

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

Abteilung für pädiatrische Hämostaseologie

Leiterin: Prof. Dr. med. Karin Kurnik

# **Übergewicht- und Adipositasprävalenz und deren sozioökonomische Aspekte bei Patienten mit angeborener Hämophilie**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von:

Dr. med. univ. Martin Olivieri

aus Sterzing

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Christoph Bidlingmaier

---

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Simon Schäfer

Prof. Dr. med. Rüdiger von Kries

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 11.10.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b> .....	<b>4</b>
1.1. Grundlagen Hämophilie.....	4
1.1.1. Historie .....	5
1.1.2. Pathophysiologie Hämostaseologisches System und Hämophilie.....	6
1.1.3. Grundlagen der Therapie .....	7
1.2. Adipositas .....	8
1.2.1. Grundlagen .....	8
1.2.2. Adipositas und Hämophilie.....	10
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>12</b>
2.1. Ziele und Patientenkollektiv.....	12
2.2. Studiendesign.....	12
2.3. Statistik.....	13
2.4. Datenschutz .....	13
2.5. Ethikvotum.....	14
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>15</b>
3.1. Prävalenz Adipositas.....	15
3.2. Jährlicher Faktorverbrauch und mögliche Kosteneinsparung.....	22
3.3. Blutungsinzidenz und OP .....	23
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>24</b>
<b>5. Zusammenfassung und Ausblick</b> .....	<b>26</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>28</b>
<b>7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>31</b>
<b>8. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>33</b>
<b>9. Danksagung</b> .....	<b>34</b>
<b>10. Eidesstaatliche Erklärung</b> .....	<b>35</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Grundlagen Hämophilie

Die Hämophilie ist eine X-chromosomal vererbte Erkrankung, die mit einem Mangel an Faktor VIII oder IX einhergeht. Je nach Restaktivität des Faktor VIII oder IX wird die Erkrankung in eine

schwere Form, < 1% Restaktivität

moderate Form, 1-5% Restaktivität

milde Form, >5% Restaktivität

unterteilt.<sup>1</sup>

Da diese Gerinnungsfaktoren eine entscheidende prokoagulatorische Rolle in der Gerinnungskaskade und Thrombinbildung spielen korreliert die Restaktivität mit der klinischen Blutungsneigung. Typische Blutungssymptome sind Hämatome, Weichteilblutungen, Epistaxis, Muskel- und Gelenkblutungen. Während bei Patienten mit schwerer Hämophilie bereits im Säuglingsalter Hämatome und mit zunehmender Mobilität Gelenkblutungen auftreten können, treten bei moderaten und insbesondere bei milden Formen Blutungen meist erst später bzw. nur im Rahmen von Verletzungen und Operationen auf (siehe Tab. 1).

Schweregrad	Restaktivität	Symptome
Schwer	<1 IU/dl (<0,01 IU/ml) oder <1% der normalen Aktivität	Spontane Blutungen in Gelenke oder Muskeln, bzw. nach inadäquatem Trauma
Mittel	1-5 IU/dl (0,01-0,05 IU/ml) oder 1-5 % der normalen Aktivität	spontane Blutungen möglich; prolongierte Blutungen nach Verletzungen oder Operationen
Leicht	5-40 IU/dl (0,05-0,40 IU/ml) oder 5-<40 % der normalen Aktivität	Blutungen nach größeren Verletzungen oder Operationen; spontane Blutungen sind selten

Tab. 1: Schweregradeinteilung Hämophilie modifiziert nach Blanchette et al.<sup>1</sup>

Die Inzidenz der Hämophilie A beträgt ca. 1:5.000 - 10.000, die der Hämophilie B 1:30.000 – 40.000.<sup>2</sup> Dem X-chromosomalen Erbgang entsprechend erkranken fast ausschließlich Männer, während Frauen als Konduktorinnen die Erkrankung an ihre Kinder vererben. In 70% der Fälle besteht eine positive Familienanamnese. Weltweit sind laut World Federation of Hemophilia (WFH) etwa 400.000 Menschen an Hämophilie erkrankt, in Deutschland leben ca. 9000 – 10.000 Patienten mit Hämophilie A oder B.<sup>3,4</sup>

Diagnostisch zeigt sich in Abhängigkeit der Restaktivität des Faktor VIII oder IX eine mehr oder weniger stark verlängerte aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) bei normaler Thrombin- und Prothrombinzeit.

### **1.1.1. Historie**

Die Hämophilie war schon im Altertum bekannt. Bereits im Talmud wurde deren Vererbbarkeit beschrieben: Söhne einer Frau, deren ersten zwei Söhne bei der Beschneidung verblutet waren, durften nicht mehr beschnitten werden. Zudem wurde festgelegt, dass auch die Söhne der Schwester der Mutter und aller Schwestern nicht mehr beschnitten werden durften. Abul Qasim al-Zahrawi („Albucasis“) beschrieb als erster die „Kauterisierung“ als eine mögliche Therapie. Erste wissenschaftliche Beschreibungen der Symptome und die Erkenntnis, dass nur Männer erkrankten reichen auf den Arzt John Conrad Otto im Jahre 1803 zurück. Frauen übertrugen zwar die Erkrankung, waren aber selbst nicht schwer betroffen. Friedrich Hopf bezeichnete die Erkrankung in seiner Doktorarbeit erstmal als „Haemorrhaphilie (= Liebe zur Blutung) und beschrieb sie als eine vererbare Erkrankung, die zu tödlichen Blutungen führen kann. Historisch gesehen wird die Hämophilie auch als eine „Erkrankung der Könige“ bezeichnet, da ausgehend von Königin Viktoria (1840-1901) mehrere europäische Königshäuser betroffen waren. Die englische Königin Viktoria, deren Töchter und Zarewitsch Alexej, Sohn des russischen Zaren Nikolaus II waren Konduktorinnen bzw. von einer schweren Hämophilie B betroffen.<sup>5-7</sup>

Entwicklung der Therapie:

Neben der frühen „Kauterisierung“ als Therapie der Blutungen wurde die Vollbluttransfusion erstmals 1840 von dem Arzt Samuel Lane im Lancet als wirksame Therapie beschrieben. Aufgrund der damaligen Unkenntnis der Blutgruppen traten vermehrt Transfusionszwischenfälle auf, sodass sich diese Therapie ebenso wenig wie die Transfusion von Lammblood (Jean Baptis Densi, 17. Jhr.) durchsetzen konnten. Ab 1935 wurde Plasma anstelle von Vollblut zur Therapie eingesetzt und seit 1955 stehen aufgereinigte Faktor Präparate zur Verfügung. Durch die Entwicklung von Kryopräzipitaten 1964 konnte das Volumen der Präparate deutlich reduziert werden. Plasmatische Präparate stellen auch in der heutigen Hämophilietherapie noch eine wichtige Therapiesäule dar. Nach dem Skandal um verseuchte Blutprodukte in den 80er Jahren, in dessen Rahmen unzählige Patienten mit HIV- und Hepatitis infiziert wurden werden sie aber zunehmend durch gentechnisch hergestellte Präparate ersetzt. Diese sind heute oft so verändert, dass sie eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen und damit längere Injektionsintervalle erlauben.

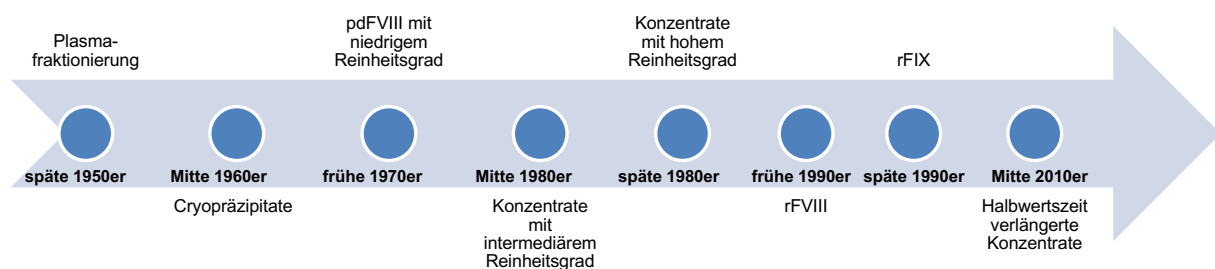


Abb. 1. Zeitstrahl zur Entwicklung der Faktor VIII und IX Präparate, modifiziert nach Key et al.<sup>8</sup>

### 1.1.2. Pathophysiologie Gerinnungssystem und Hämophilie

Physiologischer Weise steht das Gerinnungssystem in einem Gleichgewicht zwischen pro- und antikoagulatorischen Faktoren. Durch dieses ausgewogene Gleichgewicht wird verhindert, dass das Blut vermehrt gerinnt und Thrombosen auftreten, aber auch, dass es zur vermehrten Blutungen kommt. Zu beachten ist dabei, dass sich die Konzentrationen einzelner Gerinnungsfaktoren im Kindesalter, insbesondere unmittelbar postpartal, von denen im

Erwachsenenalter unterscheiden und sich erst ab einem Alter von 6-12 Monaten an die Erwachsenenpiegel angleichen<sup>9-12</sup>

Nach einer Gefäßverletzung mit Freisetzung von Gewebefaktor - „Tissue factor“ (TF) führt der komplexe Ablauf der primären Hämostase an der insbesondere Thrombozyten, Gefäßwand und Von Willebrand Faktoren beteiligt sind zu einem ersten Wundverschluss. Mit Aktivierung der plasmatischen Gerinnungskaskade (sekundäre Hämostase) über Faktor VII kommt es anschließend zu einer massiven Thrombinausschüttung mit Bildung eines Fibrinnetzes das damit einen stabilen Wundverschluss bildet. Anschließend wird im Rahmen des Wundheilungsprozesses dieses Gerinnsel über Plasmin wieder abgebaut und durch Kollagen ersetzt (Narbenbildung) (Abb 2). Je nachdem welcher Faktor nun in diesem Kaskadensystem fehlt tritt eine mehr oder weniger starke Blutungsneigung auf. Insbesondere ein Faktor VIII Mangel, aber auch ein Faktor IX Mangel sind mit einer deutlichen Blutungsneigung, die auch zum Auftreten spontaner Blutungen führt, verbunden.

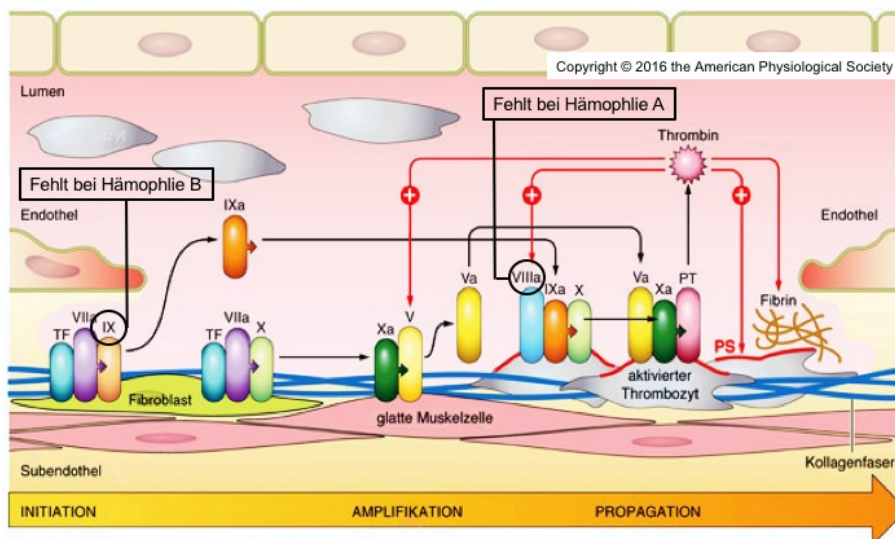


Abb. 2: Prokoagulatorische und Antikoagulatorische Einzelfaktoren und ihr Zusammenspiel in der Gerinnungskaskade modifiziert nach Bevers et al. <sup>13</sup>

### 1.1.3. Grundlagen der Therapie

Grundlage der Hämophilietherapie ist die Substitution von Faktor VIII oder IX mit dem Ziel, akute Blutungen zu stillen sowie durch eine regelmäßige Substitution den Talspiegel beim

Patienten anzuheben und so das Auftreten von spontanen Blutungen zu vermeiden. Das Auftreten blutungsbedingter Komplikationen insbesondere der Hämophiliearthropathie mit deutlicher Behinderung und Einschränkung der Lebensqualität kann dadurch reduziert werden.<sup>14-18</sup>

Um zudem das Auftreten der häufigsten Nebenwirkung der Therapie, nämlich die Entwicklung eines Inhibitors (= Alloantikörper gegen zugeführten Faktor VIII oder IX) zu reduzieren, erfolgt mittlerweile eine frühe, niedrig dosierte Prophylaxe.<sup>19</sup> Zudem wird diskutiert, über die Wahl des Präparates diese Nebenwirkung zu vermindern (SIPPET).

Typischerweise beginnt eine frühe, primäre, niedrig dosierte Prophylaxe mit 20-25IE/kg Körpergewicht bei Auftreten der ersten leichten Blutungszeichen (z.B. Hämatome) bei zunehmender Mobilität im Säuglingsalter. Im Kindesalter erfolgt die Dosierung gewichtsadaptiert sodass mit zunehmendem Gewicht und abhängig von der klinischen Blutungsneigung eine Erhöhung der wöchentlichen Dosis bis auf 2-3x 20-30IE/kg Körpergewicht bis ins jugendliche Erwachsenenalter erfolgt. Nach der Pubertät sind Knochen und Gelenke ausgewachsen und nicht mehr so anfällig für Blutungen wie in der Wachstumsphase.<sup>19</sup> Allerdings stellt die Prophylaxe auch für Erwachsene die präferierte Behandlungsoption dar.<sup>3,4,15</sup>

Da die Dosisanpassung primär gewichtsadaptiert erfolgt, spielen in der Kindheit Übergewicht und Adipositas eine wesentliche Rolle.

## **1.2. Adipositas**

### **1.2.1. Grundlagen**

In den letzten Jahren zeigt sich in allen Industrienationen eine deutliche Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas. In Deutschland sind ca. 10-20% aller Kinder übergewichtig bzw. adipös und auch im Erwachsenenalter zeigt sich eine zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas von bis zu 67%.<sup>20,21</sup> Die Ursachen hierfür liegen einerseits in den geänderten Lebensbedingungen wie übermäßige Kalorienzufuhr und verminderter körperlicher Betätigung andererseits in genetischer Veranlagung, die dazu führt,



dass vermehrt Fettmasse angesetzt wird (siehe Tab. 1). Neben der funktionellen und individuellen Einschränkung im täglichen Leben sowie der psychosozialen Beeinträchtigung führt Übergewicht zu einer Reihe an Folgeerkrankungen, die mit einer hohen Morbidität und Mortalität spätestens im Erwachsenenalter aber zunehmend auch im Kindesalter verbunden sind.<sup>22</sup> Übergewicht im frühen Kindesalter führt dazu, dass bereits im Kindesalter eigentliche Spätkomplikationen wie Orthopädische Probleme, Hypertonie, Herz- Kreislauf- Störungen und Störungen im Fett- und Glukosestoffwechsel auftreten können.

Niedriger sozialer Status
Migrationshintergrund
Schlechte Familienverhältnisse
Art der Schule und Ausbildung
Fehlende Betreuung nach der Schule
Übergewicht der Eltern
Rauchen der Eltern
Hohes Geburtsgewicht
Anwendung von Formula Nahrung
Wenig Schlaf
Wenig körperliche Betätigung
Hoher Medienkonsum
Ungesunde Ernährung

Tab. 2: Einflussfaktoren für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas<sup>21</sup>

Die Berechnung von Übergewicht und Adipositas erfolgt bei Kinder wie bei Erwachsenen nach dem Body Mass Index (BMI):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Körpergröße}^2} \text{ [kg/m}^2\text{]}$$

Im Kindesalter erfolgt die Beurteilung der altersabhängigen Referenzwerte nach den Perzentilen nach Kromeyer-Hauschild.<sup>23,24</sup> Sie erfassen die Streuung der statistischen Verteilung und werden benutzt, um die Entwicklung von Körpergröße und -gewicht und BMI bei Kindern und Jugendlichen einzuschätzen und zu vergleichen.

Ein BMI über der 90. Perzentile bzw. > 25 gilt als Übergewicht, über der 97. Perzentile oder >30 als Adipositas (vgl. Tab. 3).

### **1.2.2. Adipositas und Hämophilie**

Da Patienten mit Hämophilie mittlerweile eine weitestgehend normale Lebenserwartung haben, spielen viele der Probleme, die im Rahmen von Übergewicht und Adipositas auftreten, auch für Patienten mit Hämophilie eine besondere Rolle. Es konnte gezeigt werden, dass übergewichtige Patienten mit Hämophilie eher zur Ausbildung von sogenannten Zielgelenken (rezidivierende Einblutungen in ein Gelenk und damit Ausbildung einer Hämophiliearthropathie) neigen und sich der Bewegungsumfang insbesondere der Gelenke der unteren Extremität verschlechtert.<sup>25</sup>

Da die Dosierung der Faktorgaben im Kindesalter pro Kilogramm Körpergewicht erfolgt, liegt es nahe, dass der Faktorverbrauch von Patienten mit Übergewicht deutlich höher ist als normalgewichtiger Patienten.<sup>26</sup> Majumdar et al. haben 2011 für ihr Zentrum für 20 übergewichtige Patienten ein Einsparpotential von 1.5 Millionen US-\$ errechnet, wenn die Dosierung bezogen auf das Idealgewicht erfolgen würde.<sup>26,27</sup>

Neben dem höheren jährlichen Faktorenverbrauch durch eine gewichtsadaptierte Dosierung geht Übergewicht auch mit einer Vielzahl an zusätzlichen Erkrankungen wie Diabetes mellitus Typ II, Hypertonie, kardiovaskuläre Erkrankungen, malignen Erkrankungen und Arthropathie einher.<sup>28</sup> Übergewichtige Patienten mit Hämophilie zeigen deutlich häufiger eine verminderte Gelenkbeweglichkeit, und eine höhere Blutungsrate durch die höhere mechanische Belastung der Gelenke insbesondere der unteren Extremität wurde postuliert.<sup>25,29</sup> Tuinenburg et al konnten allerdings in ihrer Studie zeigen, dass die Blutungsrate bei übergewichtigen Hämophiliepatienten nicht höher war als bei Normalgewichtigen.<sup>26</sup> Dies könnte einerseits durch verminderte sportliche Aktivität und Mobilität mit verminderten Blutungsrisiko, aber andererseits auch durch eine erhöhte prokoagulatorische Aktivität bedingt sein. In der Studie von Tuinenburg et al., Henrad et al. und Majumdar et al. zeigen Patienten mit Übergewicht und Adipositas ein höheres Endogenes Thrombinpotential (ETP), höhere Faktor VIII Spiegel, höhere Faktor VIII Recovery nach Substitution, höhere Von Willebrand Werte und höhere

Plasminogenaktivator Inhibitor (PAI-1) Spiegel, sodass insgesamt das hämostatische Gleichgewicht Richtung „Prokoagulation“ verschoben wird.<sup>26,27,30</sup> Somit ist bei übergewichtigen Hämophilie Patienten eine individualisierte Prophylaxe mit Messung der Talspiegel und Pharmakokinetik zur Bestimmung der „idealen“ Dosis im Sinne der optimalen, patientenorientierten und ökonomisch effizienten Therapie anzustreben. Durch diese Therapie ist sicherlich eine akute Kostenreduktion möglich, allerdings darf das langfristige Ziel der Gewichtsreduktion zur Vermeidung von Spätkomplikationen mit derzeit nicht abzuschätzenden Kosten nicht außer Acht gelassen werden.

Aus gesundheitsökonomischen Aspekten ist somit vermutlich eine individuelle angepasste Reduktion der Prophylaxe bei übergewichtigen Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen möglich, wenn es gelänge ihr Gewicht zu senken. Da etwa 80% der Kinder mit Adipositas auch adipöse Erwachsene bleiben, macht es Sinn, hier frühzeitig zu intervenieren.

Dies ist allerdings mit hohem Aufwand verbunden, da entsprechende Programme zur Änderung der Ernährungsgewohnheiten sowie des Lebensstiles ein hohes Maß an Patientenbetreuung, Ernährungsberatung, Kuraufenthalt etc. erfordern. Um diesen Aufwand mit möglichem Erfolg in Zusammenhang zu bringen, fehlt bislang eine Erhebung zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Hämophilie in Deutschland. Es gibt lediglich eine Untersuchung von Miesbach et al. aus dem Jahr 2009 zu älteren Patienten mit Hämophilie, die zeigen konnte, dass alle 29 eingeschlossenen Patienten mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen.<sup>31</sup> Daten zum Zusammenhang von Körpergewicht im Sinne des BMI und Faktorverbrauch werden bislang weder durch das Deutsche Hämophileregister (DHR, [www.pei.de](http://www.pei.de)), noch durch die Europäische Pednet Studie ([www.pednet.nl](http://www.pednet.nl)) erfasst.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Ziele und Patientenkollektiv:**

Ziel der retrospektiven Querschnittsstudie ist die Erhebung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas unter den im Hämophiliezentrum München behandelten Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie. Da der Verbrauch von Faktor VIII bei Übergewicht und Adipositas mit erhöhter prokoagulatorischer Aktivität beeinflusst wird, wurde für die Patienten mit schwerer Hämophilie A der Faktorverbrauch im Jahr 2015 erfasst und mit einem auf das Idealgewicht berechneten Faktorverbrauch verglichen. Um die Entwicklung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Verlauf der Jahre zu erfassen erfolgte zusätzlich die Auswertung der Patientendaten aller im Jahr 2010 am Hämophiliezentrum München betreuten Patienten mit Hämophilie. Neben der detaillierten Erfassung im Hämophiliezentrum München erfolgte zudem eine Erfassung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas in den Hämophiliezentren Frankfurt, Bonn, Duisburg, Leipzig, Dresden und Jena.

### **2.2 Studiendesign**

Bei der Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsstudie mit

- A.) anonymer Datenerfassung im Hämophiliezentrum München
- B.) sowie die anonyme, multizentrische Datenerfassung in 6 weiteren Hämophiliezentren in Deutschland.

Die Daten werden aus den Patientenakten und Dokumentationstagebüchern der Patienten extrahiert und anonym in ein Datenblatt eingetragen. Die vorliegende Doktorarbeit enthält die detaillierten Daten (inklusive Jahresverbrauch) aus München. Die Daten aus den restlichen 6 Hämophiliezentren dienen lediglich der Prävalenzberechnung von Übergewicht und Adipositas.

## 2.3 Statistik

Die Daten aus dem Erfassungsbogen wurden anonym in eine Exeltabelle (Microsoft Excel für MAC 2016) übertragen und statistisch ausgewertet. Die Auswertung der in dieser Kohorte erhobenen Daten erfolgt rein deskriptiv. Die Berechnung des  $P$  – Wertes erfolgt mit dem Mann-Whitney U Test.

Die BMI Berechnung erfolgte gemäß der Formel  $BMI = \frac{\text{Gewicht}}{\text{Körpergröße}^2} [kg/m^2]$ . Die Einteilung in Übergewicht und Adipositas erfolgt nach den geltenden Vorgaben von ECOG und nach den Perzentilen nach Krohmeyer Hausschild und Poskitt et al.<sup>24,32</sup>

	Kinder- und Jugendlichen (<18 Jahre)	Erwachsene (≥18 Jahre)
Übergewicht	BMI-Perzentile > 90 - 97	BMI > 25
Adipositas	BMI-Perzentile > 97 - 99,5	BMI > 30
extreme Adipositas	BMI-Perzentile > 99,5	BMI > 35

Tab. 3: Einteilung in Übergewicht, Adipositas und extremer Adipositas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.<sup>24,32</sup>

Die Berechnung der jährlichen Gesamtkosten bzw. der Kosten/Patient/Jahr erfolgt mittels eines gemittelten Preises/Einheit von plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten von 0,8€.

## 2.4 Datenschutz

Die aktuell geltenden gesetzlichen Regeln zum Datenschutz wurden erfüllt. Die Daten wurden in anonymisierter Form erhoben und in eine Datenbank eingegeben. Die Datenbank ist zugangsbeschränkt und nach den üblichen Standards, gemäß Datenschutzverordnung, geschützt. Eine Weitergabe oder Publikation der Daten erfolgt demzufolge ebenfalls ausschließlich in anonymisierter Form.

## **2.5 Ethikvotum:**

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der LMU München eingereicht und mit dem Schreiben vom 18.04.2016 (Aktenzeichen 241-16UE) für unbedenklich erklärt. Da es sich um eine retrospektive, anonymisierte Datenerfassung handelt wurde durch die Ethikkommission eine Probandeninformation und Einwilligungserklärung nicht gefordert.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Patientenkollektiv und Prävalenz von Übergewicht und Adipositas

#### Daten München

Im Jahr 2015 wurden im Hämophiliezentrum am Dr. von Haunerschen Kinderspital 143 Patienten mit einem mittleren Alter von 11 Jahren (Median 11 Jahre, Range 3 Monaten bis 30 Jahre) mit Hämophilie A und B betreut.

Abb. 3 zeigt das Patientenkollektiv und die Anzahl der für die folgende Auswertung ein- und ausgeschlossenen Patienten.

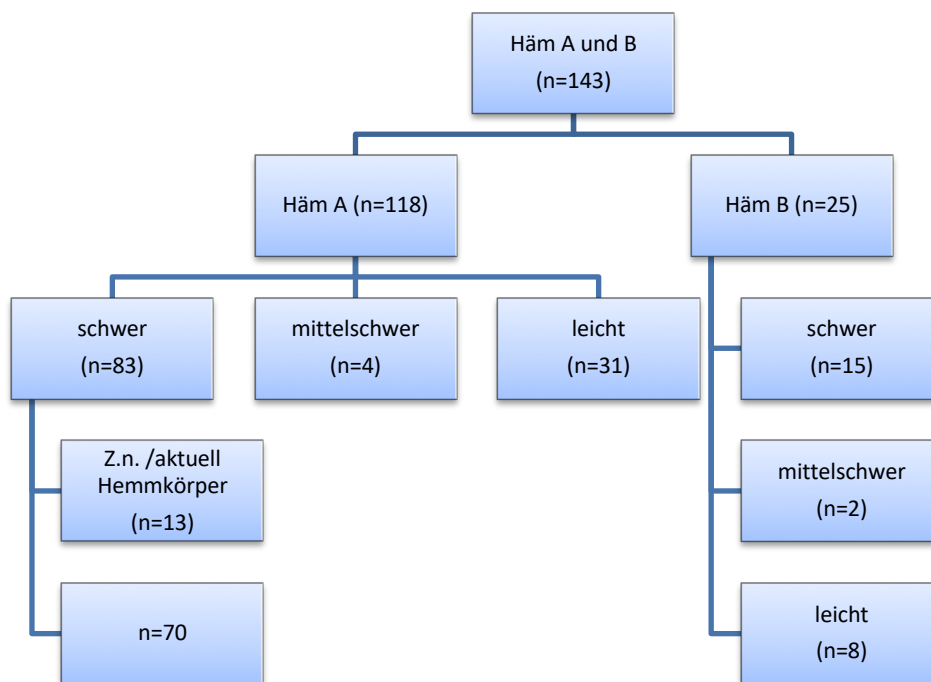


Abb. 3: Patientenkollektiv (n=143)

Die Mehrheit der Patienten (82%, n = 118) hatte eine schwere Hämophilie A (Abb. 3) und insgesamt 13 Patienten (16%) mit schwerer Form hatten im Laufe ihres Lebens einen Hemmkörper gegen Faktor VIII entwickelt. Da die Therapie bei vorliegendem oder Zustand nach Hemmkörpern mit deutlich höheren Dosen (bis zu 200IE/kg/d) verbunden ist, wurden diese

Patienten aus der Auswertung zum Jahresverbrauch ausgeschlossen. Abb. 4 zeigt die Verteilung nach Schweregrad bei den Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B.

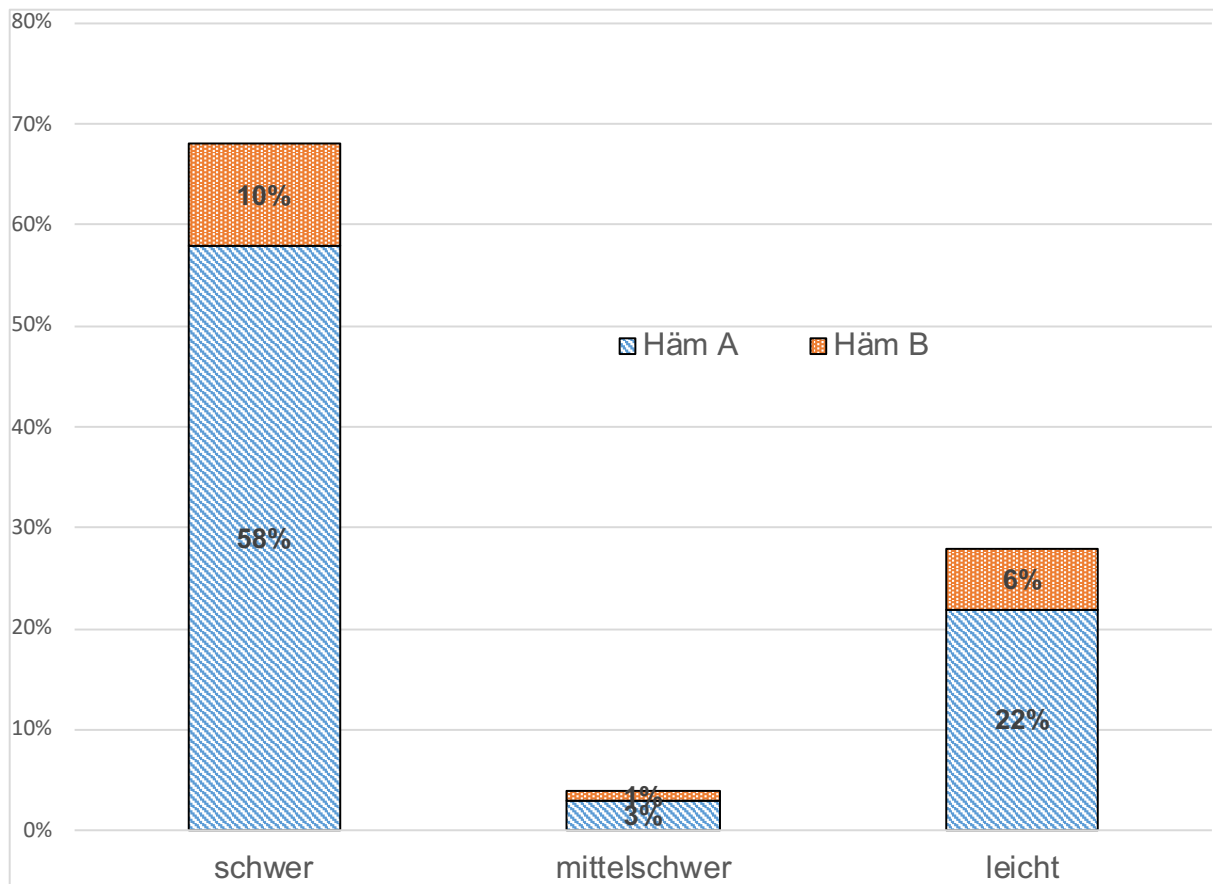


Abb. 4: Schweregradverteilung der Patienten mit Hämophilie A und B (n=143)

98% (n = 140) der Patienten waren kaukasischer Herkunft, 2 Patienten afrikanischer und 1 Patient asiatischer.

Alle Patienten stellten sich mindestens 2x/Jahr im Hämophiliezentrum vor. Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgt auch die Erfassung von Gewicht und Größe und die Berechnung des BMI. 23,7% (n = 34) der 143 Patienten waren übergewichtig oder adipös. Abb. 5, Abb. 6 und Abb. 7 zeigen die Gewichtsverteilung in Abhängigkeit vom Schweregrad im Gesamtkollektiv, bei Hämophilie A und B.



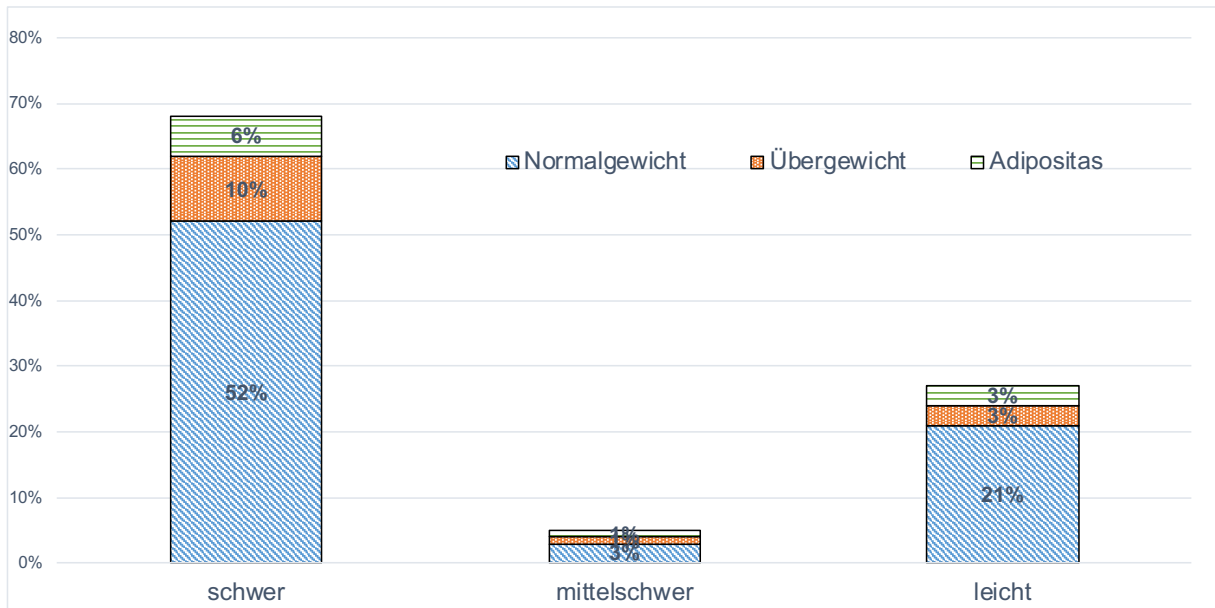


Abb. 5: Gewichtsverteilung bei schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie A und B (n=143)

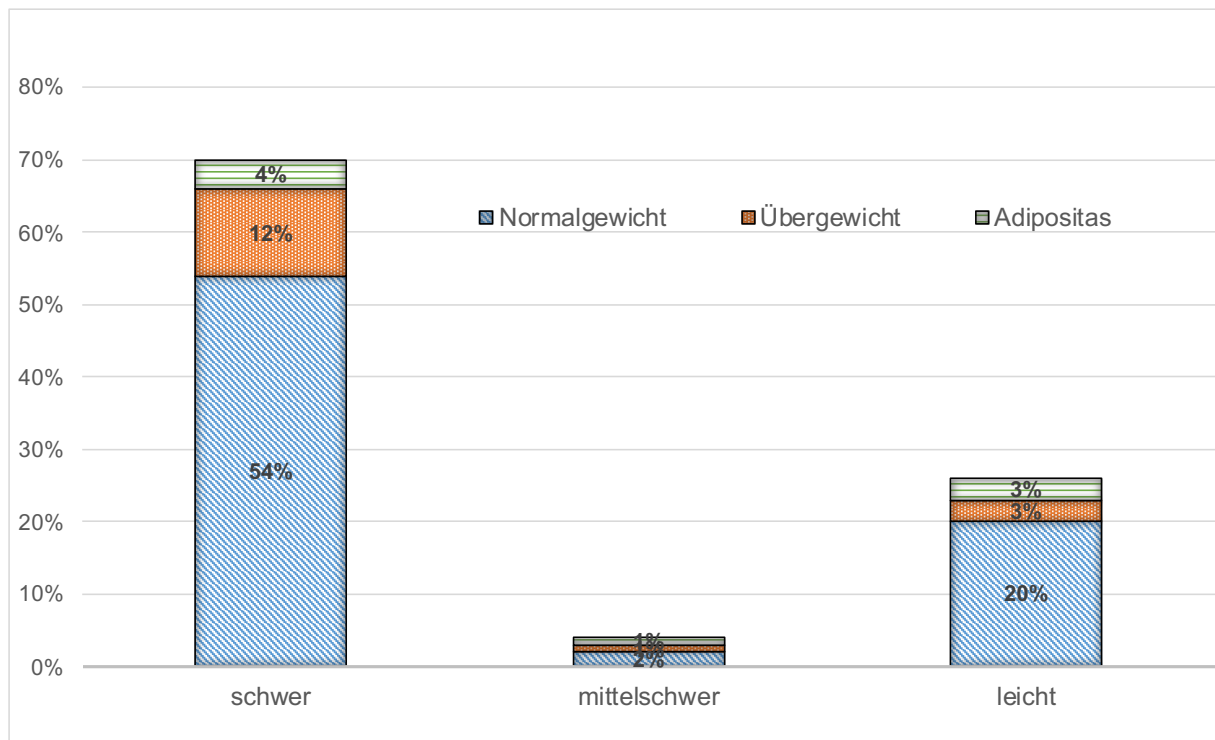


Abb. 6: Gewichtsverteilung bei schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie A (n=118)

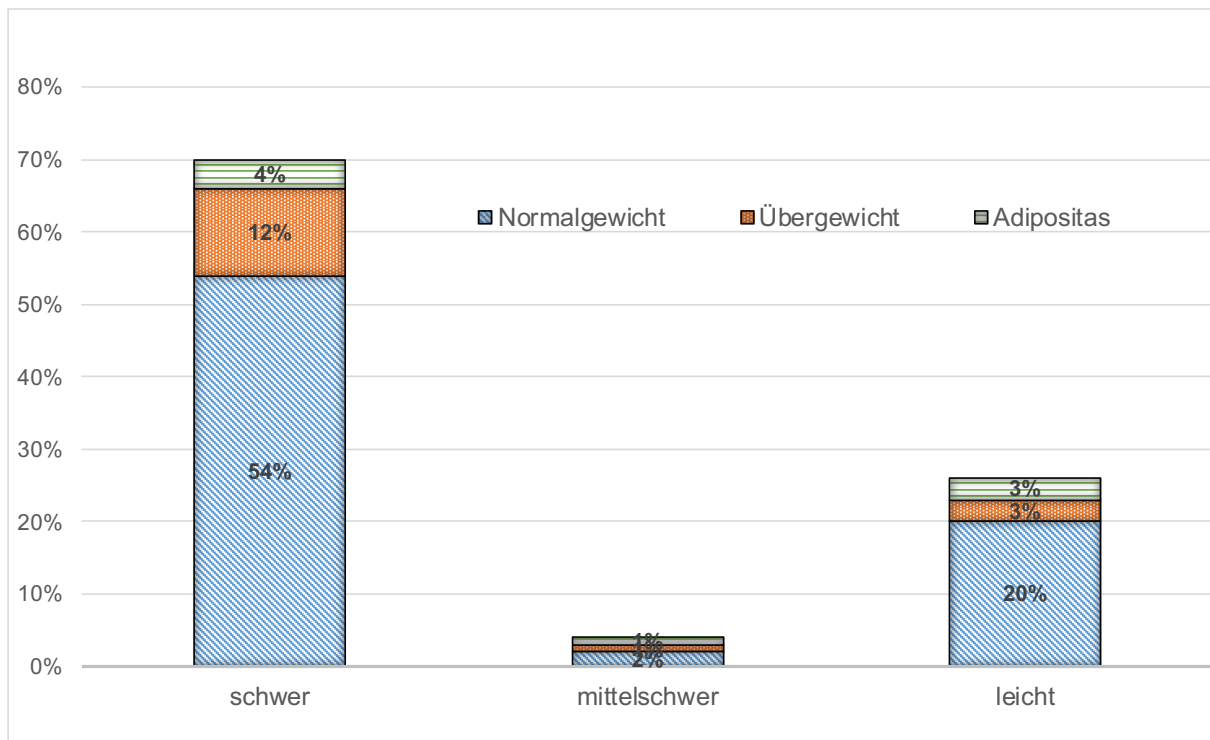


Abb. 7: Gewichtsverteilung bei schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie B (n=25)

Für die Berechnung des jährlichen Faktorenverbrauchs wurden in der weiteren Auswertung nur die Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Hemmkörper berücksichtigt. 73 Patienten wurden daher aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. 26% (n = 18) der 70 Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Hemmkörper waren übergewichtig oder adipös (Abb.8).

Das mittlere Alter lag bei Erhebung wie im gesamten Kollektiv bei 11,4 Jahren, im Median 10,75 Jahre (Range 3 Monate bis 30 Jahre).

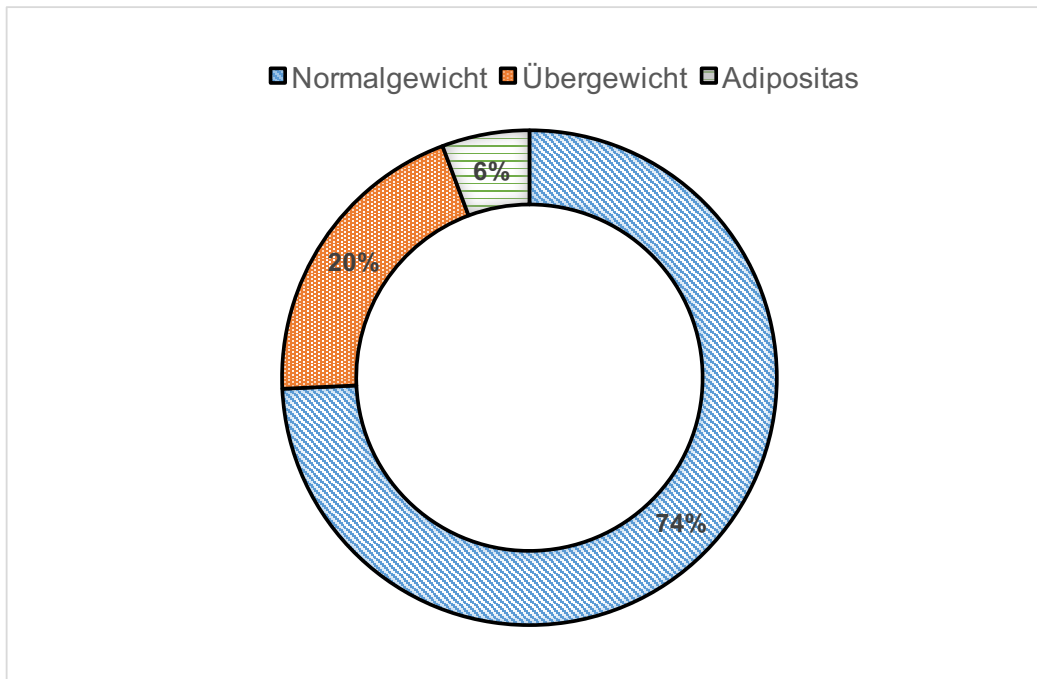


Abb. 8: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Hemmkörperrnachweis (n=70)

### Daten Kohorte 2010

Um Veränderungen in der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im Verlauf der Jahre zu erfassen erfolgte zusätzlich die Auswertung der Patientendaten aus dem Jahr 2010. Hier wurde insgesamt 133 Patienten mit Hämophilie A (n = 116) und Hämophilie B (n = 17) betreut. Dieses Kollektiv umfasst zum größten Teil dieselben Patienten wie die Erhebung von 2015, wobei einige Patienten das 30. Lebensjahr erreicht haben bzw. einige neue Hämophile dazukamen. Von 8 Patienten konnte retrospektiv kein Gewicht erfasst werden sodass in die Auswertung insgesamt 125 eingeschlossen wurden (Abb. 9).

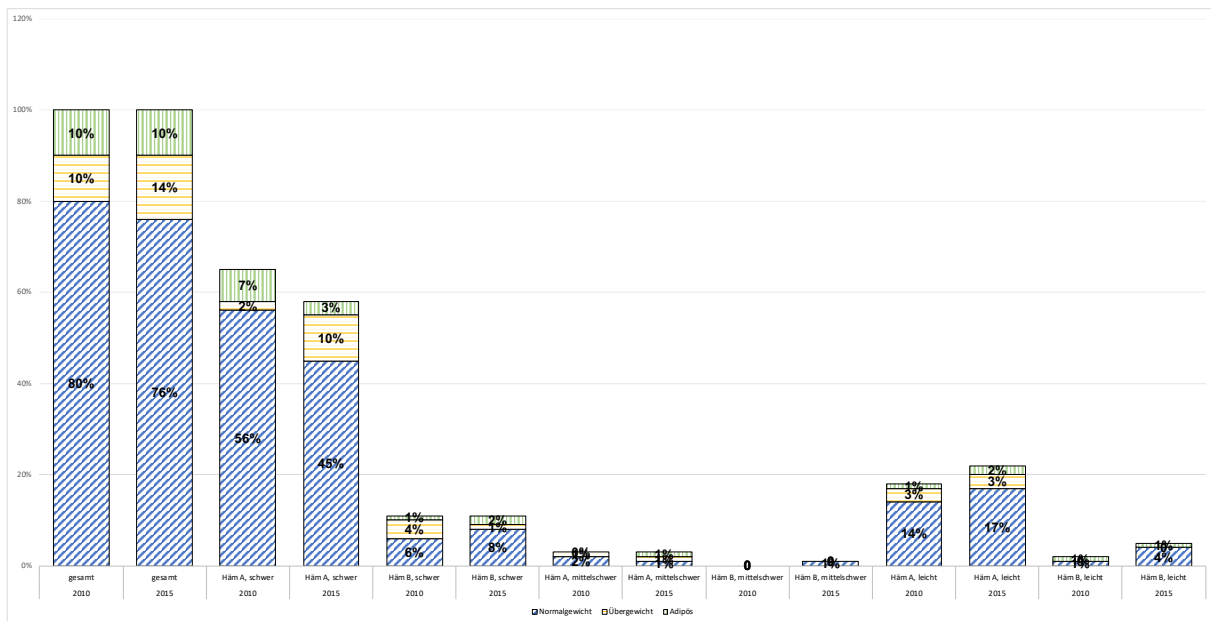


Abb. 9: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit Hämophilie A und B im Jahr 2010 (n = 125) und 2015 (n=143)

Der Altersdurchschnitt in der historischen Kohorte lag mit 12,1 Jahren (Median 11,75) in einem vergleichbaren Bereich zur aktuellen Kohorte. In dieser Kohorte waren 10,4% (n = 13) der Patienten übergewichtig und 9,6% (n = 12) adipös.

### Daten Hämophiliezentren Deutschland

Neben der Datenerfassung im Hämophiliezentrum München erfolgte die Erfassung der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas aller Patienten mit schwerer Hämophilie A und negativem Hemmkörper in den Hämophiliezentren Frankfurt, Bonn, Duisburg, Leipzig, Dresden und Jena. Abb. 10 und 11 zeigen die erhobenen Prävalenzdaten.

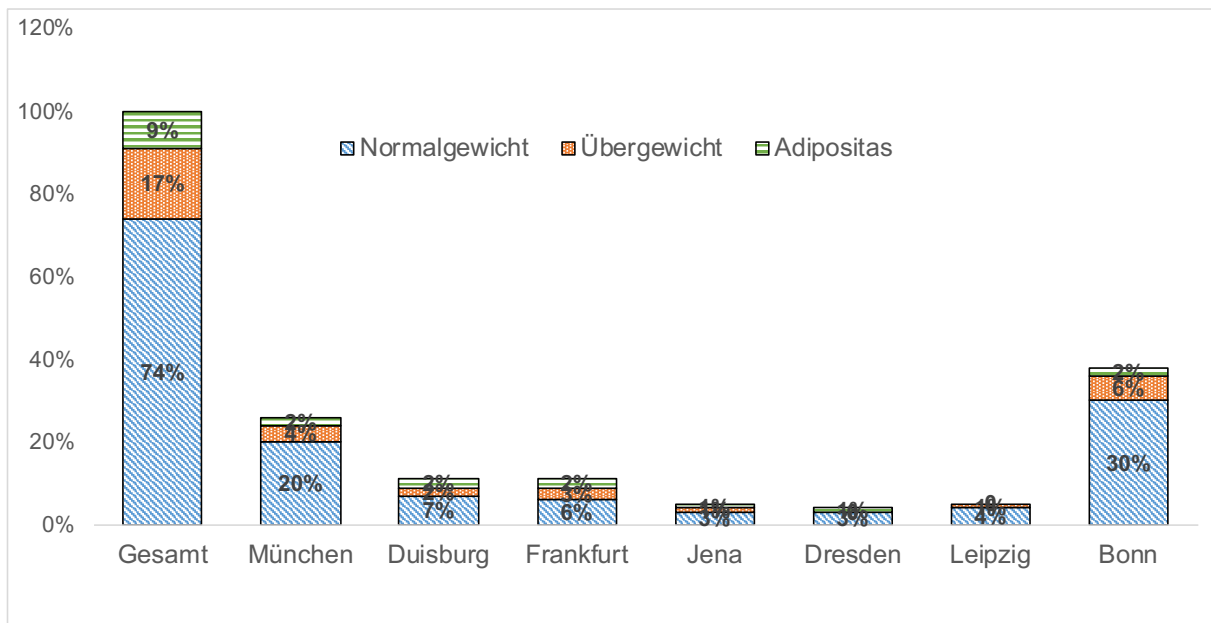


Abb. 10: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie A in 7 Hämophiliezentren (n=322)

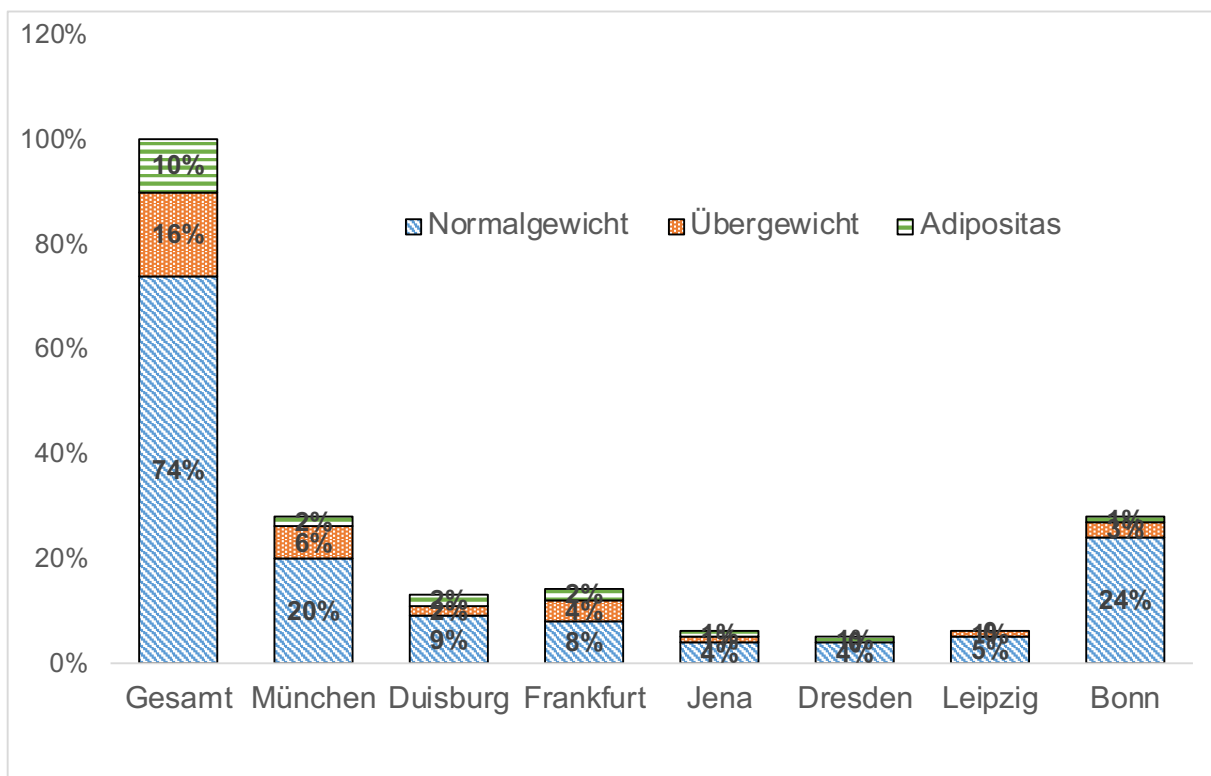


Abb. 11: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und negativer Hemmkörperanamnese in 7 Hämophiliezentren (n=254)

Insgesamt 17% (n = 54) der 322 Patienten mit Hämophilie A in diesem Kollektiv waren übergewichtig, 9% (n = 18) adipös.

### **3.2. Jährlicher Faktorverbrauch und mögliche Kosteneinsparung**

Bei 5 von 70 Patienten konnte keine Angabe zum Faktorverbrauch in 2015 gemacht werden, da sie entweder aufgrund ihres Alters noch keine Prophylaxe durchgeführt bzw. nicht das gesamte Jahr über ihre Präparate im Pädiatrischen Zentrum bestellt und die Patientenchargendokumentationshefte dort abgegeben haben.

Der Gesamtverbrauch der restlichen 65 Patienten lag bei einem mittleren Alter von 11,4 bei 14.820.000 IE Faktor VIII. Dies entspricht einem mittleren Verbrauch von 182.400 IE pro Patient und Jahr und Jahrestherapiekosten in Bezug auf den prophylaktischen Faktorverbrauch von durchschnittlich 145.920€/Patient/Jahr. Wie in Tab. 5 dargestellt hatten die normalgewichtigen Patienten (n = 52, 2 keine Angabe zum Jahresverbrauch) einen Jahresgesamtverbrauch von 11.069.500IE, dies entspricht durchschnittlich 221.390IE/Patient/Jahr. Die Kosten belaufen sich auf 8.855.600€/Jahr bzw. 177.112€/Patient/Jahr. Die Patienten mit Übergewicht (n=18, 3 keine Angabe zu Jahresverbrauch) hatten einen Gesamtverbrauch von insgesamt 3.750.500IE/Jahr und durchschnittlich 250.033IE/Patient/Jahr. Dies entspricht jährlichen Gesamtkosten von 3.000.400€/IE bzw. 200.026€/Patient /Jahr.

Bei den Patienten mit Übergewicht und Adipositas erfolgte nun die Berechnung des Idealgewichts bzw. bei Patienten < 18 Jahren die Berechnung des Gewichts der 50. BMI Perzentile. Die wöchentliche Prophylaxe wurde nun bei gleichen Einheiten/kg Körpergewicht auf das Idealgewicht bzw. die 50. Perzentile berechnet.

Der prophylaktische Faktorverbrauch bei den Übergewichtigen und adipösen Patienten würde somit 2.816.684IE/Jahr und 187.779IE/Patient/Jahr betragen. In Bezug auf die Kosten würden dadurch 933.816IE/Jahr eingespart. Dies entspricht einer Kostenreduktion allein bezogen auf die Prophylaxe von 41.503€/Patient/Jahr und eine Reduktion der jährlichen Gesamtkosten um 25% (747.053€/Jahr).

<b>Gesamtverbrauch</b>	<b>Übergewicht (n=18)</b>	<b>Idealgewicht (n=18)</b>	<b>Normalgewicht (n=52)</b>	<b>Gesamt (n=70)</b>
keine Angabe	3	3	2	5
E/Woche	72.125	54.167	212.875	285.000
E/Patient/Woche	4.808	3.611	4.258	4.385
E/Jahr	3.750.500	2.816.684	11.069.500	14.820.000
E/Patient/Jahr	250.033	187.779	221.390	228.000
Kosten (ca.0,8€/IE)	200.026 €	150.223 €	177.112 €	182.400 €

*Tab. 4 Verbrauch und Jahrestherapiekosten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und mögliches Einsparungspotential bei Berechnung auf Idealgewicht.*

### **3.3. Blutungsinzidenz**

Im Jahr 2015 traten bei den Normalgewichtigen Patienten (n=56) im Mittel 3,6 vom Patienten im Dokumentationsheft dokumentierte Blutungen (Median 1, Range 0 – 16) auf. Hier handelt es sich jeweils um Blutungen bzw. Verletzungen, Stürze usw. die eine zusätzliche Faktorsubstitution zur Folge hatten. Eine Differenzierung in effektive Gelenksblutungen und präventive Substitutionen bei Stürzen ist retrospektiv nicht exakt möglich.

Bei den übergewichtigen Patienten (n=18) traten durchschnittlich 2,1 Blutungen im Jahr 2015 auf (Median 1, Range 0-17). Der Unterschied ist hier aber bei kleiner Fallzahl statistisch nicht signifikant ( $P = 0,07$ ) zeigt aber einen möglichen Trend zu weniger Blutungen bei übergewichtigen Patienten.

Im Jahr 2015 wurden bei den normalgewichtigen Patienten durchschnittlich 0,08 OPs durchgeführt (Median 0, Range 0-2), bei den Übergewichtigen und Adipösen waren durchschnittlich 0,1 OP (Median 0, Range 0-1) notwendig.

## 4. Diskussion

Die Hämophilie ist eine angeborene Blutungsneigung bedingt durch einen Mangel an Faktor VIII oder IX. Der fehlende Faktor führt zu rezidivierenden, zum Teil auch spontanen Weichteil- und Gelenksblutungen, die zu einer Arthropathie mit Bewegungseinschränkung und reduzierter Lebensqualität führen. Etwa 2% des Gesamtarzneimittelbudgets Deutschlands entfallen auf die Hämophiliebehandlung, sodass die Hämophilie einerseits zu den seltenen aber auch teuersten Erkrankungen zählt (persönliche Mitteilung Dr. Beck, MDK). Diese Kosten entstehen durch hohe Therapiekosten (durchschnittlich 0,8€/IE Faktor VIII) und blutungsbedingten Folgeschäden wie Immobilisation und Behinderung aber auch durch soziale Aspekte wie Berufsausfall. Die verbesserte Behandlung der Hämophilie in den letzten Jahrzehnten führt neben einer deutlich höheren Lebenserwartung und Lebensqualität auch zu einer Zunahme der Komorbiditäten wie Übergewicht und Adipositas, Hypercholesterinämie, Hypertonie, Diabetes und damit zu einer Zunahme an Kardiovaskulären Erkrankungen. Auch dies führt zu einer deutlichen Steigerung der Behandlungskosten.<sup>33</sup>

Übergewicht und Adipositas stellen auch in der Normalbevölkerung ein zunehmendes Problem dar. Die Prävalenz ist seit 1990 um über 50% angestiegen und heutzutage sind 67% der Männer und 53% der Frauen übergewichtig oder adipös. Auch bei Kindern und Jugendlichen nimmt die Prävalenz stetig zu. Nach den aktuellen KIGGS Daten sind ca. 10-20% der Kinder in Deutschland übergewichtig oder adipös.<sup>20,21</sup> Übergewicht und Adipositas sind mit einer deutlich erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert. Neben einer Zunahme der Kardiovaskulären Erkrankungen führt Adipositas auch zum Auftreten einer chronischen Arthropathie unabhängig von Blutungsereignissen.<sup>28,34</sup> In Kombination mit einer vorliegenden Hämophilie wird so eine Arthropathie deutlich verstärkt. Aktuell existieren in Deutschland keine Daten zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas bei Hämophilen. Ziel der Studie war es diese Daten in einem der größten Hämophiliezentren für Kinder in Deutschland zu erheben und mögliche Auswirkungen auf ökonomische Aspekte zu berechnen.

24% der insgesamt 143 Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Hämophilie A oder B waren übergewichtig (14%) oder adipös (10%). Die Prävalenz von Übergewicht bzw. Adipositas unter den Patienten mit schwerer Hämophilie A lag in den 6 deutschen Hämophiliezentren bei 17% bzw. 9% und ist somit ähnlich den in München erhobenen Daten. Damit liegt die Prävalenz an Adipositas und Übergewicht der Hämophiliepatienten über der



Prävalenz bei gesunden Kindern in Deutschland. Studien aus den USA zeigten bei Patienten mit Hämophilie eine noch höhere Prävalenz von 21% Adipositas und 16% Übergewicht bei Kindern und 36% bzw. 32% bei Erwachsenen. Die Prävalenz ist in den USA somit aber ähnlich wie bei Gesunden.<sup>35,36</sup>

Im Vergleich dazu lag die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas im 2010 im Hämophiliezentrum München bei 19% (10% bzw. 9%) und somit um ca. 5% niedriger als im Vergleich zu den Daten aus 2015. Damit zeigt sich auch hier der allgemeine Trend der Zunahme der Prävalenz von Übergewicht und Adipositas über die letzten Jahre.

Die in der Einleitung genannten Risikofaktoren für Übergewicht sind für Hämophile sicherlich dieselben, allerdings muss die Überbehütung aus Angst vor Blutungen durch die Eltern aber durch das behandelnde Hämophiliezentrum als Mitfaktor kritisch diskutiert werden.<sup>37</sup> Mit verminderter körperlicher Aktivität sinkt das Risiko für Blutungen andererseits steigt dadurch aber das Risiko für Übergewicht. Dies könnte auch die höhere Prävalenz von Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie und somit höherem Blutungsrisiko erklären. Der mögliche Zusammenhang zwischen verminderter Aktivität und Übergewicht zeigt sich auch in der jährlichen Blutungsrate. In der Erfassung der jährlichen Blutungsrate konnten allerdings zusätzliche Substitutionen, die zum Beispiel aufgrund von Stürzen präventiv durchgeführt wurden, retrospektiv nicht getrennt erfasst werden.

Während bei normalgewichtigen Patienten mit schwerer Hämophilie A durchschnittlich 3,6 Blutungen/Jahr auftraten, traten bei übergewichtigen/adipösen Patienten 2,8 Blutungen/Jahr auf. Aufgrund der niedrigen Fallzahl ist dies allerdings nicht statistisch signifikant ( $p=0,07$ ) zeigt aber einen möglichen Trend zu weniger Blutungen bei übergewichtigen/adipösen Patienten. Als weitere Ursache hierfür könnte allerdings auch das höhere prokoagulatorische Potential bei Übergewicht und Adipositas wie von Tuinenburg et al., Henrad et al und Majumdar et al beschrieben, sowie eine vermutete geringere sportliche Aktivität, gesehen werden.<sup>26,27,30</sup>

Da die Faktorsubstitution insbesondere im Kindesalter immer noch gewichtsadaptiert erfolgt führt dies bei Übergewicht oder Adipositas zu einer deutlichen Überdosierung. Das Blutvolumen nimmt aber nicht proportional mit dem Gewicht zu, sodass eine Dosierung nach Idealgewicht diskutiert wird.<sup>38</sup>

Die in der aktuellen Studie erhobenen Gesamttherapiekosten entsprechen dem europäischen Durchschnitt mit ca. 200.000€/Patient/Jahr. In dieser Studie von O'Hara et al. lagen die jährlichen Therapiekosten für Deutschland bei ca. 320.000€.<sup>39</sup> Aufgrund der hohen Therapiekosten kann so eine Anpassung der Substitutiondosis auf das Idealgewicht zu einer Kostenreduktion führen. Allerdings existieren derzeit keine Daten die eine notwendige

Minimaldosis, ohne dass dies zu einem Anstieg Blutungsfrequenz mit entsprechenden Komplikationen führt, festlegen. Somit ist diese „Überdosierung“ weiterhin anerkannter Standard im Vergleich zur Unterdosierung.<sup>38</sup> Eine Dosisanpassung im Rahmen einer individualisierten, Pharmakokinetik gesteuerten und an sportliche Aktivität sowie bestehende Arthropathie adaptierte Prophylaxe sollte hier in Zukunft ein optimales Outcome für den Patienten bei gleichzeitiger Kosteneffektivität ermöglichen.<sup>40</sup> Um diese mögliche Kostenreduktion zu veranschaulichen erfolgte in unserer Studie die Berechnung trotz der bekannten Limitationen im Rahmen eines theoretischen Modells mit Dosisanpassung an das Idealgewicht der Patienten. Hier konnte eine mögliche Kostenreduktion von 25% - dies entspricht ca. 747.000€/Jahr - allein in Bezug auf die Prophylaxe für die Patienten mit schwerer Hämophilie A in unserem Zentrum berechnet werden.

### **Limitationen**

Nicht berücksichtigt wurde in unserer Studie die Limitation der BMI Berechnung. Der BMI errechnet sich auf der Grundlage von Körpergewicht und Körpergröße, ohne die Konstitution wie Verteilung von Fett- und Muskelmasse zu berücksichtigen. Daraus könnte sich bei manchen Patienten, die ausgesprochen viel Sport und Muskelaufbau betreiben eine Fehleinschätzung ergeben. Aus der klinischen Betreuung trifft dies aber für keinen der übergewichtigen oder adipösen Patienten in unserem Zentrum zu.

In das theoretische Modell der Kostenberechnung wurde auch nicht die durch Adipositas und Übergewicht entstehenden Folgekosten durch Komorbiditäten miteinbezogen. Da diese um ein Vielfaches ansteigen würden ist eine Gewichtsreduktion bei allen Patienten anzustreben.

## **5. Zusammenfassung und Ausblick**

Übergewicht und Adipositas stellt auch bei Patienten mit Hämophilie ein zunehmendes Problem dar. Neben kardiovaskulären Problemen wird dies unweigerlich zu einem deutlichen Anstieg der Arthropathieinzidenz führen, auch wenn die Blutungsrate bei übergewichtigen Hämophilen bedingt durch eine höhere prokoagulatorische Aktivität und verminderte sportliche Aktivität vermindert erscheint. In Bezug auf eine mögliche Kostenreduktion durch Berechnung auf das Idealgewicht ist dies in einem theoretischen Modell sicher möglich, berücksichtigt jedoch nicht die individuelle Konstitution und Blutungsneigung. Um eine effektive und sichere

Kostenreduktion ohne Inkaufnahme einer höheren Blutungsrate zu ermöglichen, ist eine individualisierte, pharmakokinetisch und Talspiegel gesteuerte Prophylaxe notwendig. Hier müssen weitere Studien mit größere Patientenzahlen durchgeführt werden. In Bezug auf kardiovaskuläre Folgeschäden und dadurch entstehende Kosten sollte allen Patienten nichts desto trotz eine Gewichtsreduktion empfohlen werden. Um die Auswirkungen einer Gewichtsreduktion auf die Hämostase aber auch pharmakokinetische Parameter zu untersuchen, planen wir eine prospektive Studie mit adipösen Jugendlichen mit Hämophilie im Rahmen einer 4 wöchigen Kur in einer auf Gewichtsreduktion spezialisierten Einrichtung.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, et al. Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11): 1935-1939.
2. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias--from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001; 344(23): 1773-1779.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): 1-47.
4. IQIWQ. Rapid Report A13-07 Therapie von Hämophiliepatienten. 2015.
5. Seitz R . Historie der Hämophilietherapie. Der steinige Weg zur sicheren Versorgung. *Pharm Unserer Zeit* 2006; 1: 14.6f
6. Bidlingmaier C, Olivieri M, Kurnik K. Hämophilie - Erfolgsgeschichte mit Hindernissen. *Hauner J* 2011; Hämophilie - Erfolgsgeschichte mit Hindernissen, Dr. von Haunersches Kinderspital-LMU, 2011(27/28): 14-21.
7. Lannoy N, Hermans C. The 'royal disease'--haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia* 2010; 16(6): 843-847.
8. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007; 370(9585): 439-448.
9. Kurnik K, Bidlingmaier C, Huetker S, Olivieri M. [Haemostatic disorders in children]. *Hamostaseologie* 2016; 36(2): 109-125.
10. Monagle P, Barnes C, Ignjatovic V, et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost* 2006; 95(2): 362-372.
11. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the healthy premature infant. *Blood* 1988; 72(5): 1651-1657.
12. Andrew M, Paes B, Milner R, et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood* 1987; 70(1): 165-172.
13. Bevers EM, Williamson PL. Getting to the Outer Leaflet: Physiology of Phosphatidylserine Exposure at the Plasma Membrane. *Physiol Rev* 2016; 96(2): 605-645.
14. BÄK. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. aktualisierte und überarbeitete Auflage 2014.
15. Fischer K. Prophylaxis for adults with haemophilia: one size does not fit all. *Blood Transfus* 2012; 10(2): 169-173.

16. Fischer K, Konkle B, Broderick C, Kessler CM. Prophylaxis in real life scenarios. *Haemophilia* 2014; 20 Suppl 4: 106-113.
17. Fischer K, Ljung R. Primary prophylaxis in haemophilia care: Guideline update 2016. *Blood Cells Mol Dis* 2017.
18. Fischer K, Van Den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia* 2003; 9(4): 376-381.
19. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients--long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia* 2012; 18(1): 18-20.
20. Robert Koch Institut (RKI). 2014. [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht\\_Adipositas/Uebergewicht\\_Adipositas\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html)
21. Kurth BM Schaffrath R. Übergewicht und Adipositas bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des bundesweiten Kinder- und Jugendgesundheits surveys (KIGGS). *Bundesgesundheitsbl* 2010; 5/6(53): 643-652.
22. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. A follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935. *N Engl J Med* 1992; 327(19): 1350-1355.
23. Kromeyer-Hauschild K, Moss A, Wabitsch M Referenzwerte für den Body-Mass-Index für Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Deutschland. Anpassung der AGA-BMI-Referenz im Altersbereich von 15 bis 18 Jahren. *Adipositas* 2015; 9: 123-127.
24. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Geller F, Ziegler A, Geiß HC, Hesse V, v. Hippel, Jaeger U, Johnsen D, Kiess W, Korte W, Kunze D, Menner K, Müller M, Niemann-Pilatus A, Remer Th, Schaefer F, Wittchen HU, Zabransky S, Zellner K, Hebebrand J. Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001; 149: 807-818.
25. Soucie JM, Wang C, Siddiqi A, et al. The longitudinal effect of body adiposity on joint mobility in young males with Haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17(2): 196-203.
26. Tuinenburg A, Biere-Rafi S, Peters M, et al. Obesity in haemophilia patients: effect on bleeding frequency, clotting factor concentrate usage, and haemostatic and fibrinolytic parameters. *Haemophilia* 2013; 19(5): 744-752.
27. Majumdar S, Ahmad N, Karlson C, Morris A, Iyer R. Does weight reduction in haemophilia lead to a decrease in joint bleeds? *Haemophilia* 2012; 18(3): 82-84.
28. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009; 9: 88.

29. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103(7): 2467-2473.
30. Henrard S, Hermans C. Impact of being overweight on factor VIII dosing in children with haemophilia A. *Haemophilia* 2016; 22(3): 361-367.
31. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia* 2009; 15(4): 894-899.
32. Poskitt EM. Defining childhood obesity: the relative body mass index (BMI). European Childhood Obesity group. *Acta Paediatr* 1995; 84(8): 961-963.
33. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol* 2016; 53(1): 35-39.
34. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366(9492): 1197-1209.
35. Majumdar S, Morris A, Gordon C, et al. Alarming high prevalence of obesity in haemophilia in the state of Mississippi. *Haemophilia* 2010; 16(3): 455-459.
36. Kahan S, Cuker A, Kushner RF, et al. Prevalence and impact of obesity in people with haemophilia: Review of literature and expert discussion around implementing weight management guidelines. *Haemophilia* 2017.
37. Garcia-Dasi M, Torres-Ortuno A, Cid-Sabatel R, Barbero J. Practical aspects of psychological support to the patient with haemophilia from diagnosis in infancy through childhood and adolescence. *Haemophilia* 2016; 22(5): 349-358.
38. Graham A, Jaworski K. Pharmacokinetic analysis of anti-hemophilic factor in the obese patient. *Haemophilia* 2014; 20(2): 226-9.
39. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 106.
40. Collins PW, Fischer K, Morfini M, Blanchette VS, Bjorkman S, International Prophylaxis Study Group Pharmacokinetics Expert Working G. Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 2011; 17(1): 2-10.
41. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85(3): 560.

## 7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abb. 1. Zeitstrahl zur Entwicklung der Faktor VIII und IX Präparate, modifiziert nach Key et al.<sup>8</sup></i>	<i>Seite 6</i>
<i>Abb. 2: Prokoagulatorische und Antikoagulatorische Einzelfaktoren und ihr Zusammenspiel in der Gerinnungskaskade modifiziert nach Bevers et al.<sup>13</sup> (keine Genehmigung bei Verwendung in Doktorarbeit notwendig)</i>	<i>Seite 7</i>
<i>Abb. 3: Patientenkollektiv (n=143)</i>	<i>Seite 15</i>
<i>Abb. 4: Schweregradverteilung der Patienten mit Hämophilie A und B (n=143)</i>	<i>Seite 16</i>
<i>Abb. 5: Gewichtsverteilung bei schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie A und B (n=143)</i>	<i>Seite 17</i>
<i>Abb. 6: Gewichtsverteilung bei schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie A (n=118)</i>	<i>Seite 17</i>
<i>Abb. 7: Gewichtsverteilung bei schwerer, mittelschwerer und leichter Hämophilie B (n=25)</i>	<i>Seite 18</i>
<i>Abb. 8: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und ohne Hemmkörpernachweis (n=70)</i>	<i>Seite 19</i>
<i>Abb. 9: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit Hämophilie A und B im Jahr 2010 (n=125) und 2015 (n=143)</i>	<i>Seite 20</i>
<i>Abb. 10: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie A in 7 Hämophiliezentren (n=322)</i>	<i>Seite 21</i>
<i>Abb. 11: Verteilung von Übergewicht und Adipositas bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und negativer Hemmkörperanamnese in 7 Hämophiliezentren (n=254)</i>	<i>Seite 21</i>
<i>Tab. 1: Schweregradeinteilung Hämophilie modifiziert nach White G.C. et al.<sup>41</sup></i>	<i>Seite 4</i>
<i>Tab. 2: Einflussfaktoren für die Entwicklung von Übergewicht und Adipositas<sup>21</sup></i>	<i>Seite 9</i>

<i>Tab. 3: Einteilung in Übergewicht, Adipositas und extremer Adipositas bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.<sup>24,32</sup></i>	<i>Seite 13</i>
<i>Tab. 4: Verbrauch und Jahrestherapiekosten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A und mögliches Einsparungspotential bei Berechnung auf Idealgewicht.</i>	<i>Seite 23</i>



## 8. Abkürzungsverzeichnis

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit

BMI: Body Mass Index

DHR: Deutsches Hämophileregister

ECOG: European childhood obesity group

ETP: Endogenes Thrombinpotential

HIV: Humanes Immundefizienz Virus

KIGGS: Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland

LMU: Ludwig- Maximilians Universität

MDK: Medizinischer Dienst der Krankenkassen

PAI: Plasminogenaktivator Inhibitor

PEI: Paul Ehrlich Institut

RKI: Robert Koch Institut

TF: Tissue factor (Gewebethromboplastin)

VWF: von Willebrand Faktor

WFH: World Federation of Hemophilia

## 9. Danksagung

Ich danke herzlich allen, die unser Projekt unterstützt haben. Dr. Dr. C. Königs (Frankfurt) und PD Dr. C. Bidlingmaier danke ich für die wesentliche Unterstützung bei der Studienkonzeption und Realisierung. Prof. Dr. R. Knöfler, Dr. K. Kentouche, Dr. C. Pfrepper, Dr. L. Fischer, Dr. S. Halimeh und Dr. S. Horneff danke ich für die aktive Unterstützung bei der Erhebung der Patientendaten in den einzelnen Zentren.

PD Dr. K. Kurnik, als Leiterin der Abteilung und geschätzter Freundin, danke ich für die wissenschaftliche Unterstützung aber auch für die moralische Unterstützung beim Verfassen dieser nunmehr zweiten Doktorarbeit und der Möglichkeit an Ihrer Abteilung eine erstklassige Ausbildung zu erhalten.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich meiner Familie, meiner Frau Barbara und meinen 3 Kindern, Fabian, Philipp und Vivien, die ich über alles liebe und die mich maßgeblich unterstützen meine Ziele zu erreichen.

## 10. Eidestaatliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Übergewicht- und Adipositasprävalenz und deren sozioökonomische Aspekte bei Patienten mit angeborener Hämophilie“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft und Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 06.11.2018

Martin Olivieri