,3441	0	4
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutMaA1999_ 2006	1	24	0,75	1,6219	0	7
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutM1999_ 2006	0	25	1,36	1,7767	0	7
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutM1999_ 2006	1	24	0,91	1,6659	0	7
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutML1999_ 2006	0	23	25,47	19,064	2	67
MedianDB_Gruppe 1999_2006	BlutML1999_ 2006	1	23	30,52	31,49	2	135
MedianDB_Gruppe 1999_2006	SchwereBl 1999_2006	0	25	2,04	2,2635	0	8
MedianDB_Gruppe 1999_2006	SchwereBl 1999_2006	1	24	1,87	2,2518	0	8
MedianDB_Gruppe 1999_2006	alleBl1999_ 2006	0	23	26,13	18,953	3	67

(Fortsetzung Tabelle 17)

Variable 1	Variable 2	Klasse	N	Mean	StDev	Min.	Max.
MedianDB_Gruppe 1999_2006	alleBI1999_ 2006	1	23	31,52	31,63	2	136
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutGsp1978 _2006	0	25	1,44	1,959	0	9
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutGsp1978 _2006	1	24	3,58	4,880	0	24
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutGaA1978 _2006	0	25	2,36	2,498	0	8
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutGaA1978 _2006	1	24	2,75	3,110	0	11
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutG1978_ 2006	0	25	3,8	3,253	0	11
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutG1978_ 2006	1	24	6,33	5,537	0	25
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutMsp1978_ 2006	0	25	1,4	2,160	0	9
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutMsp1978_ 2006	1	24	2,08	2,518	0	10
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutMaA1978 _2006	0	25	4,12	3,711	0	12
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutMaA1978 _2006	1	24	4,08	3,682	0	12
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutM1978_ 2006	0	25	5,52	4,770	0	14
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutM1978_ 2006	1	24	6,16	4,949	0	14
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutML1978_ 2006	0	23	179,5	84,177	58	442
MedianDB_Gruppe 1978_2006	BlutML1978_ 2006	1	23	163	84,39	31	310
MedianDB_Gruppe 1978_2006	SchwereBI 1978_2006	0	25	9,32	6,9024	1	25
MedianDB_Gruppe 1978_2006	SchwereBI 1978_2006	1	24	12,5	9,169	0	38
MedianDB_Gruppe 1978_2006	alleBI1978_ 2006	0	23	183,3	83,851	58	444
MedianDB_Gruppe 1978_2006	alleBI1978_ 2006	1	23	169,5	84,166	34	317

Tabelle 18: Aufteilung der Patienten (\leq Median vs. $>$ Median) anhand der Summe für die Dauerbehandlung (DB) und t-Tests; BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBI = Schwere Blutungen, alleBI = alle Blutungen

Klasse	Variable	tValue	N	Signifikanz p
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutGsp1978_1988	-1,44	47	0,1554
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutGaA1978_1988	-2,16	47	0,0356
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutG1978_1988	-2,30	47	0,0257
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutMsp1978_1988	-1,11	47	0,2735
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutMaA1978_1988	-0,44	47	0,6601
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutM1978_1988	-0,98	47	0,3337
MedianDB_Gruppe1978_1988	BlutML1978_1988	0,78	47	0,4368
MedianDB_Gruppe1978_1988	SchwereBI1978_1988	-2,10	47	0,041
MedianDB_Gruppe1978_1988	alleBI1978_1988	0,64	47	0,5246
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutGsp1989_1998	-1,92	47	0,0612
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutGaA1989_1998	-0,52	47	0,6089
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutG1989_1998	-1,75	47	0,0874
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutMsp1989_1998	-0,08	47	0,935
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutMaA1989_1998	-0,37	47	0,714
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutM1989_1998	-0,33	47	0,7404
MedianDB_Gruppe1989_1998	BlutML1989_1998	0,42	47	0,677
MedianDB_Gruppe1989_1998	SchwereBI1989_1998	-1,02	47	0,3153
MedianDB_Gruppe1989_1998	alleBI1989_1998	0,34	47	0,7385
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutGsp1999_2006	-2,01	47	0,0506
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutGaA1999_2006	0,43	47	0,6689
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutG1999_2006	-0,94	47	0,3517
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutMsp1999_2006	0,18	47	0,8565
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutMaA1999_2006	0,97	47	0,3394
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutM1999_2006	0,90	47	0,3726
MedianDB_Gruppe1999_2006	BlutML1999_2006	-0,66	44	0,5146
MedianDB_Gruppe1999_2006	SchwereBI1999_2006	0,26	47	0,7993
MedianDB_Gruppe1999_2006	alleBI1999_2006	-0,70	44	0,4869
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutGsp1978_2006	-2,03	47	0,0478
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutGaA1978_2006	-0,48	47	0,63
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutG1978_2006	-1,96	47	0,0557

(Fortsetzung Tabelle 18)

Klasse	Variable	tValue	N	Signifi- kanz p
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutMsp1978_2006	-1,02	47	0,3125
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutMaA1978_2006	0,03	47	0,9725
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutM1978_2006	-0,47	47	0,6436
MedianDB_Gruppe1978_2006	BlutML1978_2006	0,66	44	0,5119
MedianDB_Gruppe1978_2006	SchwereBI1978_2006	-1,38	47	0,1756
MedianDB_Gruppe1978_2006	alleBI1978_2006	0,55	44	0,582

Tabelle 19: Aufteilung der Patienten (äußere Tertiale) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde; N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBl = Schwere Blutungen, alleBl = alle Blutungen

Klasse	Variable	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutGsp 1978_1988	1	17	1,17	1,3339	0	5
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutGsp 1978_1988	3	17	2,23	4,5212	0	19
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutGaA 1978_1988	1	17	0,94	1,029	0	3
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutGaA 1978_1988	3	17	1,47	1,6999	0	5
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutG 1978_1988	1	17	2,11	1,6539	0	6
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutG 1978_1988	3	17	3,70	4,8058	0	20
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutMsp 1978_1988	1	17	1	1,6202	0	6
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutMsp 1978_1988	3	17	1,58	2,2377	0	9
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutMaA 1978_1988	1	17	1,52	1,6627	0	6
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutMaA 1978_1988	3	17	1,82	2,4299	0	10
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutM 1978_1988	1	17	2,52	2,6248	0	10
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutM 1978_1988	3	17	3,41	3,5366	0	12
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutML 1978_1988	1	17	98,70	54,6074	32	211
TertialDB_Gruppe 1978_1988	BlutML 1978_1988	3	17	85,17	53,038	5	174
TertialDB_Gruppe 1978_1988	SchwereBl 1978_1988	1	17	4,64	3,3343	1	15

(Fortsetzung 1 Tabelle 19)

Klasse	Variable	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
TertialDB_Gruppe 1978_1988	SchwereBl 1978_1988	3	17	7,11	6,9181	0	25
TertialDB_Gruppe 1978_1988	alleBl 1978_1988	1	17	100,8	54,5324	33	213
TertialDB_Gruppe 1978_1988	alleBl 1978_1988	3	17	88,88	52,4606	5	175
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutGsp 1989_1998	1	17	0,23	0,7524	0	3
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutGsp 1989_1998	3	17	1	1,8708	0	6
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutGaA 1989_1998	1	17	0,64	1,4116	0	5
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutGaA 1989_1998	3	17	0,76	1,4803	0	6
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutG 1989_1998	1	17	0,88	1,4951	0	5
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutG 1989_1998	3	17	1,76	2,3326	0	7
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMsp 1989_1998	1	17	0,41	0,7123	0	2
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMsp 1989_1998	3	17	0,35	0,7019	0	2
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMaA 1989_1998	1	17	1,58	2,6471	0	10
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMaA 1989_1998	3	17	1,58	2,2655	0	7
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutM 1989_1998	1	17	2	3,1623	0	12
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutM 1989_1998	3	17	1,94	2,6568	0	7
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutML 1989_1998	1	17	52,76	44,9799	7	203
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutML 1989_1998	3	17	41	37,054	3	129
TertialDB_Gruppe 1989_1998	SchwereBl 1989_1998	1	17	2,88	4,3428	0	17

(Fortsetzung 2 Tabelle 19)

Klasse	Variable	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
TertialDB_Gruppe 1989_1998	SchwereBI 1989_1998	3	17	3,70	4,3984	0	14
TertialDB_Gruppe 1989_1998	alleBI 1989_1998	1	17	53,64	44,8483	7	203
TertialDB_Gruppe 1989_1998	alleBI 1989_1998	3	17	42,76	37,9614	3	130
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMsp 1989_1998	3	17	0,35	0,7019	0	2
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMaA 1989_1998	1	17	1,58	2,6471	0	10
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutMaA 1989_1998	3	17	1,58	2,2655	0	7
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutM 1989_1998	1	17	2	3,1623	0	12
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutM 1989_1998	3	17	1,94	2,6568	0	7
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutML 1989_1998	1	17	52,76	44,9799	7	203
TertialDB_Gruppe 1989_1998	BlutML 1989_1998	3	17	41	37,054	3	129
TertialDB_Gruppe 1989_1998	SchwereBI 1989_1998	1	17	2,88	4,3428	0	17
TertialDB_Gruppe 1989_1998	SchwereBI 1989_1998	3	17	3,70	4,3984	0	14
TertialDB_Gruppe 1989_1998	alleBI 1989_1998	1	17	53,64	44,8483	7	203
TertialDB_Gruppe 1989_1998	alleBI 1989_1998	3	17	42,76	37,9614	3	130

Tabelle 20: Aufteilung der Patienten (äußere Tertiale) anhand der Summe des Faktor VIII Konzentrats, die für die Dauerbehandlung (DB) verwendet wurde; N = Anzahl, StdDev = Standardabweichung, Minimum/Maximum, BlutG = Schwere Gelenkblutung, sp = spontan, aA = aus äußeren Anlass, BlutM = Schwere Muskelblutung, BlutML = Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBl = Schwere Blutungen, alleBl = alle Blutungen

Klasse	Variable	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutGsp1999_2006	1	17	0,11	0,3321	0	1
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutGsp1999_2006	3	17	0,41	0,7123	0	2
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutGaA1999_2006	1	17	0,52	0,7174	0	2
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutGaA1999_2006	3	17	0,52	0,8745	0	3
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutG1999_2006	1	17	0,64	0,7859	0	2
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutG1999_2006	3	17	0,94	1,1974	0	4
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutMsp1999_2006	1	17	0,23	0,7524	0	3
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutMsp1999_2006	3	17	0,05	0,2425	0	1
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutMaA1999_2006	1	17	1,23	1,3933	0	4
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutMaA1999_2006	3	17	0,76	1,715	0	7
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutM1999_2006	1	17	1,47	1,9078	0	7
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutM1999_2006	3	17	0,82	1,7042	0	7
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutML1999_2006	1	16	25,56	19,4935	2	64
TertialDB_Gruppe 1999_2006	BlutML1999_2006	3	17	34,29	34,6857	2	135

(Fortsetzung 1 Tabelle 20)

Klasse	Variable	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
TertialDB_Gruppe 1999_2006	SchwereBI 1999_2006	1	17	2,11	2,3152	0	8
TertialDB_Gruppe 1999_2006	SchwereBI 1999_2006	3	17	1,76	2,0472	0	8
TertialDB_Gruppe 1999_2006	alleBI1999_ 2006	1	16	26,18	19,3846	3	64
TertialDB_Gruppe 1999_2006	alleBI1999_ 2006	3	17	35,23	34,9277	2	136
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutGsp 1978_2006	1	17	1,05	1,1974	0	4
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutGsp 1978_2006	3	17	4	5,7228	0	24
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutGaA 1978_2006	1	17	1,70	1,961	0	7
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutGaA 1978_2006	3	17	2,70	3,3497	0	11
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutG 1978_2006	1	17	2,76	2,3057	0	7
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutG 1978_2006	3	17	6,70	6,2426	0	25
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutMsp 1978_2006	1	17	1,11	1,409	0	5
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutMsp 1978_2006	3	17	2,35	2,8049	0	10
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutMaA 1978_2006	1	17	4,05	3,9917	0	12
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutMaA 1978_2006	3	17	4,35	3,9834	0	12
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutM 1978_2006	1	17	5,17	4,4894	0	14
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutM 1978_2006	3	17	6,70	5,3708	0	14
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutML 1978_2006	1	15	184,7	95,8119	58	442
TertialDB_Gruppe 1978_2006	BlutML 1978_2006	3	17	175,6	89,4504	31	310

(Fortsetzung 2 Tabelle 20)

Klasse	Variable	Klasse	N	Mean	StdDev	Min.	Max.
TertialDB_Gruppe 1978_2006	SchwereBI 1978_2006	1	17	7,94	6,2697	1	21
TertialDB_Gruppe 1978_2006	SchwereBI 1978_2006	3	17	13,41	10,0627	0	38
TertialDB_Gruppe 1978_2006	alleBI1978_ 2006	1	15	187,3	95,5889	58	444
TertialDB_Gruppe 1978_2006	alleBI1978_ 2006	3	17	182,3	89,2453	34	317

Tabelle 21: Aufteilung der Patienten (äußere Tertiale) anhand der Summe für die Dauerbehandlung (DB) und t-Tests; BlutG= Schwere Gelenkblutung, sp=spontan, aA= äußerer Anlass, BlutM= Schwere Muskelblutung, BlutML= Schwere Muskelblutungen und leichte Blutungen, SchwereBl= Schwere Blutungen (Muskeln+Gelenke), alleBl= alle Blutungen

Klasse	Variable	tValue	DF	Signifi- kanz P
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutGsp1978_1988	-0,93	32	0,3613
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutGaA1978_1988	-1,1	32	0,2802
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutG1978_1988	-1,29	32	0,2068
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutMsp1978_1988	-0,88	32	0,3865
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutMaA1978_1988	-0,41	32	0,6832
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutM1978_1988	-0,83	32	0,4149
TertialDB_Gruppe1978_1988	BlutML1978_1988	0,73	32	0,469
TertialDB_Gruppe1978_1988	SchwereBl1978_1988	-1,33	32	0,1941
TertialDB_Gruppe1978_1988	alleBl1978_1988	0,65	32	0,5199
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutGsp1989_1998	-1,56	32	0,1277
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutGaA1989_1998	-0,24	32	0,8141
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutG1989_1998	-1,31	32	0,1985
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutMsp1989_1998	0,24	32	0,8099
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutMaA1989_1998	0	32	1
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutM1989_1998	0,06	32	0,9535
TertialDB_Gruppe1989_1998	BlutML1989_1998	0,83	32	0,4114
TertialDB_Gruppe1989_1998	SchwereBl1989_1998	-0,55	32	0,5866
TertialDB_Gruppe1989_1998	alleBl1989_1998	0,76	32	0,4507
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutGsp1999_2006	-1,54	32	0,1327
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutGaA1999_2006	0	32	1
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutG1999_2006	-0,85	32	0,4035
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutMsp1999_2006	0,92	32	0,3643
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutMaA1999_2006	0,88	32	0,3864

(Fortsetzung Tabelle 21)

Klasse	Variable	tValue	DF	Signifi- kantz P
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutM1999_2006	1,04	32	0,3048
TertialDB_Gruppe1999_2006	BlutML1999_2006	-0,88	31	0,3837
TertialDB_Gruppe1999_2006	SchwereBI1999_2006	0,47	32	0,6409
TertialDB_Gruppe1999_2006	alleBI1999_2006	-0,91	31	0,3689
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutGsp1978_2006	-2,07	32	0,0462
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutGaA1978_2006	-1,06	32	0,2961
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutG1978_2006	-2,44	32	0,0203
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutMsp1978_2006	-1,62	32	0,1145
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutMaA1978_2006	-0,22	32	0,8311
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutM1978_2006	-0,9	32	0,3744
TertialDB_Gruppe1978_2006	BlutML1978_2006	0,28	30	0,782
TertialDB_Gruppe1978_2006	SchwereBI1978_2006	-1,9	32	0,0661
TertialDB_Gruppe1978_2006	alleBI1978_2006	0,15	30	0,8785

Tabelle 22: Anzahl Schwere Gelenkblutungen (Knie-, Ellenbogen- und oberes Sprunggelenk), schwere Blutungen und sonstige Blutungen nach Gruppe 1,2,3 und Zeitintervallen differenziert

Schwere Gelenkblutungen	1978-1988	1989-1998	1999-2006
Gruppe 1	25	9	7
Gruppe 2	57	25	15
Gruppe 3	41	23	14
Summe	123	57	36
Schwere Blutungen			
Gruppe 1	41	33	8
Gruppe 2	41	41	27
Gruppe 3	46	26	20
Summe	128	100	55
Sonstige Blutungen			
Gruppe 1	1430	531	315
Gruppe 2	1170	670	292
Gruppe 3	1595	1087	559
Summe	4195	2288	1166

Tabelle 23: Berechnung Anzahl der Blutungen pro Jahr und pro Patient

	1978-1988	1989-1998	1999-2006	1978-2006
Gelenkblutungen	$(123/11)/49 = 0,23$	$(57/10)/49 = 0,12$	$(36/8)/49 = 0,09$	$(216/29)/49 = 0,15$
Schwere Blutungen	$(128/11)/49 = 0,24$	$(100/10)/49 = 0,20$	$(55/8)/49 = 0,14$	$(283/29)/49 = 0,2$
Sonstige Blutungen	$(4195/11)/49 = 7,78$	$(2288/10)/49 = 4,67$	$(1166/8)/49 = 2,97$	$(7649/29)/49 = 5,38$
Total	$(4446/11)/49 = 8,25$	$(2455/10)/49 = 5,01$	$(1257/8)/49 = 3,2$	$(8148/29)/49 = 5,73$

Tabelle 24: Summe der Gelenkblutungen 1978 bis 2006 unter Abzug der Patienten mit Datenlücken beim radiologischen Score (Gr.1: 5 Patienten, Gr.2: 8 Patienten, Gr.3:7 Patienten aus Wertung genommen)

Gelenkblutungen		Kniegelenk	OSG	Ellenbogengelenk	Gesamt
Gr.1	1978-88	10	10	0	30
	1989-98	2	0	1	
	1999-06	2	5	0	
Gr.2	1978-88	13	15	12	63
	1989-98	4	7	1	
	1999-06	1	7	3	
Gr.3	1978-88	9	6	9	43
	1989-98	5	4	0	
	1999-06	6	4	0	

Tabelle 25: Summe des radiologischen Scores 1978 und 2006 unter Abzug der Patienten mit Datenlücken (Gr.1: 5 Patienten, Gr.2: 8 Patienten, Gr.3: 7 Patienten aus der Wertung genommen)

Rad. Score		Kniegelenk	OSG	Ellenbogengelenk	Gesamt
Gr.1	1978	3	8	8	19
	2006	35	67	30	132
Gr.2	1978	19	25	13	57
	2006	49	89	25	163
Gr.3	1978	17	60	62	139
	2006	88	156	117	361

Literaturverzeichnis

Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculoskeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand* 1965; Suppl 77: 7-80

Aledort LM, Haschemeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of Orthopedic outcomes for severe factor VIII deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. *Journal of Int. Medicine* 1994; 236: 391-399

Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR, Hall DE, Kiek PJ. Prophylaxis in haemophilia: A double blind controlled trial. *British Journal of Haematology* 1976; 33: 81-90

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. *British Journal of Haematology* 1999; 105:1109-1113

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

Berntorp E, Astermark J, Björkman 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 prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003; 9 (Suppl 1):1-4

Blake DR, Gallanger PJ, Potter AR, Bell MJ, Bacon PA. The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease. A histologic assessment of patients with early rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 495-501

Brackmann HH, Hofmann P, Etzel F, Egli H, Home care of haemophilia in West Germany. *Thromb Haemost* 1976; 35: 544-552

Brackmann HH. Proceedings of the 1.International Symposium on Hemophilia Treatment. 1978: 1-18

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

Brackmann HH, Schwaab R, Oldenburg J, Schramm W. Substitutionsbedürftige Koagulopathien. In: Brackmann HH, Schwaab R, Oldenburg J Schramm W (Hrsg.). Klinische Anwendung plasmatischer und rekombinanter Gerinnungsfaktoren. Bremen: Uni-med Verlag, 2003: 52-55

Brackmann HH, Oldenburg J. Diagnostik, Klinik und Therapie der Hämophilie A und B. In: Müller- Berghaus G, Pötsch B (Hrsg.). Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik. Berlin, Hamburg: Springer Verlag, 1999: 185-197

Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic versus on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe haemophilia A: Results from a 13-month crossover study. *Thromb haemost* 2010; 8: 83-89

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

De Palma AF. Hemophilic Arthropathy. *Clin Orth* 1967; 52:154-165

Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson Scores in severe haemophilia. *Acta Radiologica* 2002; 43: 528-532

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 hemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337-2341

Hakobyan N, Kazarian T, Valentino LA. Synovitis in a murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2005; 11: 227-232

Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar AA, Jabbar KJ, Valentino LA. Pathobiology of hemophilic synovitis: Over-expression of mdm2 oncogene. *Blood* 2004; 104: 2060-2064

Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl.2): 10-15

Herrmann FH, Wulff K. Gerinnungsfaktoren VII, VIII, IX- Ausgewählte Aspekte zur Molekulargenetik und Gendiagnostik. *Hämostaseologie* 2004: 94-107

Hopff F. Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen. Becker, Würzburg, 1928

Hooiveld M, Roosendaal G, Vianen M, van den Berg M, Bijlsma J, Lafaerber F. Blood-induced joint damage: Long-term effects in vitro and in vivo. *J Rheumatol* 2003; 30: 339-344

Khawaji M, Astermark J, Akesson K, Berntorp E. Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term prophylaxis. *Blood coagulation Fibrinolysis*, 2011; 22: 50-55

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

Lafeber FP, Vander Kraan PM, van Roy JL, Huber-Bruning O, Bijlsma JW. Articular cartilage explants culture: an appropriate in vitro system to compare osteoarthritic and normal human cartilage. *Connect Tissue Res* 1993; 29: 287-299

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. *The New England Journal of Medicine* 2007; 357: 535-544

McKee PA. Haemostasis and disorders of blood coagulation. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JJ, Brown MS (Hrsg.). *The metabolic basis of inherited disease* (ed5). New York: McGraw-Hill, 1983: 1531

Mainardi CL, Levine PH, Werb Z, Harris ED. Proliferative synovitis in hemophilia: biochemical and morphologic observations. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 137-144

Morris CJ, Blake DR, Wainwright AC, Steven MM. Relationship between iron deposits and tissue damage in the synovium: An ultrastructural study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 21-26

Nilsson IM, Berntorp E, Löfquist 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, Hertfelder HJ. Hämophilie A und B. In: Bruhn H, Schambeck CM, Hach-Wunderle V (Hrsg.). *Hämostaseologie für die Praxis*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2007: 261-272

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

Pettersson H. Hemophilic Arthropathy, In: Diagnostic imaging in Hemophilia, 1985: 23-68

Pötzsch B, Madlener K. Plasmatisch bedingte hämorrhagische Diathesen- Von-Willebrand-Erkrankung (vWE). In: Pötzsch B, Madlener K (Hrsg.). Gerinnungskonsil. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2002: 35-37

Prel J-P du, Hammel G, Röhring B, Blettner M. Konfidenzintervall oder p-Wert? Teil 4 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen. Dtsch Arztebl Int 2009: 335-339

Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, herausgegeben vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des wissenschaftlichen Beirats, 4. Auflage, 2008, Kapitel 6.5.1 und 6.5.2

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

Roosendaal G, Vianen ME, Wenting MJ, van Rinsum AC, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. J Bone Joint Surg Br. 1998; 80: 540-545

Roosendaal G, Vianen ME, Marx JJ, van den Berg HM, Lafeber FP, Bijlsma JW. Blood-induced joint damage: A human in vitro study. Arthritis Rheum 1999; 42: 1025-1032

Roosendaal G, Lafeber FP. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. Haemophilia 2006; 12 Suppl.3, 117-121

Rosner F. Ancient descriptions of hemophilia and preconception gender selection. JAMA 1984; 252: 900

Roy S, Ghadially FN. Pathology of experimental haemarthrosis. Ann Rheum Dis. 1966; 25: 402-415

Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. A controlled study of treating haemophilia A on an out-patient basis. *Deutsche medizinische Wochenschr.* 1976; 101: 141-148

Schramm W, Scharrer I. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. GTH Hämophiliakommission, update 1999. *Hämophiliablätter* 2000; 34: 62-65

Schramm W. Blood safety in the european community: An initiative for optimal use: Conference proceedings, Wildbad Kreuth 20-22 May 1999; ISBN 3-00-005705-6, S.24 u. S.44

Silbernagel S, Lang F. Blutstillung (Hämostase) und ihre Störungen. In: Silbernagel S, Lang F, (Hrsg.). *Taschenatlas Pathophysiologie*, 3.Auflage, Stuttgart- New York KG: Georg Thieme Verlag, 2009: 65-69

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

Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittmann DD, Kaufman RJ, Brown E, Shoemaker C, Orr EC. Molecular cloning of a cDNA encoding human antihemophilic factor. *Nature* 1984; 312: 342-347

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

Valentino LA, Hakobyan N, Kazarian T, Jabbar KJ, Jabbar AA. Experimental hemophilic synovitis: Rationale and development of murine model of human factor VIII deficiency. *Haemophilia* 2004; 10: 280-287

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

Wen FQ, Jabbar AA, Chen YX, Karzarian T, Patel DA, Valentino LA. C-myc proto-oncogene expression in hemophilic synovitis: In vitro studies of the effects of iron and ceramide. *Blood* 2002; 100: 912-916

Wood K, Omer A, Shaw MT. Haemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. *Br J Radiol*, 1969; 42: 498-505

Danksagungen

Bei Professor Dr. med. Johannes Oldenburg möchte ich mich für die Überlassung des Themas und die Unterstützung sehr bedanken. Trotz großer Arbeitsbelastung war er stets zu Gesprächen bereit und hat durch seine Hilfsbereitschaft zum Gelingen der Arbeit wesentlich beigetragen.

Bei Herrn Dr. med. Goldmann möchte ich mich ebenfalls für seine Unterstützung bedanken.

Besonderen Dank gilt meinem Mann Peter Krämer, der mich stets bei meinen Bemühungen zum Gelingen dieser Arbeit unterstützt hat und mir viel Kraft gegeben hat.

Auch bei meiner Familie möchte ich mich für ihren Zuspruch bedanken.

