

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
Klinik der Ludwig Maximilian Universität München
Abteilung für pädiatrische Hämostaseologie
Leiterin: Prof. Dr. med. Karin Kurnik

Klinikum der Universität
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Christoph Klein

Frühe versus späte Prophylaxe in der Kindheit in Bezug auf den Gelenkstatus hämophiler Jugendlicher

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Carina Fuchs
aus Burgstädt

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karin Kurnik

Mitberichterstatter: Prof. Dr. P.E. Müller

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Martin Olivieri

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

Tag der mündlichen Prüfung: 24.11.2020

Inhaltsverzeichnis	Seite
1. Einleitung.....	4
1.1. Grundlagen	4
1.1.1. Gerinnungsphysiologie	4
1.1.2. Primäre und sekundäre Hämostase	5
1.1.3. Fibrinolysesystem und Inhibitoren der Blutgerinnung	9
1.2. Aufgabe von Faktor VIII	9
1.2.1. Molekularbiologie Faktor VIII	10
1.2.2. Genetik Faktor VIII	10
1.3. Hämophilie	12
1.3.1. Definition und Epidemiologie	12
1.3.2. Geschichte der Hämophilie.....	13
1.3.3. Vererbung der Hämophilie.....	14
1.3.4. Diagnostik der Hämophilie allgemein	16
1.3.5. Pathogenese und klinisches Krankheitsbild	17
1.3.6. Therapiemöglichkeiten.....	19
1.3.7. Mögliche Komplikationen.....	22
1.3.8. Prognose.....	23
1.4.1. Diagnostik der Hämophilie-Arthropathie.....	26
1.4.2. Therapie bei Gelenkblutung.....	29
2. Material und Methoden.....	31
2.1. Zielsetzung.....	31
2.2. Studie	31
2.3. Patientenauswahl	31
2.3.1. Einschlusskriterien	32
2.3.2. Ausschlusskriterien	32
2.4. Verwendetes orthopädisch-klinisches Bewertungsschema	32
2.5. Verwendete MRT-Technik und MRT-Bewertungsschema.....	35
2.6. Angewandte Statistik	38
3. Ergebnisse.....	39

3.1. Patientenkollektiv im Zeitraum 2000-2012	39
3.1.1. Erste Substitution	41
3.1.2. Erster Substitutionsgrund.....	42
3.1.3. Erste Gelenkblutung	44
3.2. Orthopädisch - klinische Beurteilung aller Patienten	45
3.2.1. Orthopädisch - klinische Beurteilung Gruppe I.....	45
3.2.2. Orthopädisch - klinische Beurteilung Gruppe II.....	46
3.2.3. Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung Gruppe I und Gruppe II	47
3.3. Auswertung der MRT-Aufnahmen.....	52
3.3.1. Erstes MRT	52
3.3.2. Einzelauswertung der MRT-Untersuchungen Gruppe I	53
3.3.3. Einzelauswertung der MRT-Aufnahmen Gruppe II	54
3.4. Zusammenhang zwischen Anzahl der Gelenkblutungen und dem MRT-Score	56
3.4.1. Einzelauswertung Gruppe I.....	56
3.4.2. Einzelauswertung Gruppe II.....	61
3.5. Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung	70
3.6. Zielgelenke.....	73
3.7. Gelenkbezogene Operationen.....	74
4. Diskussion	75
4.1. Diskussion der Ergebnisse	77
4.2. Diskussion der Methodik	80
4.3. Limitationen.....	80
4.4. Schlussfolgerung	81
5. Zusammenfassung.....	82
6. Ausblick	84
7. Literaturverzeichnis	85
8. Anhang	91
8.1. Abkürzungen.....	91
8.2. Abbildungsverzeichnis.....	93
8.3. Tabellenverzeichnis.....	94
8.4. Evaluationsbogen und Substitutionstagebücher.....	95

9. Danksagung	98
10. Lebenslauf	99
11. Eidesstattliche Versicherung	100

1. Einleitung

1.1. Grundlagen

Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B leiden an rezidivierenden Blutungen und der meist damit verbundenen Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie. 85% aller Blutungen treten insbesondere in den Gelenken auf. Bei 80% dieser Gelenkblutungen sind die Sprung-, Knie-, und Ellbogengelenke betroffen [1]. Das Ziel einer prophylaktischen Therapie, unter Gabe von Faktor VIII- und IX-Konzentraten, liegt in der Reduzierung der Blutungen, der Anhebung des Talspiegels und der Erhaltung der Gelenke durch ein optimales Behandlungskonzept, individuell auf jeden Patienten abgestimmt. Unter Verwendung des MRT und durch regelmäßige orthopädisch-klinische Untersuchungen wird der Zustand des Gelenkstatus hämophiler Patienten kontrolliert. Durch additive Maßnahmen wie Physiotherapie zum Muskelaufbau oder orthopädische Hilfsmittel können die physische Kondition und die Lebensqualität verbessert werden.

1.1.1. Gerinnungsphysiologie

Die Hämostase, auch als Blutstillung bezeichnet, ist ein Zusammenspiel aus Gefäßwand, Thrombozyten, plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Fibrinolyse-System. Die Reaktion läuft im Allgemeinen in zwei unterschiedlichen Systemen ab, die ineinander übergehen. Hierbei wird die primäre von der sekundären Hämostase unterschieden. Als erste Reaktion auf eine oberflächliche Verletzung erfolgt eine reflektorische Gefäßkontraktion und Thrombozytenaggregation. Innerhalb von Sekunden bis wenige Minuten (1-3 Minuten) kommt es zu einem Blutungsstillstand durch einen Thrombozytenthrombus. Die sekundäre Hämostase führt zur Bildung von Fibrin, welches für eine stabile Thrombusentstehung erforderlich ist. Die Vernetzung dieser Fibrinfäden mit den vorhandenen Plättchenaggregaten führt zu einem Blutkoagel, wobei Erythrozyten mit eingeschlossen werden, roter Thrombus genannt. Um die Blutgerinnung auf ein bestimmtes Gebiet zu beschränken und eine generelle Thrombenbildung zu verhindern, existieren sogenannte Gerinnungsinhibitoren und das Fibrinolyse-System [2-3].

1.1.2. Primäre und sekundäre Hämostase

Die primäre Hämostase zeichnet sich durch eine lokale Vasokonstriktion (Gefäßverengung) der glatten Muskulatur in der verletzten Gefäßwand aus. Verursacht wird diese Kontraktion durch die Thrombozyten (Blutplättchen), welche verschiedene Stoffe wie zum Beispiel Serotonin und Thromboxan A₂ freisetzen. Die Thrombozytenadhäsion und Thrombozytenaktivierung erfolgen über den Von-Willebrand-Faktor (VWF), welcher durch das freigelegte Endothel der verletzten Gefäßwand freigesetzt wird. Nach Thrombozytenadhäsion werden die Thrombozyten aktiviert und beginnen an der Gefäßwand zu der verletzten Stelle zu rollen. Die Thrombozytenaggregation ist durch eine Formveränderung der Thrombozyten aufgrund des VWF unter Bindung mit Glykoproteinkomplexen (GP) auf der Thrombozytenoberfläche gekennzeichnet. Aus den ursprünglich bikonkaven Scheiben bilden sich räumliche Thrombozyten mit einigen Mikrometer (μm) langen Pseudopodien, die sich aneinander und an die Gefäßinnenwand anhaften. Zusätzlich werden einige negativ geladene Phospholipide (PL) auf der Oberfläche präsentiert. Diese PL dienen als Bindeglied für die Gerinnungsproteine und als Kofaktoren für die nachfolgende Gerinnungskaskade. Durch Fibrinogen kommt es zu einer Brückenbildung zwischen den aktivierten Rezeptoren auf der Oberfläche der Thrombozyten. Die Verschmelzung der Thrombozyten führt zu einem vorübergehenden Verschluss der Wunde durch ein Blutkoagel [4].

Die sekundäre Hämostase führt zur Stabilisierung des Blutkoagels und dem endgültigen Verschluss der Wunde durch ein festes Fibrinnetz. Dieses entsteht durch eine Umwandlung von Fibrinogen zu vernetztem Fibrin. Die Gerinnungsfaktoren sind Serinproteasen, welche als Enzyme oder als Koenzyme fungieren. Sie liegen im Blutplasma in der inaktivierten Form vor und müssen erst aktiviert werden. Ihre Bezeichnung wird in römischen Ziffern dargestellt, wobei die aktivierte Form zusätzlich mit einem „a“ versehen wird. Die römische Bezeichnung für die Faktoren III, IV und VI werden heutzutage nicht mehr verwendet. Bis auf den VWF werden alle Gerinnungsfaktoren in der Leber synthetisiert. Der VWF wird in den Endothelzellen gebildet. Die Synthese der Faktoren II, VII, IX und X ist Vitamin-K-abhängig [5-6, 11]. Die verschiedenen Gerinnungsfaktoren und deren Halbwertszeit, sowie Plasmakonzentration sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Faktor	Name	Plasmakonzentration in mg/dl	Halbwertszeit in h	Vitamin- K- abhängig
I	Fibrinogen	200 - 400	100 - 112	
II	Prothrombin	10 - 15	40 - 72	x
V	Proaccelerin	0,7	12 - 15	
VII	Proconvertin	0,05 - 0,2	2 - 6 , aktiviert ca. 2 - 3	x
VIII	Antihämophiler Faktor A (antihämophiles Globulin A)	0,01 - 0,05	10 - 18	
IX	Christmas-Faktor (antihämophiles Globulin B)	0,3 - 0,5	18 - 30	x
X	Stuart-Prower-Faktor	0,6 - 1	30 - 48	x
XI	Plasma-Thromboplastin-Antecedent, PTA	0,5 - 0,9	70 - 90	
XII	Hageman-Faktor	1 - 5	50 - 90	
XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor	0,2 - 1,5	120 - 200	
VWF	von-Willebrand-Faktor	2 - 10	6 - 12	

Tab. 1: Blutgerinnungsfaktoren [7-9]

Die zentrale Rolle bei der Blutgerinnung und für die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin spielt das Enzym Thrombin. Bei Thrombin handelt es sich um eine Serinprotease, die aus der Vorstufe Prothrombin gebildet wird und zur Einleitung der irreversiblen Thrombozytenaggregation führt. Durch den FVa/FXa-Komplex findet die Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin statt. Die Interaktionen zwischen den jeweiligen Gerinnungsfaktoren finden auf der Oberfläche aktivierter Thrombozyten und auf Tissue Factor (TF)-tragenden Zellen statt [2]. Das Endprodukt ist wie bereits oben erwähnt ein unlöslicher Fibrinthrombus, welcher Leukozyten und Erythrozyten mit einschließt.

Das zellbasierte Modell (Abbildung 1) ist ein Zusammenspiel der primären und sekundären Hämostase, das sich aus drei zeitlich konvergierenden Phasen zusammensetzt [10, 12].

1. Initiationsphase:

- Beginn der Hämostase durch Bildung des TF/FVIIa-Komplexes an der Stelle der subendothelialen Gefäßverletzung
- Aktivierung von FIX zu FIXa, FX zu FXa und FV zu FVa
- Bildung eines FXa/FVa-Komplexes am Verletzungsort

2. Amplifikationsphase:

- Bildung geringer Mengen an Thrombin durch FXa/FVa-Komplex
- Aktivierung der Faktoren V und VIII und der Thrombozyten durch Thrombin
- Anlagerung von FVa, FVIIIa und FIXa an aktivierte Thrombozytenoberfläche

3. Propagationsphase:

- Anlagerung des FVIIIa/FIXa-Komplexes an aktivierter Thrombozytenoberfläche
- Aktivierung von FX zu FXa auf aktivierter Thrombozytenoberfläche
- Umwandlung großer Mengen von Prothrombin in Thrombin („Thrombin-Burst“) durch FXa/FVa-Komplex
- Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin
- Aktivierung des FXIIIa zur Stabilisierung des Fibrins

Im Anschluss kommt es innerhalb mehrerer Stunden durch Aktin-Myosin-Querbrückenbildung zu einer Kontraktion des Fibrinnetzes mit Thrombozytenbeteiligung und daraus resultierend zu einer Annäherung der Wundränder [5, 10].

Zellbasiertes Gerinnungsmodell

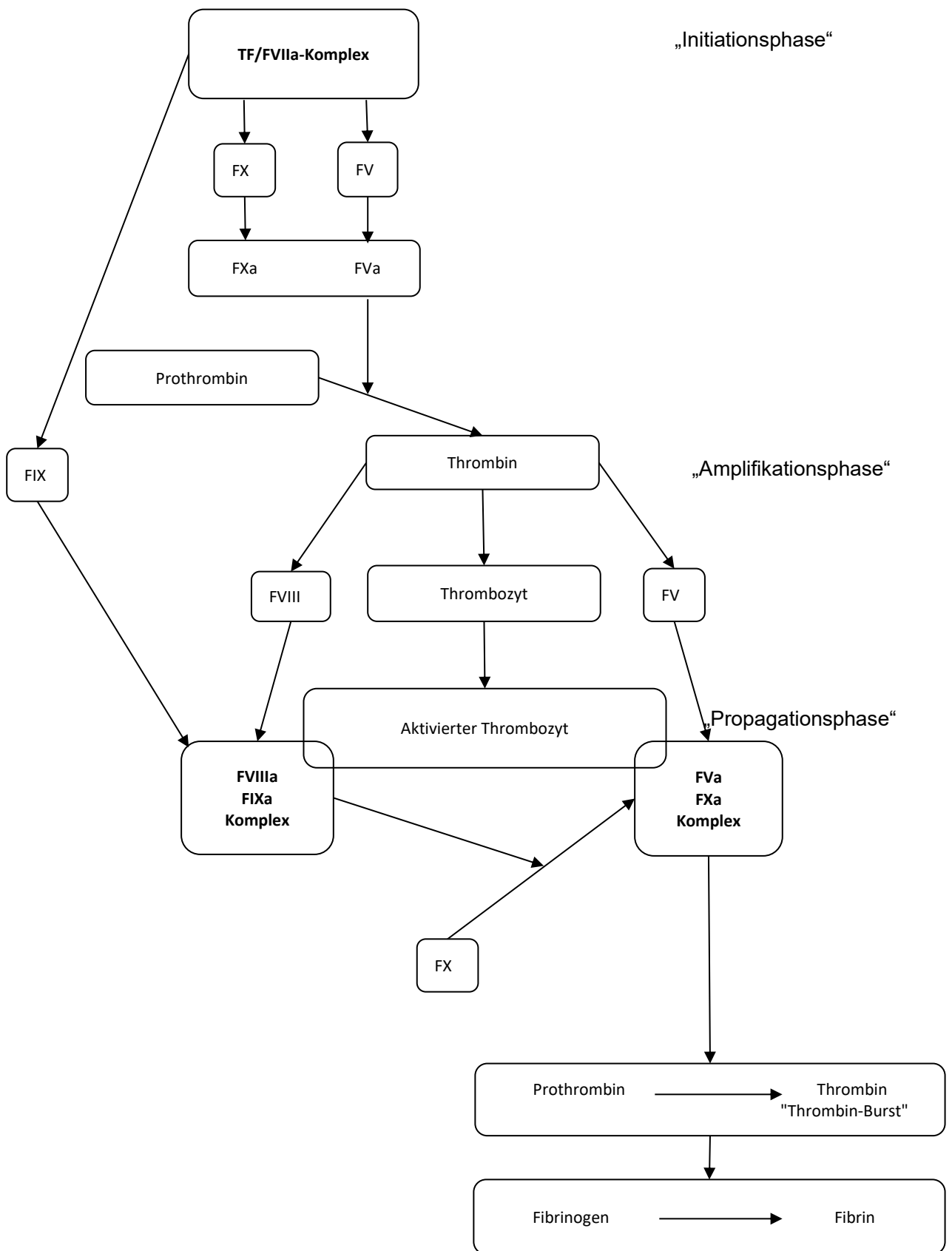


Abb. 1: Zellbasiertes Gerinnungsmodell modifiziert nach Hoffman [10]

1.1.3. Fibrinolyse-System und Inhibitoren der Blutgerinnung

Um eine überschießende Gerinnung zu verhindern, existiert ein antagonistisches System, die Fibrinolyse, wobei beide Systeme sich in einem dynamischen Gleichgewichtszustand befinden. Unter normalen physiologischen Bedingungen sind keine Gerinnungsproteinasen in der Blutzirkulation vorhanden [6]. Wichtige Aufgaben dieser Fibrinolyse sind wie bereits erwähnt die Verhinderung einer überschießenden Gerinnung, die Hemmung aktiver Gerinnungsfaktoren, der Umbau des Fibrinthrombus und die Wiederherstellung des normalen Blutflusses. Für den Abbau des Fibrinnetzes wird das Enzym Plasmin benötigt. Dieses Enzym wird aus dem Plasmaglobulin Plasminogen durch die Plasminogenaktivatoren Gewebetyp (tissue-PA) oder Urokinase (u-PA) in die aktive Form umgewandelt [7]. Die Aktivierung der Fibrinolyse erfolgt innerhalb von wenigen Minuten. Für die Auflösung eines Blutgerinnsels werden einige Stunden benötigt [10].

Der wichtigste und bekannteste Inhibitor der Fibrinolyse ist die Anti-Thrombin-Protease Antithrombin. Diese Protease dient dem Abbau von Thrombin und hemmt zusätzlich FXa. In Verbindung mit Heparin erhöht sich die Wirkung von Antithrombin um den Faktor 1000. Ein weiterer wichtiger Bestandteil der Fibrinolyse ist das Protein-C-System, bestehend aus der Serinprotease Protein C und dem Kofaktor Protein S. Dieses Protein-C-System ist der einzige spezifische Inhibitor für den aktivierten FVIIIa. Es inaktiviert FVa und FVIIIa und verhindert das Ausschwemmen dieser aktivierten Faktoren von dem Verletzungsort, in die Blutzirkulation [3, 6-7].

1.2. Aufgabe von Faktor VIII

Bei FVIII handelt es sich um ein Glykoprotein, welches in der Leber synthetisiert wird. Im Blut ist dieser Faktor in nur sehr geringen Mengen vorhanden [13]. Der FVIII fungiert als Kofaktor von FIXa, um die Aktivierung von FX um das ca. 10 000-fache zu beschleunigen [6]. Der FIXa weist in Abwesenheit des Kofaktors eine sehr langsame katalytische Aktivität auf [13]. Im Blutplasma liegt der FVIII in seiner inaktiven Form, verbunden mit einem Schutz- und Transportprotein, dem VWF, vor. Dieser VWF schützt und stabilisiert ihn vor Abbau und sorgt für den Transport an den Verletzungsort. Am Verletzungsort angekommen, löst sich der FVIII vom VWF mithilfe limitierter Proteolyse, wobei Thrombin als physiologischer Aktivator dient [6]. Der FVIII geht anschließend auf die Phospholipidbindungsstellen von Endothelzellen oder stimulierter Plättchen über. In Verbindung mit FIXa kommt es zur Bildung des FVIIIa/FIXa-Komplexes. Mithilfe dieses membrangebundenen Komplexes erfolgt nun die Aktivierung von FX zu FXa und FVIII kann somit prokoagulatorisch wirken [13]. Der aktivierte FXa wird in den FVa/FXa-Komplex eingebunden und führt zur Thrombin-Bildung. Einziger spezifischer Inhibitor des aktivierten FVIIIa ist das bereits oben genannte Protein C, welches Ausschwemmen der aktivierten FVa und FVIIIa vom

Verletzungsort verhindert [9]. In Verbindung mit VWF im Komplex beträgt die Halbwertszeit 8 - 12 Stunden [8]. Bei einem Fehlen des VWF verkürzt sich die Halbwertszeit auf 2,4 Stunden [9].

1.2.1. Molekularbiologie Faktor VIII

Das Faktor VIII-Molekül

Das FVIII-Molekül zirkuliert im Blut als Zweikettenprotein und wird durch Metallionen stabilisiert. Dieses Molekül besteht aus 3 verschiedenen funktionellen Domänen, welche sich zum Teil wiederholen: 3 A-Domänen, eine B-Domäne und 2 C-Domänen. Die schwere Kette wird aus den Domänen A1, A2 und B zusammengesetzt, wobei die Länge der B-Domäne variiert. Die leichte Kette wird aus den Domänen A3, C1 und C2 gebildet (Abbildung 2). Welche Aufgabe die B-Domäne in diesem Zusammenhang hat, ist noch nicht erforscht. Für die Aktivität der Gerinnung jedenfalls scheint sie nicht wichtig zu sein, da sie bei der Aktivierung entfernt wird [14].

Die Synthese erfolgt zunächst als Einkettenprotein in der Leber, später findet die proteolytische Spaltung innerhalb der B-Domäne in eine schwere Kette mit variablen Molekulargewichten (MG) von 90 000 - 200 0000 und eine leichte Kette mit einem MG von 80 000 statt [9].

1.2.2. Genetik Faktor VIII

Das Faktor VIII-Gen

Der DNA-Code des FVIII-Gens verteilt sich auf insgesamt 26 Exons. Diese Exons werden durch 25 Introns voneinander getrennt. Eine wichtige Rolle bei der Hämophilie spielt die Inversion Intron 22, bei der zwei weitere Gene, F8A und F8B, welche transkribiert sind, nachgewiesen werden konnten. Bei 40 bis 50% der Patienten mit schwerer Hämophilie A liegt diese Mutation im Intron 22 vor. Verursacht wurde diese intrachromosomale Inversion durch die gleichartige Rekombination des im Intron 22 enthaltenen F8A-Gens [6, 14]. Ihre Funktion ist bisher noch nicht bekannt [9, 63].

Abbildung 2 zeigt das FVIII-Gen mit seinen verschiedenen Domänen.

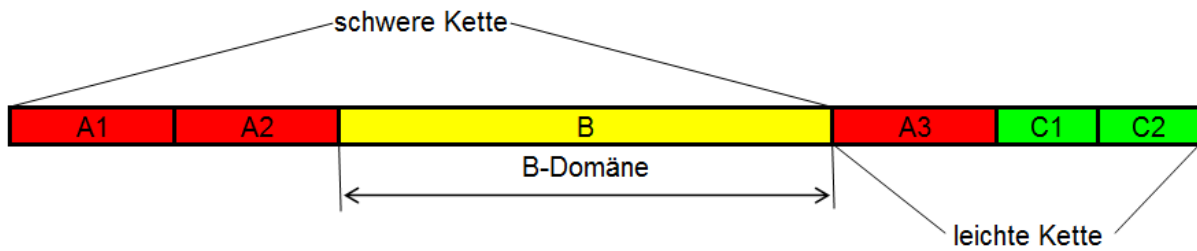


Abb. 2: Faktor VIII-Gen modifiziert nach Heimbürger [6] und Kaufman [15]

Die Faktor VIII-Genmutationen

Die Genmutationen des FVIII lassen sich in zwei verschiedene Mutationstypen unterscheiden: große DNA - Veränderungen und Punktmutationen [16].

Zu den großen DNA – Veränderungen gehören [16, 88]:

- partielle Inversionen (Drehung eines DNA-Abschnitts oder Chromosoms um 180°), zum Beispiel: die Intron 22-Inversion
- große Deletionen: Verlust einzelner DNA-Basen (Punktmutation oder ganzer Chromosomenabschnitte), meist Ursache für schwere HA ohne Aktivität des FVIII
- Verdoppelungen und Insertionen (Einbau zusätzlicher DNA-Sequenzen oder Nukleotiden), eher selten

Zu den Punktmutationen zählen:

- kleine Insertionen und Deletionen, verursachen eine Verschiebung des Leserahmens
- Nonsensemutationen, Prozessierung abnormaler RNA, meist schwere HA
- Missensemutationen, verursacht meist milde oder leichte Hämophilie, durch Aminosäureaustausch
- Stopmutationen, durch vorzeitiges Beenden der Peptidketten
- Promoter- oder Spleißmutationen, eher selten [16]

Mit dem Beginn der Klonierung des FVIII-Gens im Jahre 1984 wurden Hämophilie-A-Patienten auf Defekte in der DNA untersucht. Seitdem sind viele verschiedene Mutationen gefunden worden. Der Schweregrad der Hämophilie und das Risiko Hemmkörper zu entwickeln, sind mit Mutationstypen assoziiert, wie z. B. ein hohes Risiko bei großen Mutationen [6, 16].

In verschiedenen Datenbanken, zum Beispiel „The Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site“ (HAMSTeRS) wurden die identifizierten Mutationen online publiziert und jährlich aktualisiert [16, 17]. Diese Datenbank wurde 2014 geschlossen [18].

In der 2015 neu eröffneten Datenbank „European Association for Haemophilia and Allied Disorders“ (EAHAD) werden die identifizierten Mutationen gesammelt, online publiziert und jährlich aktualisiert. Diese Sammlung an Daten enthält neben diversen Hämophilie A- und Hämophilie B-Mutationen, auch Mutationstypen von FVII und dem VWF [18].

1.3. Hämophilie

1.3.1. Definition und Epidemiologie

Bei der Hämophilie (griechisch: Hämorrhagophilie = „Neigung zu Blutungen“, altgriech. haima = „Blut“, griech.-philia = „Liebe, Zuneigung“) handelt es sich um eine angeborene, X-chromosomal rezessiv vererbte plasmatisch bedingte Störung der Blutgerinnung. Hierbei kommt es zu einer verstärkten Blutungsneigung (hämorrhagische Diathese), aufgrund einer Verminderung, ein Fehlen oder durch qualitative Defekte des Gerinnungsfaktors VIII (Hämophilie A) oder des Gerinnungsfaktors IX (Hämophilie B). Wie bereits im Kapitel „Gerinnungsphysiologie“ erwähnt, gehören FVIII und FIX zu den zentralen Bestandteilen der Blutgerinnung [16, 19]. In erster Linie werden zwei Formen der Hämophilie unterschieden, Hämophilie A (HA) und Hämophilie B (HB). Ist der Blutgerinnungsfaktor VIII betroffen, entspricht das einer HA („klassische Hämophilie“). Die HA ist mit 85% die häufigste Form der Hämophilie. Das häufigere Auftreten der HA liegt an der hohen FVIII-Gen-Mutationsrate. Die Inzidenz liegt bei 1:10 000 männlicher Geburten [20].

Bei der HB („Christmas-disease“) handelt es sich um einen Defekt des Gerinnungsfaktors IX. Die Inzidenz liegt bei 1:30 000 männlicher Geburten [20].

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt die Prävalenz in Bezug auf die Hämophilie A und B bei ca. 400 000 Hämophilie-Erkrankten weltweit. In Deutschland sind zurzeit ca. 8000-10 000 Menschen von dieser Krankheit betroffen [21].

Verletzen sich Hämophilie-Patienten, ist die primäre Hämostase nicht beeinträchtigt. Ein Blutkoagel wird gebildet, das jedoch instabil ist und jederzeit wieder aufbrechen kann. Die Blutungszeit ist nicht verlängert. Da die Faktoren VIII und IX Bestandteile der sekundären Hämostase sind, kommt es zu einer Beeinträchtigung der Fibrinbildung, das für den endgültigen Wundverschluss dringend benötigt wird. Die Blutung kann ohne ausreichende Behandlung über mehrere Tage und Wochen andauern [21].

Die Einteilung der klinischen Schweregrade der Hämophilie ist von der Aktivität bzw. Restaktivität der Gerinnungsfaktoren abhängig. Die Unterscheidung erfolgt gemäß der International Society on

Thrombosis and Haemostasis (ISTH) in drei Schweregrade, wobei die Subhämophilie und die milde Hämophilie zusammengefasst werden. Die Aufteilung der ISTH-Klassifizierung ist Tabelle 2 zu entnehmen [22].

Schweregrad	Restaktivität
severe (schwer)	< 1%
moderate (mittel)	1 - 5%
milde (leicht)	> 5- 40%

Tab. 2: Hämophilie-Klassifizierung nach ISTH [22]

Der obere Grenzwert bei leichter Hämophilie variiert bei einigen Veröffentlichungen zwischen 24 und 50%. Der Normbereich liegt zwischen 70 und 120% [7, 21, 23]. Circa 60% der Patienten mit Hämophilie A sind von der schweren Form betroffen [24]. Bei Hämophilie B erkranken zwischen 20 und 45% der Patienten an der schweren Form [91].

1.3.2. Geschichte der Hämophilie

Das Krankheitsbild der Hämophilie und dessen Vererbungsmodus lassen sich weit in die Geschichte zurückverfolgen. Erste schriftliche Überlieferungen sind aus dem 2. Jahrhundert unserer Zeitrechnung im jüdischen Talmud zu finden. Rabbi Judah der Patriarch (ca. 135–219) war der erste, der Regeln festlegte, die die Beschneidung von Jungen der Mütter betraf, die schon 2 ihrer Söhne durch Verbluten infolge des Eingriffs verloren hatte. Weitere Söhne der Mutter, die Söhne ihrer Töchter und die ihrer Schwestern durften daraufhin nicht mehr beschnitten werden [16]. Die Hämophilie wurde damit korrekt als X-chromosomal vererbtes Merkmal klinisch dargelegt.

Der ägyptische Arzt Albucasis (936-1013) beschrieb in seinen Aufzeichnungen ein Dorf, in dem auffallend viele Männer an banalen Verletzungen verstorben sind. Erste Erfolge erzielte er durch Kauterisierung kleinerer Wunden [25]. Der jüdische Arzt Maimonides (1135-1204) bestätigte das bisherige Wissen über die Hämophilie und fügte hinzu, dass die Regelung für die Beschneidung ebenfalls für Frauen gelten sollte, die zum 2. Mal geheiratet haben. 1803 erfolgte die erste wissenschaftliche Beschreibung über eine „hemorrhagic disposition“ durch den amerikanischen Arzt John Conrad Otto (1774-1844). Er stellte alle klinischen Symptome ausführlich dar und erkannte den familiären Zusammenhang der Blutungsneigung. Der Begriff Hämophilie („Vorliebe zu Blut“) wurde zum ersten Mal von Friedrich Hopff, einen Schüler von Johann Lukas Schoenlein, in Zürich 1828 verwendet [26-27]. Hierbei scheint Hämophilie die veränderte Kurzform des ursprünglich verwendeten griechischen Begriffs „Hämorrhaphilia“ = „Neigung zu Blutungen“ zu sein [20].

Berühmt wurde diese eher seltene Krankheit durch häufige Blutungsereignisse in der königlichen Familie Europas. Hierbei galt Königin Victoria von England (1819-1901) als erste bekannte Konduktorin. Aufgrund der hohen Anzahl der Kinder (9) verbreitete sich die Krankheit innerhalb der Königshäuser von England, Spanien, Deutschland und Russland. Der bekannteste Vertreter aus der russischen Zarenfamilie war der kleine Prinz Alexej [16, 25-26].

Erste Behandlungserfolge konnte der Arzt Samuel Lane 1840 in England bei einem Jungen mit schwerer Hämophilie aufweisen, wobei durch eine Vollbluttransfusion eine postoperative Blutung verhindert wurde. Wright stellte 1893 fest, dass die Gerinnungszeit bei Hämophilen verlängert war [20]. Erst 1947 fanden Brinkhous und Quick heraus, dass der Faktor VIII für die Hemmung der Blutgerinnung verantwortlich war. Pavlovsky konnte im gleichen Jahr durch Plasmatauschversuche nachweisen, dass für die Hämophilie mindestens noch ein Faktor benötigt wird. 1952 erfolgte durch Biggs et. al. und Aggeler et.al. die Identifizierung des Faktors IX [20]. Aufgrund dieser Erkenntnis konnte ab 1953 nun zwischen HA und HB unterschieden und eine gezielte Substitutionstherapie mit blutgruppengleichen Frischplasma durchgeführt werden. Mitte der 1950er Jahre wurde die Behandlung von HA durch Cohns entwickelte Plasmafraktion I und mit FVIII angereichertem Plasma deutlich verbessert. Ein Verfahren Kryopräzipitate herzustellen entdeckte die amerikanische Wissenschaftlerin Judith Pool (1919-1975). Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts konnte mit einer kontrollierten Selbstbehandlung mittels FVIII-Hochkonzentraten begonnen werden. Dies führte zu einer deutlich verbesserten Lebensqualität und zu einer nahezu normalen Lebenserwartung. Aufgrund verseuchter Blutkonserven (zum Beispiel mit HIV, Hepatitis B und C) in den 80er Jahren, musste nach neuen, spenderunabhängigen Medikamenten geforscht werden. Bereits 1981 entwickelte der deutsche Prof. Heimburger ein virus-inaktiviertes Präparat (Haemate von Behring), welches bis zum heutigen Tag noch auf dem Markt zu finden ist. Obwohl aus Plasma gewonnene Faktorpräparate immer noch Verwendung finden, sind seit 1992 zunehmend mittels Gentechnik rekombinant hergestellte Präparate im Gebrauch [20, 79].

1.3.3. Vererbung der Hämophilie

Die Vererbung der Hämophilie A und B erfolgt X-chromosomal rezessiv, so dass von dieser Krankheit meist nur Männer betroffen sind [65]. Eine Ausnahme bilden die homozygoten Konduktorinnen (Überträgerinnen von Erbkrankheiten) und die Frauen, bei denen eine Lyonisierung des X-Chromosoms oder das vollständige Fehlen des X-Chromosoms im Sinne des Ullrich-Turner-Syndroms vorliegt [19, 29]. Bei heterozygoten Frauen wird meist bei Lyonisierung der Defekt des einen X-Chromosoms durch das gesunde X-Chromosom unvollständig kompensiert [27]. Die Faktor VIII Aktivität beträgt noch ca. 50%. Die Wahrscheinlichkeit, dass heterozygote Konduktorinnen die Krankheitsanlage weiter vererben, liegt statistisch gesehen bei 50%. Die Ursache für vermehrte Blutungssymptome bei Konduktorinnen, verglichen mit Nicht-

Konduktorinnen, liegt in der direkten Korrelation des FVIII-Spiegels im Blutplasma [31]. Die Mutation, die für die Hämophilie A verantwortlich ist, liegt auf der Position Xq28 auf dem langen Arm des X-Chromosoms [65]. In circa 30% der Fälle ist die Erkrankung, bei negativer Familienanamnese, auf eine Neumutation zurückzuführen [19, 30].

Erbgang der Hämophilie

Ist der männliche Elternteil gesund und der weibliche Elternteil erkrankt, besteht mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% die Möglichkeit, dass die Kinder der beiden von dieser Krankheit betroffen sind. Ist der weibliche Elternteil homozygot gesund und der andere Partner erkrankt, sind alle männlichen Nachkommen gesund, die Töchter werden jedoch zu Konduktorinnen. Aus einer Beziehung zwischen einem Hämophilen und einer Konduktorin sind die Söhne mit einer 50%-igen Wahrscheinlichkeit an Hämophilie erkrankt. Die Töchter sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% Bluter oder Überträgerinnen. Der schematisch dargestellte Vererbungsmodus ist der nachfolgenden Abbildung 3 zu entnehmen [28].

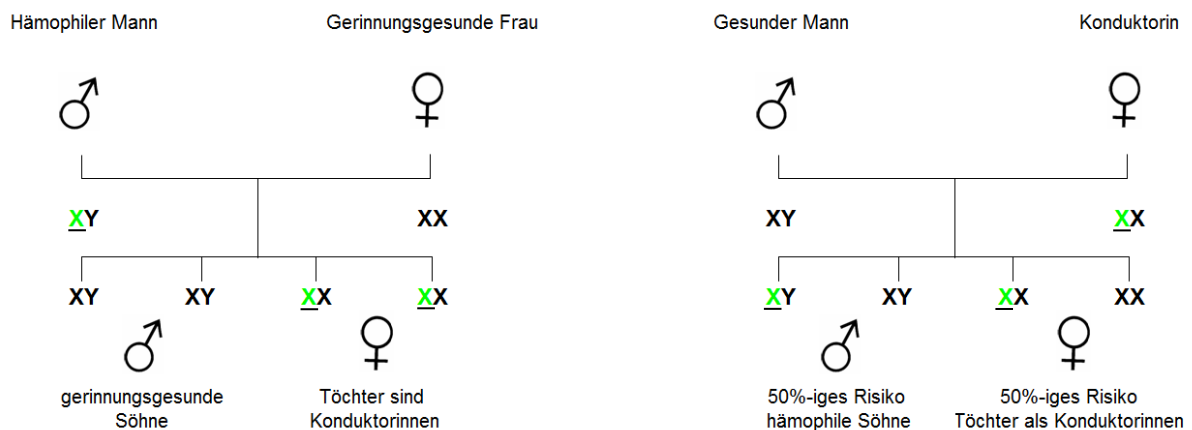


Abb. 3: Vererbungsmodus bei Hämophilie modifiziert nach Depka Prondzinski und Kurnik [21]

1.3.4. Diagnostik der Hämophilie allgemein

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) erfasst als diagnostischer Test die plasmatischen Faktoren des endogenen Gerinnungssystems, u. a. FVIII und FIX mit eingeschlossen, und ist bei deren Mangel oder Fehlen (Hämophilie A und B) verlängert. Die Gerinnungsaktivierung wird mittels partiellem Thromboplastin (Plättchenfaktor 3 = PF 3) und Citratblut mit Zugabe von Kalzium herbeigeführt. Die Zeit wird ab der Zugabe von Kalzium bis zur Bildung des Fibrins gemessen. Der Normalwert liegt physiologischerweise bei 20-40 Sekunden. Im Neugeborenen- und Säuglingsalter ist dieser Wert geringfügig auf 40-50 Sekunden erhöht [3, 20]. Die Prothrombinzeit und der Quickwert (normal:70-120%) bzw. INR (normal:1,0) liegen im Normbereich, da mit diesen Tests nur das extrinsische System (z.B. FVII) überprüft wird. Der Wert von Fibrinogen (normal: 1,5-4,0 g/l) ist ebenfalls normal. Die FVIII-Aktivität bei HA und die FIX-Aktivität bei HB sind vermindert. Eine genetische Untersuchung ist für die Sicherung der Diagnose notwendig [32]. Für die Bestimmung der Aktivität einzelner Gerinnungsfaktoren, wie FVIII oder FIX, wird die Einzelfaktorenanalyse eingesetzt. Dazu wird dem Plasma des Patienten ein Mangelplasma (Zitratplasma) hinzugefügt, bei dem der zu untersuchende Faktor fehlt, die anderen Gerinnungsfaktoren jedoch in ausreichender Konzentration vorhanden sind. Beispielsweise wird für die Bestimmung der FVIII-Aktivität dem Patientenplasma das Faktor-VIII-Mangelplasma hinzugefügt. Ziel dieser Methode ist es, dass nach anschließender Hämostasereaktion der zu bestimmende Gerinnungsfaktor zum limitierenden Wert wird [92]. Überprüft wird dabei die Zeit, inwieweit das Mangelplasma durch Zugabe des Patientenplasmas bis zum Einsetzen der Blutgerinnung normalisiert werden kann. Diese Gerinnungszeit wird mittels einer Standardkurve in die prozentualen Aktivitätswerte umgerechnet [92]. Die Aktivität bzw. Restaktivität der Gerinnungsfaktoren wird in Prozent angegeben und bestimmt den Schweregrad der Hämophilie (siehe Tabelle 2).

1.3.5. Pathogenese und klinisches Krankheitsbild

Hämophilie-bedingte spontane Blutungen können am ganzen Körper auftreten. Die Schwere und Häufigkeit der Blutungen, sowie deren klinische Manifestation stehen im Zusammenhang mit der Restaktivität von FVIII / IX im Blut [33]. In der folgenden Auflistung sind die am häufigsten vorkommenden Blutungen nach deren absteigender Häufigkeit erfasst [25]:

- Hämatome
- Gelenkblutungen
- Muskelblutungen
- Nasenbluten
- Bissverletzungen der Mundhöhle
- Blutungen des Magen-Darm-Trakts
- Nierenblutung
- Hirnblutung

Da die primäre Hämostase bei Hämophilen nicht beeinträchtigt ist, bleiben exzessive Blutungen aus kleinen Schürf- und Schnittwunden aus [19, 25].

Die schwere Hämophilie ist allgemein durch spontan auftretende Blutungen und die Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie gekennzeichnet. Patienten mit milder bis leichter Form der Hämophilie haben eine niedrigere Frequenz an Gelenkblutungen und weniger häufig eine schwere Arthropathie aufzuweisen [34].

Selbst in schweren Fällen manifestiert sich die Hämophilie oft erst nach 6 Lebensmonaten, wenn die Kinder mobiler werden. Wenn keine Unfälle geschehen oder Operationen durchgeführt werden, laufen die ersten Wochen mitunter komplikationslos ab [19, 25].

Bei Kephalthämatomen, welche bereits bei der Geburt vorkommen können, sowie bei ausgeprägten Druckstellenhämatomen geben Untersuchungen der Blutgerinnung Aufschluss über eine mögliche Gerinnungsstörung und deren Ausmaß [19]. Eine unbehandelte Hirnblutung ist zum Beispiel die am häufigsten akut auftretende Todesursache. Ab Mitte des ersten bis zum 2. Lebensjahr nehmen die Häufigkeit der Hämatome aufgrund der gesteigerten Selbständigkeit, Mobilität und Aktivität des Kindes zu [19, 25].

Die Zeit des Laufens ist bei diesen Patienten am kritischsten. Hierbei kann es zu extrem schmerzhaften Muskel- und Gelenkblutungen kommen, welche meist mit einer Schwellung, Bewegungseinschränkung und mit Schonhaltung der jeweiligen Extremität einhergehen. Die Muskel- und Gelenkblutungen gehören zu den klassischen Blutungstypen bei einer schweren Hämophilie [19]. Hauptsächlich sind die Kniegelenke, Sprunggelenke und Ellbogengelenke betroffen. Meist manifestiert sich die erste Gelenkblutung im Kniegelenk, aufgrund des Krabbelns [32]. Eine zu spät behandelte Kniegelenksblutung ist in der nachfolgenden Abbildung 4 zu erkennen. Bei unzureichender Behandlung der Gelenkblutungen kann dies zu einer Beeinträchtigung der Muskelkontraktur, zu neurologischen Schäden, zu einer Hämophilie-Arthropathie und schließlich aufgrund der Funktionseinschränkung zu einer Invalidität des Patienten führen. Die Entstehung einer Hämophilie-Arthropathie, dessen klinische Bilder und Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten sind im separaten Kapitel „Hämophilie-Arthropathie“ nachzulesen [19].

Zu den akuten Begleitkomplikationen gehören, neben einer möglichen schweren Anämie, unter anderem die Hämatome nach Verletzungen im Mundbereich z.B. nach Zungenbiss, welche bis zum Erstickten des Patienten führen können. Eine Muskelblutung beispielsweise birgt die Gefahr eines Kompartmentsyndroms, welches meist mit einer Kompression der peripheren Nerven verbunden ist und in einer Parese enden kann [19].

Der Schweregrad einer Blutung wird von der Lokalisation, der Intensität und dem Alter des Patienten bestimmt.

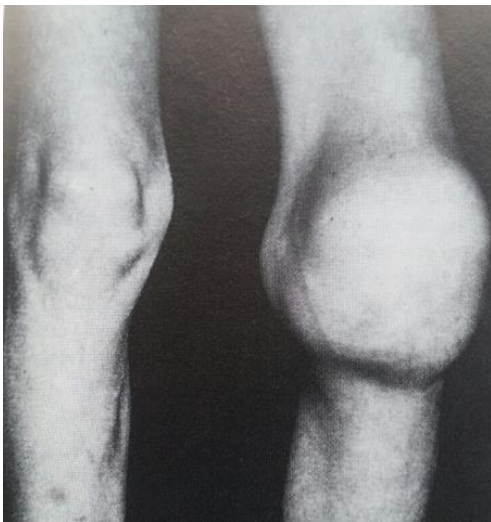


Abb.: 4: Bild einer Kniegelenksblutung, schwere Hämophilie [35]

1.3.6. Therapiemöglichkeiten

Eine vollständige Heilung der Hämophilie ist derzeit noch nicht möglich. Allerdings sind erste genterapeutische Studien im Laufen und lassen hoffnungsvoll in die Zukunft blicken.

Allgemeine Behandlungsmaßnahmen

Grundsätzlich basiert die Therapie zum einen auf der intravenös verabreichten Substitutionstherapie zur Blutstillung oder Prophylaxe, wobei mittels Faktorkonzentrat der jeweilige fehlende Gerinnungsfaktor ersetzt wird. Zum anderen erfolgen physiotherapeutische, orthopädische oder auch chirurgische Maßnahmen. Meist werden beide Therapieformen, die Substitutionstherapie und die Physiotherapie, parallel durchgeführt, um eine Stärkung des Bewegungsapparates und bei gesteigerter Mobilität eine Linderung der Beschwerden zu erreichen [35].

Der Prophylaxe kommt diese Bedeutung zu [36]:

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

Substitutionstherapie

Bei der Substitutionstherapie werden verschiedene Formen, abhängig vom Alter des Patienten, dessen klinischen Situation und dem Schweregrad der Hämophilie unterschieden. Die Dosierung des Faktors wird in Internationalen Einheiten (IE) angegeben.

Bedarfs- oder on-demand-Therapie

Die Bedarfs- oder on-demand - Behandlung erfolgt jeweils direkt nach einer traumatischen oder spontanen Blutung oder wenn Operationen vorherzusehen sind, oder bei Verletzungen zur Verhinderung von Blutungen.

Prophylaxeorientierte Therapie

Die vorbeugende oder prophylaktische Therapie hingegen wird meist vor dem 2. Lebensjahr begonnen. Hierbei wird versucht, Gelenkblutungen zu verhindern oder zumindest ihre Anzahl zu vermindern und die schwere Form der Hämophilie in eine mildere Form umzuwandeln [34].

Grundsätzlich lassen sich 3 verschiedene Prophylaxetypen unterscheiden:

Primäre Prophylaxe

Bei der primären Prophylaxe handelt es sich um eine langfristige, kontinuierliche Therapie, auch Dauersubstitution genannt [37]. Die primäre Prophylaxe wird in Typ A und Typ B unterteilt:

Primäre Prophylaxe A

Regulärer kontinuierlicher Behandlungsbeginn nach der ersten Gelenkblutung oder nicht mehr als einer Gelenkblutung und vor dem zweiten Lebensjahr [38].

Primäre Prophylaxe B

Regulärer kontinuierlicher Behandlungsbeginn vor dem zweiten Lebensjahr ohne vorherige/ frühere Gelenkblutung [38].

Frühe Prophylaxe (early prophylaxis)

Bei dieser Prophylaxe handelt es sich um eine frühe Form der primären Prophylaxe. Der Beginn der Substitution liegt hier zwischen dem 6. und dem 30. Lebensmonat [39], am besten aber vor dem ersten Auftreten einer Gelenkblutung [40-41].

Die mittlere prophylaktische Dosis bei schwerer Hämophilie wird mit 20-30 IE/kg KG (Kilogramm pro Körpergewicht) mindestens 3x pro Woche berechnet [44].

Die Einhaltung des Talspiegels, welcher mindestens bei 1% Restaktivität liegen sollte, um spontane Blutungen zu vermeiden, ist bislang eine Mindestanforderung um einen ausreichenden Blutungsschutz zu gewährleisten [93].

Sekundäre Prophylaxe

Die sekundäre Prophylaxe ist ebenfalls eine kontinuierliche Therapie, die sowohl langfristig, als auch bei gehäuften Blutungen kurzfristig durchgeführt werden kann. Kinder dieser Gruppe haben bei Beginn der prophylaktischen Therapie bereits das 2. Lebensjahr vollendet [37]. Wie bei der primären Prophylaxe erfolgt eine Aufteilung der sekundären Prophylaxe in A und B.

Sekundäre Prophylaxe A

Reguläre kontinuierliche (langfristig) Behandlung beginnt nach 2 oder mehr Gelenkblutungen oder ab einem Alter von > 2 Jahren [38].

Sekundäre Prophylaxe B

Periodisch/unterbrochene reguläre (vorläufig/kurzfristig) Behandlung, aufgrund der Häufigkeit der Blutungen [38].

Die prophylaktische Dauerbehandlung erfolgt meist in Form einer unter ärztlicher Aufsicht durchgeführten Heimselbstbehandlung, die eine verbesserte Lebensqualität und die Vermeidung einer Hämophilie-Arthropathie zum Ziel hat [37].

Diese Heimselbstbehandlung wird zunächst von den Eltern bis zu einem Alter von ca. 8-10 Jahren durchgeführt. Danach wird den Kindern beigebracht, wie sie sich selbst das Faktorkonzentrat applizieren sollten [84]. Durch diese Art der Behandlung wird die Lebensqualität der Patienten erheblich erhöht. Aufgrund der Dokumentationspflicht der Chargen wird jede Substitution gemäß dem Transfusionsgesetz in einem sogenannten Substitutionstagebuch notiert [37]. Weitere Details zu diesen Tagebüchern können im Kapitel „Ergebnisse“ und im „Anhang“ nachgelesen werden.

Diese prophylaktische Therapie regelmäßig mehrmals pro Woche bis zum Erreichen des gewünschten Talspiegels $>1\%$ ist dank der heutigen stabilen Faktorkonzentrate möglich. Diese Form der Prophylaxe erweist sich als sehr effektiv und es werden bezogen auf die Gesamtlebenszeit dadurch Kosten gespart [37, 42].

Die Behandlung sollte generell in einem Hämophiliezentrum, respektive in Kooperation mit solch einem Zentrum stattfinden [36]. Grundsätzlich gilt für eine optimal angepasste Therapie bei diversen Blutungen, dass die Dosis so früh wie möglich, in ausreichender Höhe und von ausreichender Dauer verabreicht wird. Hierbei wird versucht, vorübergehend die FVIII-Aktivität bei kleinen Verletzungen auf ein hämostatisch wirksames Niveau von mindestens 35% und bei Operationen und größeren Verletzungen auf mindestens 50% zu bringen [18, 37]. Weiterhin ist die Faktordosis abhängig von der Halbwertszeit, der Wiederfindungsrate (Recovery), der aktuellen Restaktivität, der Größe der Wunde und dem Ort und Ausmaß der Blutung [43].

Die verwendeten Konzentrate werden entweder gentechnisch hergestellt (r = rekombinant) oder aus Plasma von humanen Spendern gewonnen (pd = plasma-derived). Aufgrund des früheren erhöhten Risikos Virusinfektionen wie zum Beispiel HIV (human immunodeficiency virus) oder Hepatitis B und C zu übertragen, wurden zu dessen Verminderung jene rekombinanten Faktorkonzentrate entwickelt. Durch die Unabhängigkeit von Spendern kann außerdem eine erhöhte Menge an FVIII-Konzentrat zur Verfügung gestellt werden. Infolge der Weiterentwicklung mit Inaktivierung verschiedener Viren können weiterhin pd-Konzentrate ohne wesentlich erhöhtes Übertragungsrisiko verwendet werden [21].

Die Faktorgabe erfolgt als Bolus langsam i.v. (intravenös). Hierbei richtet sich die Anzahl der wiederholten Konzentratgaben nach dessen Halbwertszeit (Halbwertszeit der Gerinnungsfaktor-Aktivität bei FVIII: 8 - 12h (8h bei Kindern und 12h bei Erwachsenen) [78] und FIX: 18 - 24h [35] und nach Art und Schwere der Blutung. Die Dosierung des Faktorkonzentrats berechnet sich folgendermaßen: 1 Internationale Einheit (IE) des Gerinnungsfaktors / Kilogramm (kg) Körpergewicht führt zu einem 1-2%-igen Anstieg des Faktors im Plasma [35-37]. Dabei steht die 1 Einheit (IE oder IU) für diejenige Aktivität des Gerinnungsfaktors, welche in 1 ml Frischplasma aus einem Spenderpool enthalten ist [44].

1.3.7. Mögliche Komplikationen

Zu den unerwünschten Wirkungen gehören unter anderem selten thromboembolische Komplikationen und allergische Reaktionen [20]. Da in den 1980er Jahren ausschließlich aus Spenderplasma hergestellte Präparate verwendet wurden, traten häufig Infektionen auf. Später kam es zu einer steigenden Anzahl an Hämophiliepatienten, die an dem Acquired Immune Deficiency Syndrom (AIDS), aufgrund des HI-Virus, erkrankt sind („HIV-Skandal“). Durch die oben beschriebene Virusinaktivierung und die gentechnisch hergestellten Präparate ist heutzutage eine Übertragung durch Viren nahezu ausgeschlossen.

Die wohl schwerwiegendste Nebenwirkung ist heutzutage die Bildung von Antikörpern (Hemmkörper, Inhibitor). Aufgrund dieser Hemmkörper kommt es zu einer Neutralisierung des injizierten Faktors. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die an schweren Defekten des FVIII-Gens leiden (z.B. Intron 22 Inversion) und keinen eigenen FVIII produzieren können, häufiger Hemmkörper und allergische Reaktionen entwickeln, als Patienten mit weniger stark ausgeprägten Defekten [41]. Patienten mit Inhibitor haben ein höheres Risiko eine Hämophilie-Arthropathie zu entwickeln, als Patienten ohne Inhibitor [90].

Etwa 25-30% der HA-Patienten mit einer Restaktivität $<1\%$ können einen Hemmkörper entwickeln. In einer neuen Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei einem frühzeitigen Beginn der prophylaktischen Therapie und bei paralleler Minimierung der immunologischen Gefahrensignale, die Bildung von Hemmkörpern reduziert werden kann. Dabei wird 1x pro Woche eine niedrige Dosis des fehlenden Faktors substituiert. Wenn möglich immer am gleichen Wochentag, um eine Toleranz gegen den Faktor zu erreichen. Für eine adäquate Therapie bei vorliegenden Antikörpern ist es wichtig, eine Quantifizierung des Inhibitor-titers durchzuführen. Die Messgröße wird in Bethesda-Einheit pro Milliliter (BE/ml) angegeben. Liegt der Inhibitor-titer bei einem Patienten über einen Wert von 5 BE/ml, wird dieser als „high responder“ bezeichnet. Nach Faktorgabe könnte die Gefahr bestehen, dass der Titer stark ansteigt (Boosterung). Als „low responder“ werden Patienten mit einem Inhibitor-titer unter 5 BE/ml definiert. In angelsächsischen Ländern liegt die obere Grenze des Titers bei „high responder“ bei über 10 BE/ml und die „low responder“-Grenze bei unter 10 BE/ml [45].

Hemmkörperhämophilie-Patienten werden bei einem Inhibitor-titer >5 BE/ml mit hoch dosierten Faktorkonzentraten (100–200 IE/kg KG/Tag) über längere Zeit therapiert, mit dem Ziel, eine Immuntoleranz zu erreichen. Bei Blutungen werden zusätzlich aktivierter FVII oder aktivierter Prothrombin-Komplex verabreicht [32].

1.3.8. Prognose

Die Lebensqualität und Lebenserwartung hämophiler Patienten hat sich in den letzten Jahrzehnten aufgrund der Einführung der sicheren Faktorpräparate und der Entstehung spezialisierter Hämophiliezentren deutlich verbessert. Durch kontrollierte Heimselbstbehandlung ist die Substitutionstherapie für den Patienten flexibler und unabhängiger geworden [84].

1.4. Hämophilie-Arthropathie

Eine progressive und irreversible Komplikation bei hämophilen Patienten ist die Arthropathie. Selbst bei Kindern mit Prophylaxe kann sich eine Hämophilie-Arthropathie entwickeln [68]. Die hämophile Arthropathie entwickelt sich nach Blutungen in die Gelenke, wobei Veränderungen an den Blutgefäßen, in der Synovialis, im Knorpel und Knochen auftreten können [46].

Die Anzeichen für eine akute Gelenkblutung sind eine Erwärmung und Kribbeln im Gelenk, gefolgt von Schwellung, Schmerzen und Bewegungseinschränkung [47]. Diese Blutungsereignisse können sowohl spontan, ohne Trauma, als auch nach Bagatellverletzungen auftreten. Dabei kann es zu massiven Gelenkschäden und zur Ausbildung eines „Zielgelenks“ („target joint“) kommen. Zielgelenke sind Gelenke, in die es mindestens 3– oder mehrmals innerhalb von 6 Monaten zu Einblutungen kommt [48]. Im Verlauf treten irreversible Veränderungen der knöchernen Struktur und die damit möglicherweise verbundene Behinderung des Patienten auf.

Um dieser Entwicklung entgegen zu wirken, sollten regelmäßig orthopädisch-klinische und bildgebende Untersuchungen zur Aufdeckung kleinster Gelenkveränderungen durchgeführt werden. Tägliche physiotherapeutische Übungen wirken unterstützend zur Stabilisierung der Gelenke [80]. Eine konsequent durchgeführte Prophylaxe sollte so früh wie möglich begonnen werden, um wiederkehrende Gelenkblutungen und damit ein Fortschreiten der chronischen Synovitis und der Hämophilie-Arthropathie zu vermeiden [22]. Die optimale Behandlung einer hämophilen Gelenkerkrankung setzt sich aus der Befunderhebung früher Gelenkveränderungen und einer serologischen Untersuchung zusammen [67]. Eine bestehende Arthropathie beeinträchtigt erheblich die Lebensqualität der Betroffenen. Ziel ist die Vermeidung einer Arthropathie-Entwicklung bzw. die Stabilisierung bei bereits bestehender Diagnose sowie nach deren Auftreten die Verminderung der Progression. Treten Gelenkblutungen auf, sind am häufigsten die Ellbogen-, Knie- und Sprunggelenke betroffen. Eine frühzeitig begonnene Faktorgabe in Form einer prophylaktischen Therapie hat das Ziel, die Anzahl der Blutungen zu reduzieren oder ganz zu verhindern. Infolge dieser Therapieform kommt es zu einer positiven Auswirkung auf die Gelenke und daraus resultierend zu einer Verzögerung oder zur Vermeidung einer Arthropathie-Entwicklung und der meist damit verbundenen Operationen.

Aufgrund einer Verletzung der Synovialis (Gelenkinnenhaut) führen rezidivierende Blutungsereignisse in ein und dasselbe Gelenk zu einer entzündlichen Reaktion (akute Synovitis). Langfristig gesehen entsteht eine Hyperplasie der Synovialis und damit verbunden die Bildung von gut durchblutetem Narbengewebe, was eine erhöhte Blutungsfrequenz zur Folge hat. Durch Schonhaltung und Ruhigstellung des jeweiligen Gelenks kommt es zu Muskelatrophien und Beugekontraktionen. Daraus resultieren Verformungen und Fehlstellungen der Gelenke mit einem Verlust an Stabilität. Dieser Stabilitätsverlust wiederum führt zu einer erhöhten Blutungsneigung. Bei nicht adäquat durchgeführter Behandlung von Gelenkblutungen führt dies zu einer Funktionseinschränkung mit anschließender Invalidisierung des Patienten. Dieser Kreislauf („circulus vitiosus“) ist in Abbildung 5 dargestellt [20]. Die Entwicklung einer Gelenkarthropathie kann über Jahre dauern. In den meisten Fällen sind die Sprunggelenke als erstes und am schwersten betroffen [66]. Die frühe Prophylaxe und die schnell und ausreichend hoch dosierte Faktorsubstitution im Blutungsfall sind die besten Methoden der Hämophilie-Arthropathie in den Gelenken vorzubeugen und das Entstehen einer Synovitis zu reduzieren [85].

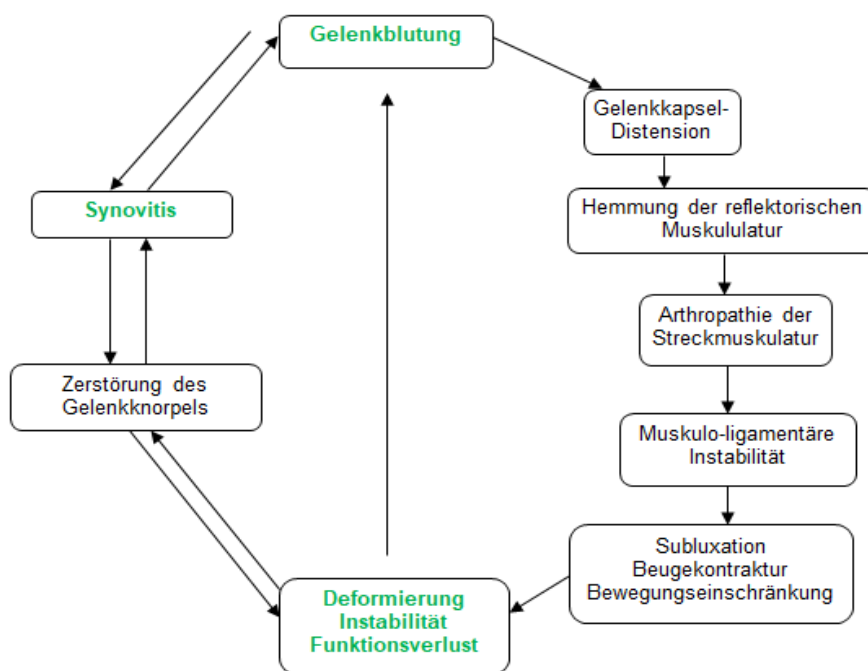


Abb. 5: Circulus vitiosus modifiziert nach Oldenburg u. Brackmann [20] und Hovy [37]

Enzyme verursachen hierbei eine Chronifizierung des Reizzustandes. Sobald das Stadium der Fibrose erreicht ist, kommt es zu einer reduzierten Inzidenz an Gelenkblutungen [89]. Hieraus resultiert allerdings eine zunehmende Versteifung des jeweiligen Gelenks. Infolge rezidivierender Blutungen kommt es zur Zerstörung des Knorpelgewebes bis hin zur Resorption der Spongiosa, Einbrüche der Knochenoberfläche und der Bildung von Geröllzysten. Diese Veränderungen sind Zeichen einer zunehmenden Arthrose [20, 37, 72, 87].

1.4.1. Diagnostik der Hämophilie-Arthropathie

Die Diagnose einer Gelenkblutung erfolgt meist durch Inspektion, klinische Untersuchung und optimalerweise mit Sonographie des entsprechenden Gelenks. Betroffene Gelenke weisen oft eine leichte bis massive Schwellung auf. Eine Schonhaltung wird eingenommen, um dieses Gelenk zu entlasten (Beugehaltung). Wird dieser Zustand chronisch, sind eine Epiphysenverbreiterung und eine Kapselverdickung nachweisbar. Das Gelenk wird instabil und resultierend daraus, kann es zu einer Fehlstellung kommen. Bei der klinischen Untersuchung lassen sich eine Erwärmung des Gelenks und eine Bewegungseinschränkung feststellen. Eine Kapselschwellung und der Erguss sind als diffuse Druckdolenz tastbar [35].

Der einzige für Kinder validierte Bewertungsmaßstab zur klinischen Untersuchung ist der Haemophilia Joint Health Score (HJHS).

Die Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) dient ebenso wie die Sonographie zur Darstellung und Kontrolle frühzeitiger Veränderungen der Gelenke [35]. Bei einer Verlaufskontrolle einer Synovitis bietet sich die Sonographie an. Hierbei muss immer die gleiche Schnittebene mit dem Erstbefund verglichen werden, um eine Veränderung feststellen zu können. Die Sonographie eignet sich sowohl für die Früherkennung von Knorpelschäden, als auch zur schnellen Unterscheidung zwischen einem Hämarthros und einer gelenknahen Weichteilblutung.

Bildgebende Bewertungssysteme

MRT

Für die frühzeitige Erkennung von pathologischen Gelenkveränderungen und die Kontrolle über eine Progression der Hämophilie-Arthropathie ist die Verwendung moderner Technik von großer Bedeutung. Mit Einführung des MRT in den 1980er Jahren war eine genauere Bildgebung und Beurteilung gegenüber der radiologischen Bildgebung möglich. Der große Vorteil der MRT-Aufnahmen, im Gegensatz zu den konventionellen Röntgenaufnahmen, ist die Erkennung von frühen Gewebe- und Gelenksveränderungen [37], welche selbst bei der klinischen Untersuchung nicht erfasst werden können. Ein weiterer Vorteil des MRT ist die Abbildung von Knorpel-, Bänder- und Menisken-Schäden, noch bevor sie röntgenologisch sichtbar sind [23]. Durch Zugabe von Kontrastmittel kann die Aktivität der Entzündung kontrolliert werden [35].

Weiterhin eignet sich das MRT sehr gut für die Größeneinschätzung der Veränderungen in den Gelenken hämophiler Patienten [61]. Aufgrund der Genauigkeit des MRT ist es möglich, eine aktive Gelenkblutung von einer Fibrose mit Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Zysten oder einer chronischen Synovitis zu unterscheiden. Dies sind nur einige Beispiele für die Verwendung des MRT [59, 61].

Fast alle MRT-Scores weisen in der Anwendung eine Einschränkung auf. Liegt zum Beispiel eine akute Gelenkblutung vor, beeinflusst dieses Ereignis den tatsächlichen destruktiven Zustand des Gelenks und die Darstellung der chronischen Prozesse. Aus diesem Grund sollten MRT-Aufnahmen erst 6 Wochen nach der Gelenkblutung angefertigt werden [60].

Die Nachteile des MRT sind die hohen Kosten und die schwierige Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren. Diese müssen für die MRT-Untersuchung eventuell sediert werden. Nur so ist eine einwandfreie Bildanfertigung und daraus resultierend eine gute Beurteilung der Aufnahmen möglich [49, 67]. Der Zeitaufwand und die geringe Zugänglichkeit sind ebenso als nachteilig zu betrachten [61, 67].

Trotz der beschriebenen Nachteile ist das MRT die beste bildgebende Methode eine exakte Evaluation früher Gelenkveränderungen sichtbar darzustellen [67].

Hinsichtlich der Anwendung dieser Diagnostik kann jedoch keine Aussagen über die Funktion des Gelenks getroffen werden. Hierzu wird die Bewegungsanalyse des betroffenen Gelenks zur Funktionsdiagnostik benötigt. Leider ist die Verfügbarkeit dieser Analyse heutzutage noch zu gering [35].

Für die Einteilung der Schweregrade und der Diagnostik des MRT stehen verschiedene Bewertungssysteme zur Verfügung.

Für den klinischen Alltag sind der einfache und praktikable Denver-Score und der European MRI-Score gute Bewertungssysteme zur Beurteilung von MRT-Aufnahmen. Diese MRT-Scoresysteme haben eine höhere Sensitivität gegenüber den Bewertungssystemen von radiologischen Aufnahmen [74].

Kurnik et al. entwickelten einen MRT-Score, welcher mit klinischen Symptomen gut korreliert. Dieser MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik ist für die Beurteilung von kleinsten Gelenkveränderungen auf MRT-Aufnahmen und deshalb speziell in der Anwendung für Kinder geeignet [37].

Orthopädisch-klinische Systeme

Das meist verwendete Bewertungssystem zur Beurteilung der Gelenke ist das Evaluierungssystem der World Federation of Hemophilia (WFH). Dieses System beinhaltet 4 Parameter für die Untersuchung hämophiler Patienten. Diese Parameter sind Blutung, Schmerz, die körperliche und die bildgebende Untersuchung [50]. Der WFH-Score ist für die körperliche Untersuchung bei jüngeren Kindern und bei Erwachsenen mit leichter Hämophilie-Arthropathie nur begrenzt geeignet, da er Mängel an Zuverlässigkeit, Empfindlichkeit und Validität gegenüber Veränderungen aufweist [50]. Hinzukommend erfasst dieses Scoresystem relativ späte Gelenkschäden.

Das HJHS-Bewertungssystem (Hemophilia Joint Health Score) wurde in dieser Studie zur Beurteilung der Gelenke bei der orthopädisch-klinischen Untersuchung verwendet.

Dieses System ist für die Bewertung der Gelenke bei Kindern mit einer Prophylaxetherapie besser geeignet, als das Bewertungssystem der WFH, da es eine größere Sensibilität in Bezug auf Gelenkveränderungen aufweist und gleichzeitig die Funktion und die Struktur des Körpers analysiert und bewertet [37, 50, 62]. Aufgrund der genannten Eigenschaften findet das HJHS-Bewertungssystem häufig Anwendung in Studien und bei orthopädisch-klinischen Untersuchungen.

Kombination aus radiologischen und orthopädisch-klinischen Bewertungssystemen

Eine Kombination aus beiden Systemen stellt der Score nach Arnold und Hilgartner dar. Dieser Score dient zur Beurteilung der radiologischen und orthopädisch-klinischen Veränderungen von Hämophilie-Arthropathie betroffenen Gelenken [74]. Bei diesem Bewertungssystem erfolgen die Aufnahmen mittels konventionellen Röntgenaufnahmen. Das Problem liegt hier in der Bestimmung einer möglichen Gelenkspaltverschmälerung mit konventionellen Röntgenaufnahmen, wenn kein vergleichbarer Film vorhanden ist [59]. Hinzukommend haben einfache Röntgenbilder nicht genug Sensitivität in Bezug auf Gewebeveränderungen. Im Gegensatz zum Pettersson-Score können hier zusätzliche Punkte für Weichgewebeswellungen vergeben werden [82]. Dieser Bewertungsmaßstab findet heutzutage weiterhin für Erwachsene mit Spätschäden Anwendung [37] und ist vor allem für therapeutische Entscheidungen wichtig [74].

Die radiologischen und orthopädisch-klinischen Scoresysteme sollten das Ziel haben, früheste Gelenkveränderungen aufzudecken, um rechtzeitig eine adäquate Therapie einleiten zu können. Resultierende Spätfolgen im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie könnten weitestgehend vermieden werden.

1.4.2. Therapie bei Gelenkblutung

Die Gelenkblutung ist bei Hämophilie-Patienten die am häufigsten vorkommende klinische Komplikation [75]. Die Behandlung einer akuten Gelenkblutung erfordert eine frühzeitige Faktorgabe in ausreichender Dosis, Verabreichung von Schmerzmedikamenten, Kühlung und kurzzeitige Ruhigstellung des betroffenen Gelenks. Weiterhin kann auch eine Gelenkpunktion erforderlich sein [47, 71]. Die Substitutionstherapie sollte solange erfolgen, bis die FVIII-Aktivität einen hämostatisch wirksamen Spiegel erreicht und die Blutstillung eintritt. Bei kleineren Verletzungen sollte der Spiegel mindestens 35% und bei größeren Operationen und Verletzungen mindestens 50% betragen [81]. Alle 8 - 12 Stunden sollten zwischen 20 und 40 IE/kg/KG des Faktorpräparats bei einer Gelenkblutung substituiert werden, bis die Beschwerden abgeklungen sind [44].

Physiotherapie und physikalische Therapie

Die Physiotherapie spielt eine große Rolle bei der Vorbeugung als auch für die Behandlung einer Arthropathie. Reguläre therapeutische Übungen werden 3 Mal pro Woche je 30 Minuten bei Patienten mit bestehenden Gelenkerkrankungen empfohlen. Diese Krankengymnastik wirkt außerdem vorbeugend für das Fortschreiten einer Hämophilie-Arthropathie und dient der Stabilisierung des gesamten Band- und Muskelapparates. Verschiedene Techniken der physikalischen Therapie wie die Kälte- und Wärmeanwendungen, die isometrische Therapie, die Elektrotherapie, Ultraschall und die Wassertherapie haben sich hierbei besonders bewährt [47].

Orthopädische Behandlungsmöglichkeiten

Bandagen, Gehstützen, Einlagen, Orthesen, orthopädische Schuhe und Schuhzurichtungen können helfen, die Funktion der Gelenke zu verbessern. Diese sollen die Gelenke stützen, korrigieren, entlasten und gegebenenfalls ruhig stellen. Hierbei werden Schuhzurichtungen wie die Mittelfuß- oder Absatzrolle vor allem bei Patienten mit Hämophilie-Arthropathie zum Einsatz gebracht. Diese orthopädischen Behandlungsmaßnahmen sollten möglichst nur für eine kurze Zeit angewendet werden [37].

Schmerztherapie

Analgetische und antiphlogistische Medikamente sind für eine adäquate Schmerzbehandlung bei bestehender Hämophilie-Arthropathie, ebenso bei akuten Gelenkblutungen unerlässlich. Analgetika wie Paracetamol, bei leichten Schmerzen oder Tramadol, bei starken Blutungen oder chronischen Schmerzen gelten als Mittel der Wahl. Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) weisen eine antiphlogistische und zugleich eine analgetische Wirkung auf. Die Verabreichung kann sowohl systemisch, als auch lokal erfolgen. Es dürfen nur NSAR ohne Hemmung der Thrombozytenaggregation zur Anwendung kommen. Als mögliche Nebenwirkungen können allerdings gastrointestinale Blutungen auftreten. Die neueren Cox-2 selektiven NSAR haben nach mehrwöchiger Einnahme eine gute Wirksamkeit, ohne erhöhtes Blutungsrisiko, und können als Alternative verwendet werden.

2. Material und Methoden

2.1. Zielsetzung

Das Ziel dieser retrospektiven Studie war es, einen Zusammenhang zwischen dem Gelenkstatus hämophiler Jugendlicher und dem Alter bei Prophylaxebeginn herzustellen.

Hierzu sind 42 Hämophilie-Patienten klinisch untersucht und der Gelenkstatus anhand von MRT-Aufnahmen ermittelt worden. Dazu wurden folgende Punkte erfasst:

- Alter bei Prophylaxebeginn
- Vergleich erste und letzte orthopädisch-klinische Untersuchung
- Vergleich erste und letzte MRT-Aufnahmen desselben Gelenks
- Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie ja/nein
- Anzahl der Blutungen im Vergleich primäre und sekundäre Prophylaxe
- Gegenüberstellung der beiden Prophylaxegruppen
- Welches Gelenk konnte am häufigsten pathologische Veränderungen aufweisen?

2.2. Studie

Diese retrospektive Studie basiert auf der Aktenauswertung von 46 Hämophiliepatienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Die Daten wurden elektronisch erfasst und anonymisiert. Dabei wurden die vorhandenen Evaluationsbögen (siehe Anhang) bezüglich der klinisch erkennbaren Schäden nach dem Bewertungsscore der HJHS (Haemophilia Joint Health Score) ausgewertet und die in den Magnetresonanztomographie-Aufnahmen (MRT's) erkennbaren Gelenkschäden nach dem MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik klassifiziert. Auf die Patienten kamen keine zusätzlichen Belastungen zu, da alle Daten bereits vorhanden waren. Das Einverständnis zur Verwendung und Auswertung dieser Daten ist von sämtlichen Patienten bzw. deren Eltern erteilt worden.

2.3. Patientenauswahl

In einem Zeitraum von 12 Jahren (2000-2012) wurden Daten von hämophilen Kindern und Jugendlichen erhoben, die sich in dieser Zeit in dem Dr. von Haunerschen Kinderspital vorstellten. Alle Patienten wurden sowohl orthopädisch-klinisch, als auch radiologisch mittels MRT untersucht.

2.3.1. Einschlusskriterien

Behandlung der Patienten mittels prophylaktischer Therapie

Untersuchung eines der 3 Hauptgelenke durch MRT bis einschließlich 2012

2.3.2. Ausschlusskriterien

Behandlung der Patienten mittels Bedarfssubstitution

Untersuchung der 3 Hauptgelenke durch konventionelles Röntgen

Aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien haben von 198 Patienten zu Beginn der Datenauswertung nur 46 Patienten die Kriterien erfüllt.

2.4. Verwendetes orthopädisch-klinisches Bewertungsschema

Grundlage für die Auswertung der Daten war der HJHS-Bewertungsscore der Prophylaxe-Studiengruppen.

Bei den klinisch-orthopädischen Untersuchungen wurden die Scores der sechs Hauptgelenke (Ellbogen, Knie- und Sprunggelenk jeweils rechts und links) ermittelt.

Zur Beurteilung der Schäden dieser Gelenke ist der Bewertungsscore der HJHS verwendet worden. Die Kriterien für die Punktevergabe bei den einzelnen Parametern sind der nachfolgenden Tabelle 3 zu entnehmen.

Dieser HJHS-Bewertungsscore in Form einer Punkteskala ermöglicht es einzelne Gelenke (Gelenkscore), Gelenkpaare oder den gesamten Gelenkstatus eines Patienten (Summe aller sechs Gelenkscores) zu beurteilen [51]. Dabei werden die Gelenke nach verschiedenen Kriterien bewertet und je nach Schweregrad der Schädigung Punktzahlen vergeben. Die Gesamtpunktzahl von 0 bis 148 Punkten setzt sich aus der Summe der 6 Gelenke zusammen, wobei 148 Punkte den größten Gelenkschaden bedeuten. Eine normale Untersuchung hingegen hat bei 6 Gelenken einen Score von 0-6 Punkten [50]. Die Gelenke werden bei der klinischen Untersuchung nach folgenden Parametern beurteilt: Schwellung, Schwellungsdauer, Muskelatrophie, Krepitation, Beweglichkeit (Flexion und Extension), Schmerzen und Kraft. Bei dem Parameter Kraft zählt immer der schlechtere Wert, also Flexion oder Extension [51].

Orthopädisch klinischer Gelenkscore nach HJHS:

Klinische Untersuchung	Score
Schwellung	0 = keine
	1 = leicht
	2 = moderat
	3 = stark
	N = nicht evaluierbar
Schwellungsdauer	0 = keine bis < 6 Monate
	1 = \geq 6 Monate
	N = nicht evaluierbar
Muskelatrophie	0 = keine
	1 = leicht
	2 = stark
	N = nicht evaluierbar
Krepitation	0 = keine
	1 = leicht
	2 = stark
	N = nicht evaluierbar
Beweglichkeit: Flexion	0 = $< 5^\circ$
	1 = $5^\circ - 10^\circ$
	2 = $11^\circ - 20^\circ$
	3 = $> 20^\circ$
	N = nicht evaluierbar
Beweglichkeit: Extension	0 = $< 5^\circ$
	1 = $5^\circ - 10^\circ$
	2 = $11^\circ - 20^\circ$
	3 = $> 20^\circ$
	N = nicht evaluierbar
Schmerzen	0 = keine
	1 = lokal bei Druck
	2 = gesamt
	N = nicht evaluierbar

Klinische Untersuchung	Score
Kraft	0 = Bewegung gegen maximalen Widerstand 1 = Bewegung gegen moderaten Widerstand 2 = Bewegung gegen minimalen Widerstand oder Schwerkraft 3 = Bewegung bei aufgehobener Schwerkraft 4 = keine Bewegung (+/- Muskelkontraktion) N = nicht evaluierbar
Gang (Gehen, Laufen, Einbein-Hüpfen, Treppen steigen)	0 = Alle Fähigkeiten liegen im normalen Rahmen 1 = Eine Fähigkeit liegt nicht im normalen Rahmen 2 = Zwei Fähigkeiten liegen nicht im normalen Rahmen 3 = Drei Fähigkeiten liegen nicht im normalen Rahmen 4 = Keine Fähigkeit liegt im normalen Rahmen N = nicht evaluierbar
Total Score	bis zu 148 Punkte gesamt

Tab. 3: Klinisch-orthopädischer Bewertungsscore gemäß der HJHS [51]

Die orthopädisch-klinischen Untersuchungen wurden von Orthopäden zusammen mit Hämophiliebehandlern des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt.

Der verwendete Evaluationsbogen ist im Anhang zu finden.

2.5. Verwendete MRT-Technik und MRT-Bewertungsschema

Die gesamten MRT-Untersuchungen wurden von Radiologen des Instituts für Klinische Radiologie in München mittels 1.5T MRT-Ganzkörperscanner (Magnetom Vision, Siemens, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die MRT-Aufnahmen wurden nur aufgrund klinischer Symptome angefertigt.

Die MRT-Aufnahmen der Gelenke erfolgten in verschiedenen Schichtführungen und mit folgenden MR-Sequenzen: in koronarer und / oder sagittaler Schichtung die STIR-Sequenzen (Fett-Signal-Unterdrückung) (Repetitionzeit (TR): 5542 ms, Echozeit (TE): 60 ms, Inversionszeit (TI): 150 ms), axiale T2-gewichtete Turbospinecho-Sequenzen (SE-Sequenzen) (TR: 4000 ms, TE: 90 ms), koronare und / oder sagittale T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen (TR: 570 ms, TE: 20 ms) und fettunterdrückte koronare und / oder sagittale T1-gewichtete Spinecho-Sequenzen (TR: 855 ms, TE: 20 ms). STIR- und T1w-Sequenzen koronar sowie pd-fs-Sequenzen (Protonendichte-gewichtete Sequenz mit frequenzselektiver Fettsignalunterdrückung) sagittal und T1w-Sequenzen koronar und sagittal nach Applikation des Kontrastmittels Magnevist (Wirkstoff: Gadopentetatdimeglumin (GD.DTPA)). Es erfolgte die Auswertung und Zuordnung der Aufnahmen nach dem MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik durch die Hämophiliebehandler und Radiologen der Ludwig-Maximilians-Universität. Die Einteilung je nach Schweregraden der Gelenkdefekte ist in der nachfolgenden Tabelle 4 zusammengefasst [37].

MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik

0	Keine pathologischen Veränderungen
I	Erguss und / oder Knochenmarködem
II	Synoviale Hypertrophie und / oder geringe Knorpeldefekte
III	Ausgeprägte Knorpeldefekte, Knochendefekte und / oder Gelenkspaltverschmälerung

Tab. 4: MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik [37]

Die nachfolgenden MRT-Aufnahmen veranschaulichen die 4 verschiedenen Schweregrade nach dem MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik anhand des Sprunggelenks. Es wurden ausschließlich vorhandene Aufnahmen der Hämophilie-Patienten aus dem Dr. von Haunerschen Kinderspitale verwendet. Ein MRT-Score II oder III entspricht einer Gelenkveränderung im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie.

In den Abbildungen 6 und 7 wird der MRT-Score 0 dargestellt. Es sind keine pathologischen Veränderungen sichtbar.



Abb. 6: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score 0 (Spin.cor.)

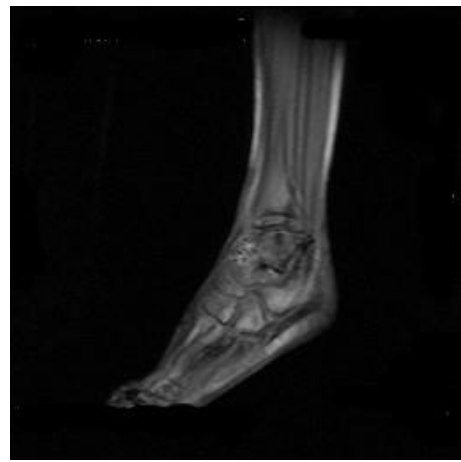


Abb. 7: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score 0 (Spin.sag.)

Auf den Abbildungen 8 und 9 sind Einblutungen im subchondralen Bereich zu erkennen, welches ein Merkmal für den Score I darstellt.



Abb. 8: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score I (Spin.cor.)



Abb. 9: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score I (Spin.sag.)

Der Score II ist durch geringe Knorpeldefekte gekennzeichnet, welche in den Abbildungen 10 und 11 erkennbar sind.



Abb. 10: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score II (Spin.cor.) (KM: GD.DTPA)



Abb. 11: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score II (Spin.sag.)

Bei dem schwersten Grad der Gelenkdefekte, dem Score III in den Abbildungen 12 und 13, sind Verschmälerungen des Gelenkspalts und ausgeprägte Knorpel- bzw. Knochendefekte sichtbar.



Abb. 12: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score III (Spin.cor.) (KM: GD.DTPA)



Abb. 13: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score III (Spin.sag.)

2.6. Angewandte Statistik

Die Auswertung und die graphische Umrechnung der gesammelten Patientendaten wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms Excel 2003 und Excel 2010 von Microsoft durchgeführt. Die Graphiken wurden ebenfalls mit dem Programm von Microsoft Excel 2003 und der Version Excel 2010 erstellt.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv im Zeitraum 2000-2012

Von 198 Hämophiliepatienten, die in der Ambulanz betreut wurden, konnten 46 Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in die Studie eingeschlossen werden, davon waren 45 männlichen (98%) und 1 weiblichen Geschlechts (2%). Abbildung 14 zeigt die Verteilung der ursprünglich 198 Patienten.

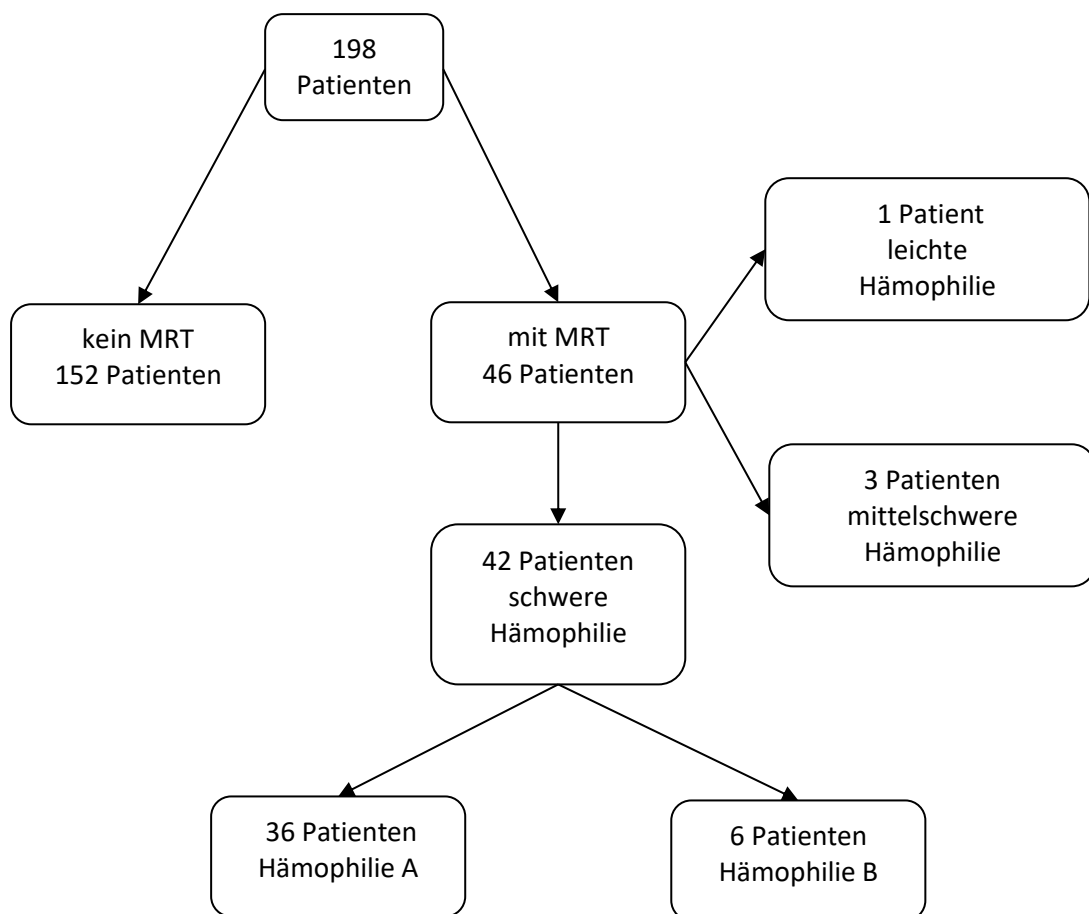


Abb. 14: Patientenverteilung (n=198)

40 Patienten (87%) litten an Hämophilie A, die verbliebenen 6 Patienten (13%) an Hämophilie B. Von insgesamt 46 Patienten wiesen 42 (91%) eine schwere Hämophilie mit einer Restaktivität (RA) von $< 1\%$ auf. Bei 3 Patienten (7%) wurde eine mittelschwere Hämophilie mit einer Restaktivität von 1-5% und bei einem Patient eine leichte Hämophilie diagnostiziert. Die Restaktivität lag hier zwischen 5-40%.

Abbildung 15 zeigt die Patientenverteilung nach Schweregrad bei Hämophilie A und B.

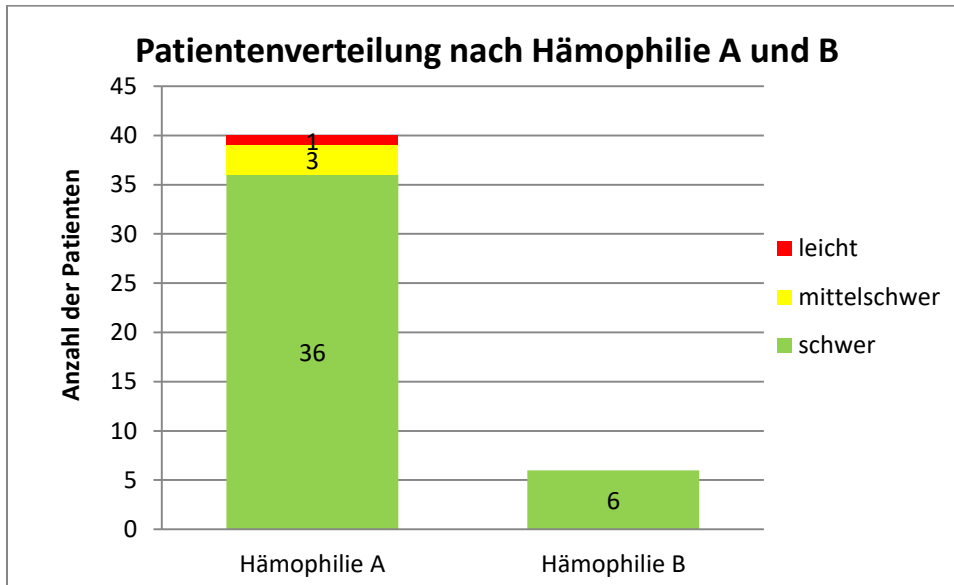


Abb. 15: Patientenverteilung in Hämophilie A und B (n=46)

Die Anzahl der Patienten mit einer mittelschweren oder leichten Hämophilie erwies sich als zu gering, um sie miteinander vergleichen zu können und wurden im weiteren Verlauf der Arbeit nicht mit in die Auswertung einbezogen. Von den verbliebenen 42 Patienten hatten 36 (86%) eine schwere Hämophilie A, die anderen 6 (14%) eine schwere Hämophilie B. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Zusammensetzung des Patientenkollektivs.

Patientenkollektiv	Restaktivität	
	schwer	
	Anzahl	%
Patienten gesamt (n=42)	42	100
Hämophilie A (n=36)	36	86
Hämophilie B (n=6)	6	14

Tab. 5: Patientenkollektiv (n=42)

Ein Patient mit Hämophilie A hatte zusätzlich ein Von-Willebrand-Syndrom (VWS). Bei der Auswertung ergaben sich jedoch im Hinblick auf den orthopädisch-klinischen Gelenkstatus und dem MRT-Score der Gelenke im Vergleich zu den anderen Patienten keine signifikanten Unterschiede.

Alter bei Prophylaxebeginn

Die 42 Patienten wurden in 2 Gruppen unterteilt und miteinander verglichen. Gruppe I setzt sich aus 10 Patienten (24%) zusammen, die mit einer frühen oder primären Prophylaxe behandelt wurden. Ein Patient aus Gruppe I war an Hämophilie B, alle anderen an Hämophilie A erkrankt. Die übrigen 32 Patienten (76%) erhielten eine späte oder sekundäre Prophylaxe und bilden Gruppe II. Die verbliebenen 5 Hämophilie B-Patienten (12%) konnten dieser Gruppe II zugeordnet werden. Die Definition der verschiedenen Prophylaxetypen ist in der Einleitung nachzulesen. Das Alter der Patienten bei Prophylaxebeginn ist in Tabelle 6 zusammengefasst.

Patientengruppen	Gruppe I	Gruppe II
Patientenanzahl n	n = 10	n = 32
Range	9 – 29 Monate	28 – 215 Monate
Median	19 Monate	72 Monate
Mittlere Beobachtungszeit	160 Monate	194 Monate

Tab. 6: Prophylaxebeginn

In Gruppe I begann die Therapie mit einem medianen Alter von 19 Monaten (Range: 9 – 29 Monate). Der Prophylaxebeginn lag in Gruppe II bei einem Altersmedian von 72 Monaten (Range: 28 – 215 Monate). 2 Patienten (5%) aus Gruppe I entwickelten einen Inhibitor. In Gruppe II wurden bei insgesamt 4 Patienten (10%) ein Inhibitor während der Dauersubstitutionsbehandlung diagnostiziert. Jeder Inhibitor-Patient aus dieser Studie konnte mittels Immuntoleranztherapie (ITT) erfolgreich therapiert werden. Signifikante Unterschiede bzw. vermehrte Gelenkveränderungen zwischen den ITT-Patienten und den Patienten ohne Inhibitor wurden nicht nachgewiesen.

3.1.1. Erste Substitution

Alter bei erster Substitution

Die erste Faktorgabe erhielten die Patienten der Gruppe I in einem medianen Alter von 15 Monaten (Range: 3 - 18 Monate). Die Gründe für diese Substitution waren hauptsächlich Hämatome, gefolgt von Gelenkblutungen. In Gruppe II lag der Altersmedian bei 27 Monaten (Range: 1 - 195 Monate) bei ihrer ersten Substitution mit dem Faktor VIII bzw. IX. Hierbei überwiegt genau wie in Gruppe I der Anteil der Hämatome. Die nachfolgende Abbildung 16 zeigt die Aufteilung der Patienten je nach Alter bei ihrer ersten Faktorsubstitution.

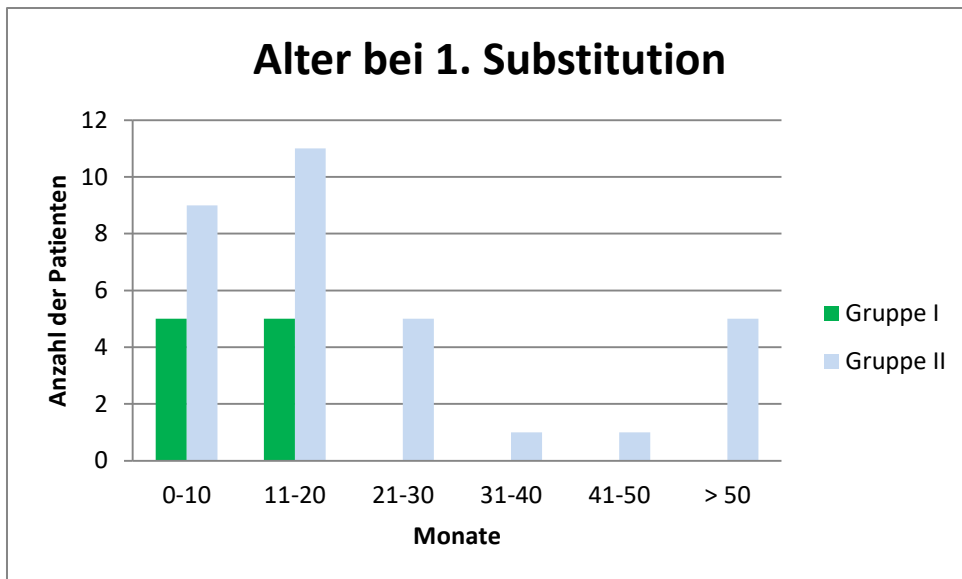


Abb. 16: Alter bei 1. Substitution

3.1.2. Erster Substitutionsgrund

Abbildung 17 zeigt die Verteilung der Patienten nach dem jeweiligen Substitutionsgrund.

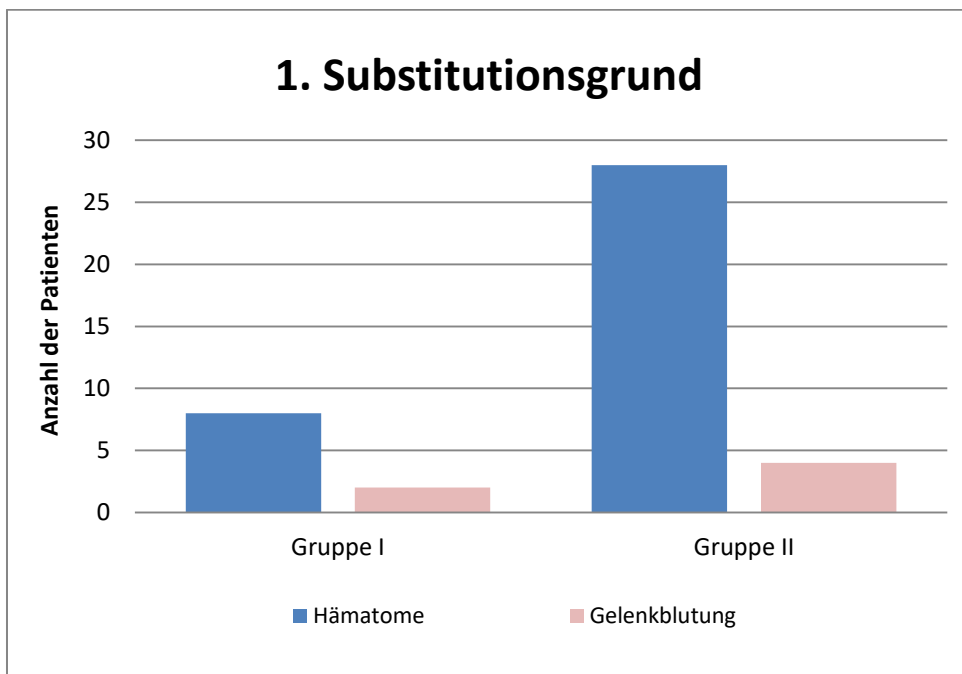


Abb. 17: 1. Substitutionsgrund

Bei 8 Patienten (19%) in Gruppe I erfolgte die 1. Substitution aufgrund von Hämatomen, gefolgt von Gelenkblutungen bei 2 Patienten (5%). In Gruppe II hatten 28 Patienten (67%) substitutionsbedürftige Hämatome und 4 Patienten (10%) Gelenkblutungen aufzuweisen.

In Substitutionstagebüchern wurden durch den Patienten bzw. dessen Eltern, Datum, Uhrzeit, das verwendete Präparat, Chargennummer und die Dosis (IE pro kg/KG), als auch der Grund (Prophylaxe oder Blutung) dokumentiert. Hierbei kann die Lokalisation der Blutung (links / rechts) und Art der Blutung (Gelenkblutung oder andere) hinzugefügt werden. Zwei Beispiele für die Substitutionstagebücher sind im Anhang zu finden. Beide Formen der Dokumentation werden in dem Dr. von Haurerschen Kinderspital verwendet.

Gelenkblutungen pro Jahr

Einen Überblick über die Anzahl der Gelenkblutungen pro Jahr im Vergleich der beiden Gruppen zueinander ist der Abbildung 18 zu entnehmen. Erkennbar ist ein deutlicher Rückgang der Blutungshäufigkeit. Diese positive Tendenz kann als Resultat der Prophylaxetherapie angesehen werden.

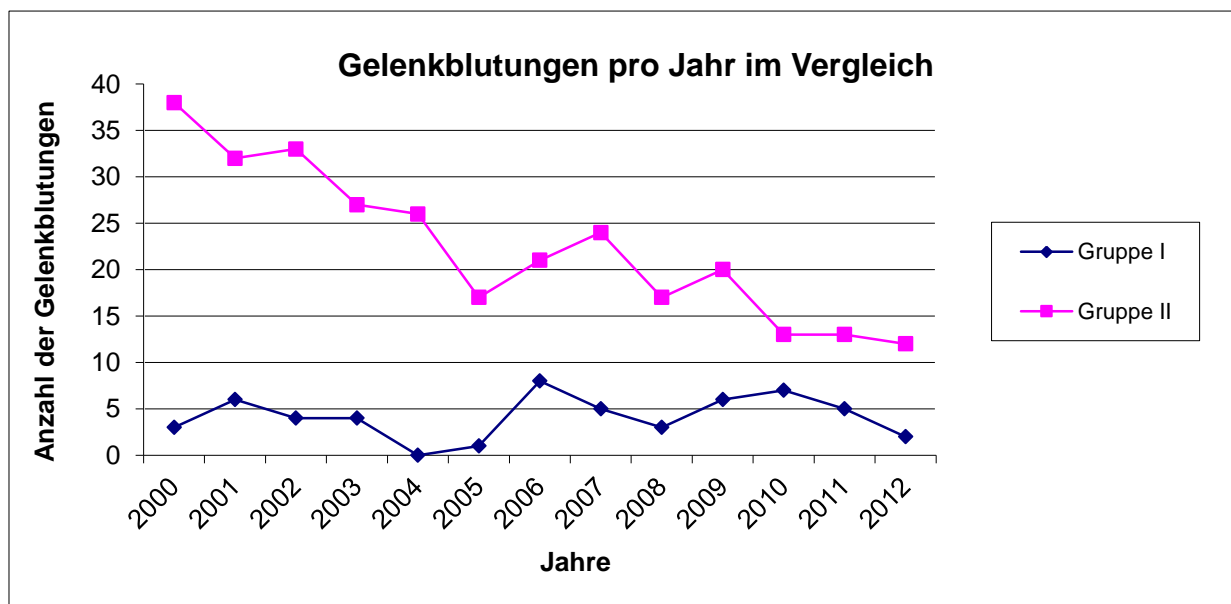


Abb. 18: Gelenkblutungen pro Jahr im Vergleich

3.1.3. Erste Gelenkblutung

Die erste Gelenkblutung wurde in Gruppe I mit einem medianen Alter von 22 Monaten diagnostiziert (Range: 2 – 75 Monate). Blutungen ins Kniegelenk traten im Alter von durchschnittlich 12 Monaten (Range: 2 - 21 Monate) und ins Sprunggelenk im Alter von durchschnittlich 18 Monaten (Range: 2 – 26 Monate) auf. In Gruppe II ereignete sich die erste Gelenkblutung 30 Monate später, als bei der Gruppe I. Der Altersmedian lag hier bei 46 Monaten (Range: 9 – 215 Monate). Im Kniegelenk fand ebenfalls wie in Gruppe I die erste Einblutung statt, gefolgt von den Sprung- und Ellbogengelenken.

Abbildung 19 zeigt die Aufteilung der beiden Gruppen in Hinblick auf die 1. Gelenkblutung, wobei rechtes und linkes Gelenk jeweils zusammengefasst wurden. In Gruppe I hatten 7 Patienten (17%) 8 Kniegelenkblutungen und 3 Patienten (7%) 6 Sprunggelenkblutungen aufzuweisen. Blutungen in das Ellbogengelenk waren in dieser Gruppe nicht nachweisbar. In Gruppe II traten 11 Sprunggelenkblutungen, 13 Kniegelenkblutungen, 4 Blutungen in das Ellbogengelenk; 2 Fingergelenkblutungen und jeweils eine Blutung in die Schulter und die Hüfte auf. Wie bereits im Kapitel Material und Methoden erwähnt, wurden im weiteren Verlauf nur die Daten der 3 Hauptgelenke (Sprung-, Knie- und Ellbogengelenk) ausgewertet.

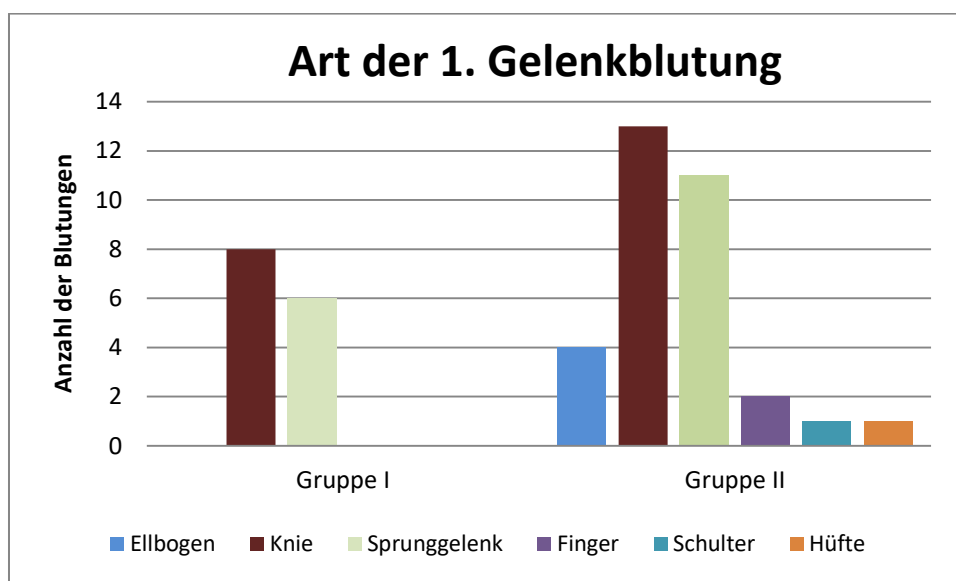


Abb. 19: 1. Gelenkblutung

In den nachfolgenden Diagrammen sind die Veränderungen der Gelenke dargestellt. Hierbei konnte häufiger eine Verschlechterung der Sprunggelenke im Vergleich zu den Kniegelenken in den MRT-Aufnahmen und bei den orthopädisch-klinischen Untersuchungen nachgewiesen werden.

3.2. Orthopädisch - klinische Beurteilung aller Patienten

Die orthopädisch-klinischen Untersuchungen fanden bei jeder ambulanten Vorstellung (nach Möglichkeit alle ½ Jahre) des Hämophilie-Patienten statt und wurden von Hämophiliebehandlern und Orthopäden des Dr. von Haunerschen Kinderspitals durchgeführt. Geplant ist die Durchführung der orthopädisch-klinischen Untersuchung 1x pro Jahr. Die Beurteilung der Gelenke erfolgte nach dem Bewertungsscore der HJHS, welcher in Kapitel „Material und Methoden“ ausführlich beschrieben wurde.

Die nachfolgenden Durchschnittswerte errechneten sich aus der Anzahl der Gelenkscores, die bei der orthopädisch-klinischen Untersuchung diagnostiziert wurden und der Gesamtzahl der betroffenen Hauptgelenke.

3.2.1. Orthopädisch - klinische Beurteilung Gruppe I

Die ausführliche orthopädische Untersuchung wurde bei den Patienten der Gruppe I mit einem Altersmedian von 83 Monaten das erste Mal durchgeführt (Range: 8 – 149 Monate). Die mediane Beobachtungszeit zwischen der ersten orthopädisch-klinischen Untersuchung und Studienende betrug in dieser Gruppe 96 Monate (Range: 30 – 161 Monate).

Für einen Vergleich zwischen der ersten und letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung wurden die Gelenke rechts und links zusammengefasst und der Durchschnitt des ermittelten Gelenkscores errechnet. Die nachfolgende Abbildung 20 zeigt diesen Vergleich zwischen erster und letzter Untersuchung in Gruppe I. Die erste Untersuchung der Ellbogengelenke ergab einen Gelenkscore von 0, da keine Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Bei der letzten Untersuchung wurde der Durchschnittswert des Gelenkscores von 0,2 (Range: 0 – 1 Punkte) bei den Ellbogengelenken errechnet. Das bedeutet, zwei Ellbogengelenke hatten einen Gelenkscore von 1 Punkt.

Bei den Kniegelenken wiesen 3 Gelenke eine orthopädisch-klinische Veränderung von jeweils einem Gelenkscore von 1 bei der ersten Untersuchung auf. Die restlichen Kniegelenke hatten einen Gelenkscore von 0. Der Durchschnittswert ergab hiermit einen Punktwert von 0,3 (Range: 0 - 1 Punkte). Im Zeitraum zwischen der ersten bis zur letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung erhöhte sich der Durchschnittswert auf den Punktwert von 0,9 (Range: 0 – 4 Punkte) für den Gelenkscore an den Kniegelenken. Insgesamt bei 4 Kniegelenken an 4 Patienten (10%) traten Veränderungen auf.

Bei den Sprunggelenken konnte eine Erhöhung des Punktwertes von 0,7 (Range: 0 – 3 Punkte) bei der 1. Untersuchung auf den Punktwert 1,8 (Range: 0 – 6 Punkte) bei der letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung errechnet werden. Von 4 erkrankten Sprunggelenken bei 3 Patienten (7%) stieg die Anzahl der Gelenkveränderungen auf 6 Gelenke bei 4 Patienten (10%) an.

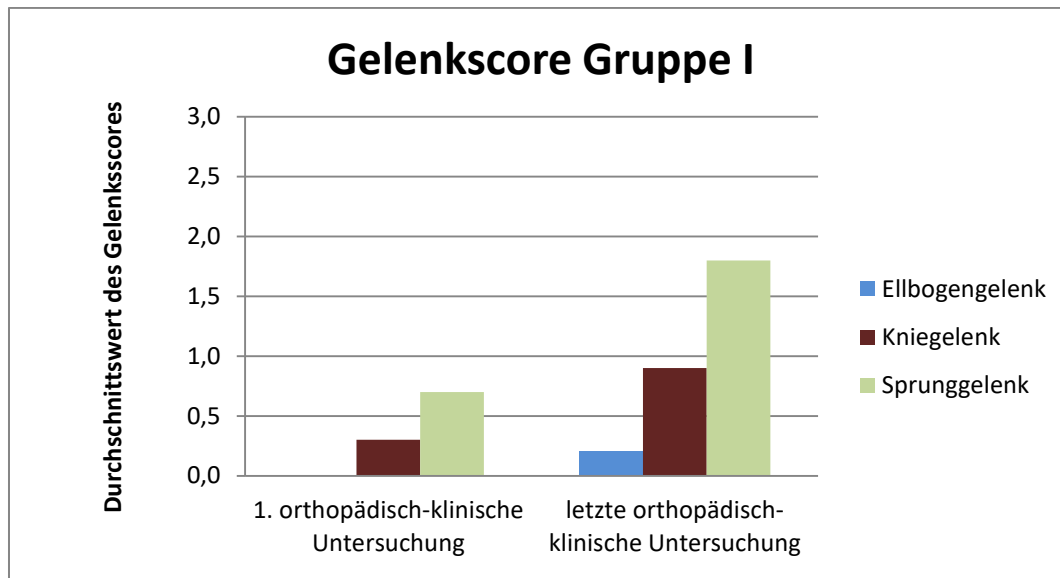


Abb. 20: Gelenkscore Gruppe I

Insgesamt zeigten zwei Ellbogengelenke, 4 Kniegelenke und 6 Sprunggelenke zunehmende Veränderungen zwischen der 1. und letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung in Gruppe I in Korrelation mit Blutungen.

3.2.2. Orthopädisch - klinische Beurteilung Gruppe II

Der Medianwert betrug in Gruppe II 124 Monate (Range: 43 – 246 Monate) zwischen der ersten orthopädisch-klinischen Untersuchung und dem Studienende. Die Abbildung 21 zeigt den durchschnittlichen Punktwert des erhobenen Gelenkscores pro Hauptgelenk.

Der Punktwert des Gelenkscores lag bei der 1. orthopädisch-klinischen Untersuchung der Ellbogengelenke bei 0,1 (Range: 0 – 2 Punkte). Dieser Wert erhöhte sich bei der letzten Untersuchung auf 0,8 (Range: 0 – 4 Punkte). Die Anzahl der pathologischen Befunde stieg von 1 Ellbogengelenk auf 11 Gelenke bei 11 Patienten (26%) innerhalb der 124 Monate an.

Der klinische Score der Kniegelenke lag anfangs bei 0,2 (Range: 0 - 2 Punkte), erhöhte sich bei der letzten Untersuchung auf 0,7 (Range: 0 – 4 Punkte). Die Anzahl der Veränderungen an den Kniegelenken stieg von 3 Gelenken bei 3 Patienten (7%) auf 11 Gelenke bei 11 Patienten (26%) an.

Bei den Sprunggelenken erreichte der Gelenkscore bei der ersten körperlichen Untersuchung im Durchschnitt einen Punktwert von 0,5 (Range: 0 – 4 Punkte). Bei der letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung stieg der durchschnittliche Wert des Gelenkscores auf 2,3 (Range: 0 – 10 Punkte) an. Die Anzahl der erkrankten Sprunggelenke erhöhte sich im Verlauf der Studie von anfangs 9 Sprunggelenke bei 9 Patienten (21%) auf 24 Gelenke bei 24 Patienten (57%).

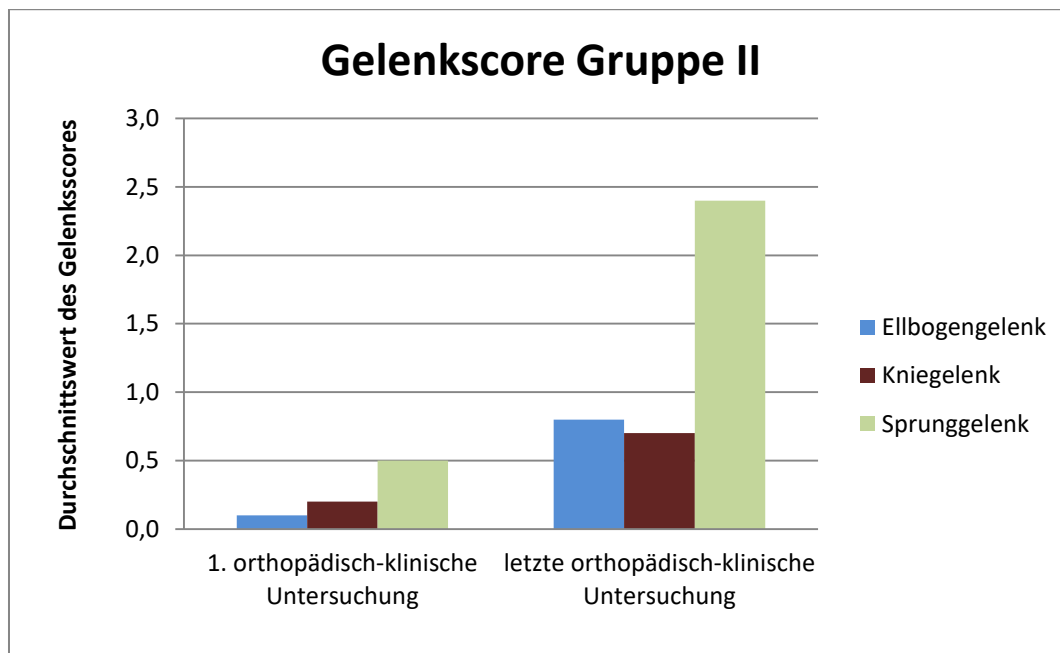


Abb. 21: Gelenkscore Gruppe II

Im Verlauf der 124 Monate traten bei 11 Ellbogengelenken, 11 Kniegelenken und 24 Sprunggelenken Verschlechterungen auf.

3.2.3. Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung Gruppe I und Gruppe II

Der direkte Vergleich zwischen Gruppe I und Gruppe II in Bezug auf die orthopädisch-klinische Untersuchung je nach Hauptgelenk ist den nachfolgenden Abbildungen 22 bis 24 zu entnehmen.

Orthopädisch-klinische Untersuchung der Ellbogengelenke

Abbildung 22 zeigt die Gegenüberstellung der Ellbogengelenke nach der ersten und letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung beider Patientengruppen. In Gruppe I traten bei der 1. Untersuchung keine Veränderungen an den Ellbogengelenken auf. In Gruppe II hatte ein Ellbogengelenk einen Gelenkscore von 2 Punkten. Der errechnete Durchschnittswert lag bei 0,1.

Die letzte Untersuchung zeigt in Gruppe I zwei veränderte Gelenke. In Gruppe II erhöhte sich die Anzahl auf 11 veränderte Ellbogengelenke. Bei Gruppe I konnten bei der letzten Untersuchung an zwei Gelenken ein Gelenkscore von 1 Punkt festgestellt werden. Der durchschnittliche Wert lag hier bei 0,2. Bei der Gruppe II waren es 11 Gelenke mit einem Gelenkscore zwischen 0 und 4 Punkten. Bei dieser Gruppe lag der Punktwert bei 0,8. Im Vergleich Gruppe I zu Gruppe II war der durchschnittliche Punktwert des Gelenkscores bei der letzten Untersuchung um das 4-fache erhöht.

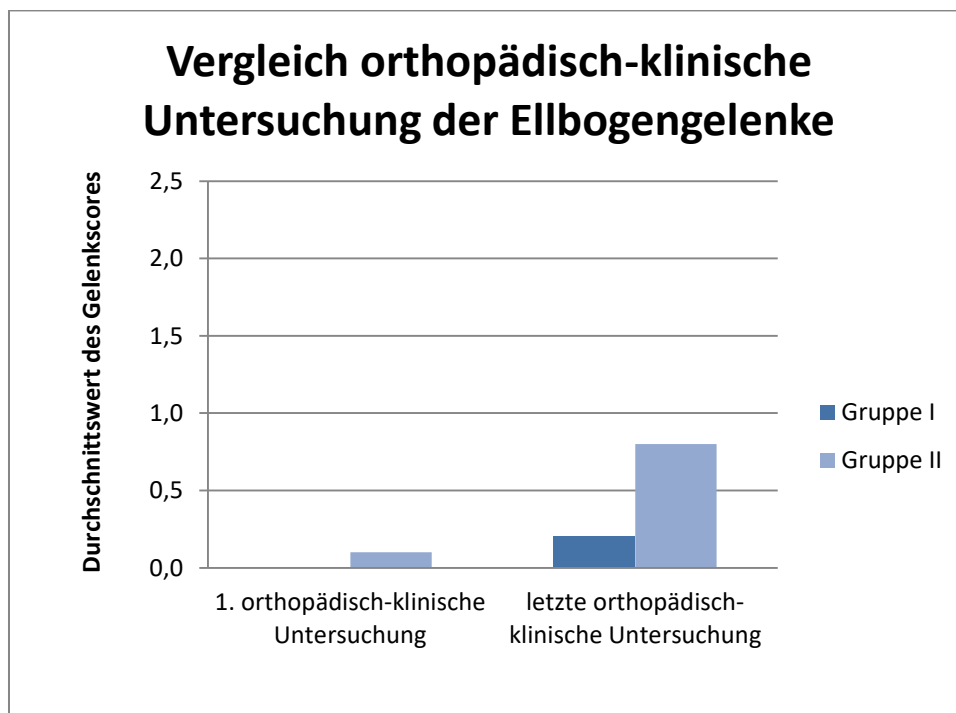


Abb. 22: Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung der Ellbogengelenke

Orthopädisch-klinische Untersuchung der Kniegelenke

Die Werte der ersten und der letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung der Kniegelenke beider Gruppen zeigt Abbildung 23. Der ermittelte Durchschnittswert des Gelenkscores lag bei 0,3 in Gruppe I. 3 Kniegelenke mit je einem Score von 1 Punkt waren betroffen. In Gruppe II wurden ebenfalls 3 veränderte Kniegelenke mit einem Durchschnittswert von 0,2 diagnostiziert. Der Gelenkscore lag zwischen 1 und 2 Punkten.

Nach der letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung der Kniegelenke konnte ein Durchschnittswert bei Gruppe I von 0,9 errechnet werden. Der Gelenkscore lag zwischen 1 und 4 Punkten bei den 4 veränderten Kniegelenken. Der durchschnittliche Wert der Gruppe II lag bei 0,7. Gruppe II hat insgesamt 11 klinisch auffällige Kniegelenke. Diese Gelenke hatten einen Gelenkscore zwischen 1 und 4 Punkten. Der höhere Wert von Gruppe I im Vergleich zu Gruppe II bei der letzten Untersuchung ist durch die unterschiedliche Patientenanzahl zu erklären. In Gruppe I wiesen 4 Patienten (10%) Gelenkveränderungen auf. In Gruppe II waren es 11 Patienten (26%) mit Veränderungen an den Kniegelenken.

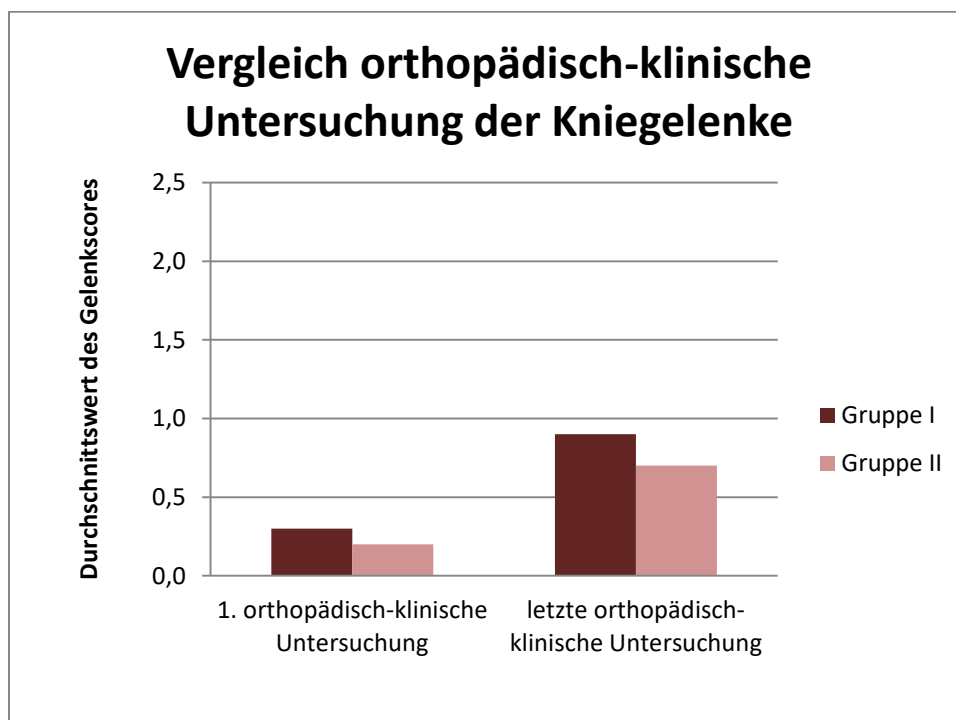


Abb. 23: Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung der Kniegelenke

Orthopädisch-klinische Untersuchung der Sprunggelenke

Bei der orthopädisch-klinischen Untersuchung der Sprunggelenke sind die ermittelten Werte in der nachfolgenden Abbildung 24 zusammengefasst. In Gruppe I lag der errechnete Durchschnittswert des Gelenkscores bei 0,7 und bei Gruppe II bei 0,5 bei der ersten orthopädisch-klinischen Untersuchung. Eine klinische Veränderung konnte an 4 Sprunggelenken in Gruppe I mit einem Gelenkscore von 1 bis 3 Punkten nachgewiesen werden. Bei Gruppe II zeigten 9 Sprunggelenke an 9 Patienten (21%) Veränderungen. Der Gelenkscore lag hier zwischen 1 und 2 Punkten pro Gelenk.

Bei der letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung lag der durchschnittliche Wert des Gelenkscores der Gruppe I bei 1,8 und der Gruppe II bei 2,4. In Gruppe I konnten an 6 Sprunggelenken bei 4 Patienten (10%) Veränderungen mit einem Score von 1 bis 4 Punkten pro Gelenk diagnostiziert werden. Insgesamt 24 Sprunggelenke bei 24 Patienten (57%) zeigten in Gruppe II Veränderungen bei der letzten orthopädisch-klinischen Untersuchung. Der Gelenkscore lag hier zwischen 1 und 10 Punkten pro Gelenk.

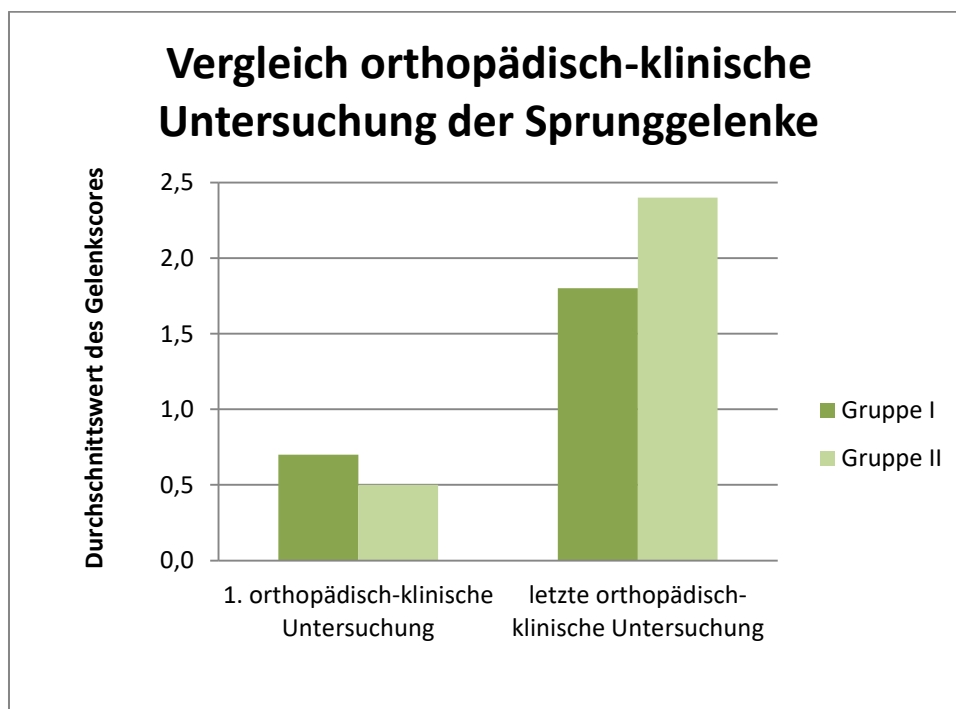


Abb. 24: Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung der Sprunggelenke

Bei beiden Gruppen traten bei der orthopädisch-klinischen Untersuchung am häufigsten Veränderungen in den Sprunggelenken auf.

Zielgelenke

Ein Zielgelenk entwickelte sich in Gruppe I nach einem medianen Zeitraum von 61 Monaten (Range: 53 – 74 Monate) und in Gruppe II nach 88 Monaten (Range: 49 – 196 Monate). Bei 2 Patienten (5%) aus Gruppe I und 12 Patienten (29%) aus Gruppe II waren die Sprunggelenke das Zielgelenk. Bei einem Patient aus Gruppe I und bei 6 Patienten (14%) aus Gruppe II konnten die Kniegelenke als Zielgelenk diagnostiziert werden. Bei 2 Patienten (5%) aus Gruppe II traten vermehrt Blutungen in kurzen Zeiträumen in den Ellbogengelenken auf, was für ein Zielgelenk spricht.

3.3. Auswertung der MRT-Aufnahmen

3.3.1. Erstes MRT

Die Verteilung der ersten MRT-Untersuchungen von Gruppe I und II zeigt Abbildung 25. Insgesamt 10 Aufnahmen wurden in Gruppe I angefertigt. 4 MRT-Aufnahmen vom Kniegelenk und 6 Aufnahmen vom Sprunggelenk, jeweils rechts und links zusammengefasst. Das mediane Alter lag in dieser Gruppe bei 104 Monaten (Range: 54 – 148 Monate). In Gruppe II wurden 32 MRT-Untersuchungen durchgeführt. Das Sprunggelenk wurde 22 Mal mittels MRT untersucht. 5 Aufnahmen sind von dem Kniegelenk, 3 Aufnahmen von dem Ellbogengelenk und 2 Aufnahmen von der Hüfte angefertigt worden. Das mediane Alter der Patienten lag hier bei 151 Monaten (Range: 68 – 260 Monate).

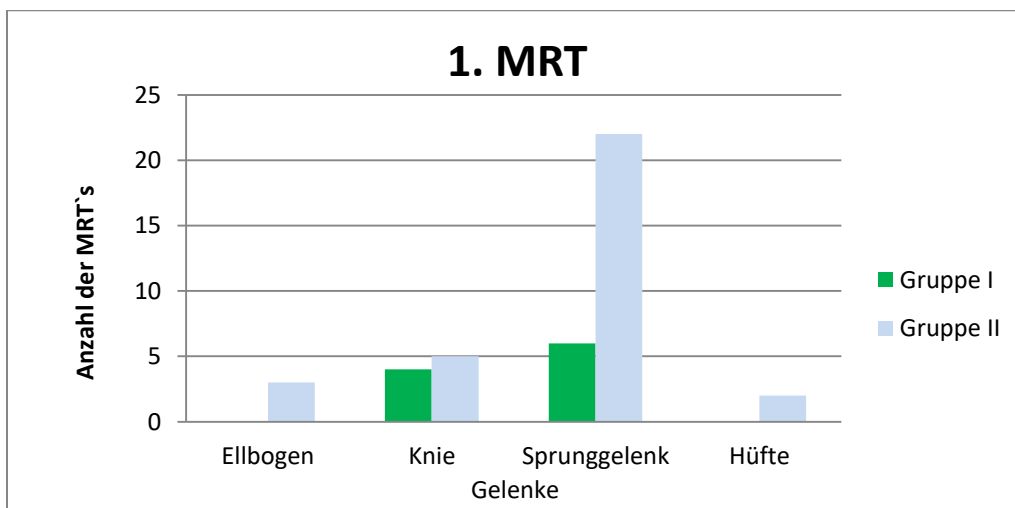


Abb. 25: 1.MRT

Das Alter der Patienten beim 1. MRT ist in Tabelle 7 zusammengefasst.

alle Patienten	Gruppe I	Gruppe II
Patientenanzahl n	n = 10	n = 32
Range Alter	54 – 148 Monate	68 – 260 Monate
Median Alter	104 Monate	151 Monate

Tab. 7: Einteilung nach 1.MRT

Bis zum Studienende wurden 23 MRT-Aufnahmen in Gruppe I und 112 Aufnahmen in Gruppe II angefertigt.

3.3.2. Einzelauswertung der MRT-Untersuchungen Gruppe I

Die nachfolgenden Abbildungen zeigen die Einteilung der MRT-Aufnahmen nach den 4 verschiedenen Schweregraden des MRT-Scores nach Nuss modifiziert nach Kurnik (siehe Tabelle 4) für beide Gruppen. Abbildung 26 zeigt die Veränderungen aller 3 Hauptgelenke in Gruppe I anhand des ersten und zweiten MRT's, wobei das rechte und linke Gelenk zusammengefasst wurden. Der mediane Zeitraum zwischen erster und zweiter MRT-Untersuchung lag bei 16 Monaten (Range: 2 – 26 Monate). Beim Ellbogengelenk liegt eine Gelenkveränderung im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie vor, die im ersten und zweiten MRT als Score bei III diagnostiziert wurde. Eine Verbesserung des Scores von I auf 0 wurde im Kniegelenk festgestellt. Der Score der Sprunggelenke hat sich von 0 auf II und III erhöht. Die Anzahl der MRT's mit Score III stieg von 2 auf 5 Aufnahmen. Die Sprunggelenke mit Score I blieben unverändert.

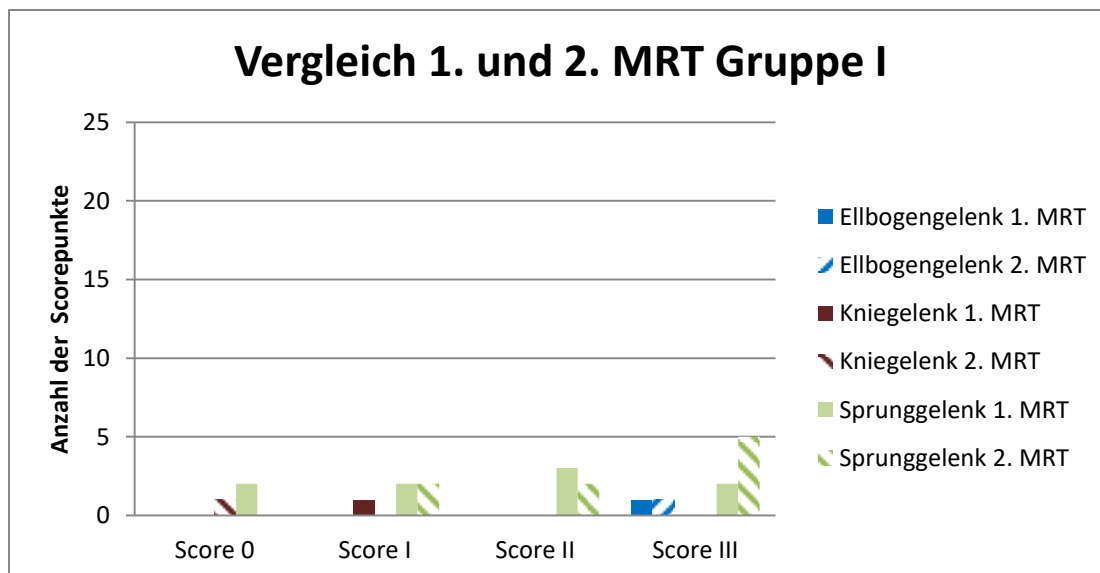


Abb. 26: Vergleich 1. und 2. MRT Gruppe I

Den MRT-Vergleich zwischen erster und letzter Aufnahme zeigt die nachfolgende Abbildung 27. Der Zeitraum zwischen der ersten und der letzten MRT-Untersuchung liegt bei einem Medianwert von 26 Monaten (Range: 16 – 34 Monate).

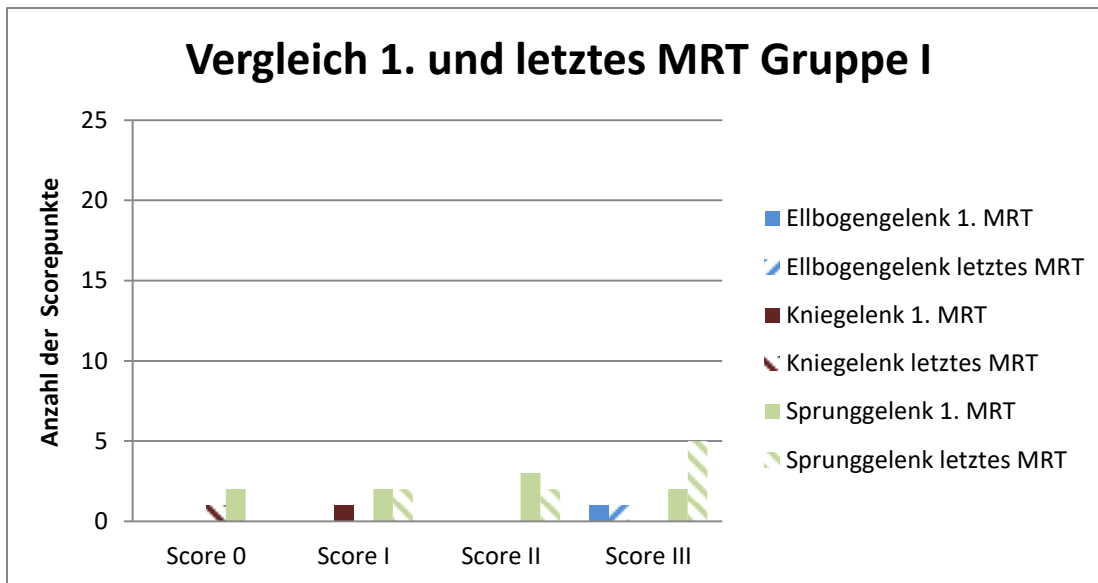


Abb. 27: Vergleich 1. und letztes MRT Gruppe I

Die Score-Werte sind im Vergleich erstes zum zweiten MRT und erstes zum letzten MRT unverändert geblieben.

3.3.3. Einzelauswertung der MRT-Aufnahmen Gruppe II

Abbildung 28 zeigt die Score-Veränderungen anhand der ersten und zweiten MRT-Aufnahme in Gruppe II. Der mediane Zeitraum zwischen erster und zweiter Aufnahme lag in dieser Gruppe bei 26 Monaten (Range: 1 – 65 Monate). Bei den Ellbogengelenken sind keine Veränderungen des Scores festgestellt worden. Der MRT-Score III blieb bei der ersten und der zweiten Untersuchung unverändert. Die Aufnahmen der Kniegelenke wiesen ebenfalls bei der ersten und zweiten Untersuchung den Score III auf. Bei den Sprunggelenken mit Score III erhöhte sich die Anzahl von 19 auf 22 MRT's. Die Zahl der Aufnahmen mit Score 0 ist gleich geblieben. Die Anzahl der Sprunggelenkaufnahmen mit Score I verringerte sich von 8 auf 2 und die Zahl der Aufnahmen der Sprunggelenke mit einem Score II erhöhte sich von 3 auf 5 Aufnahmen.

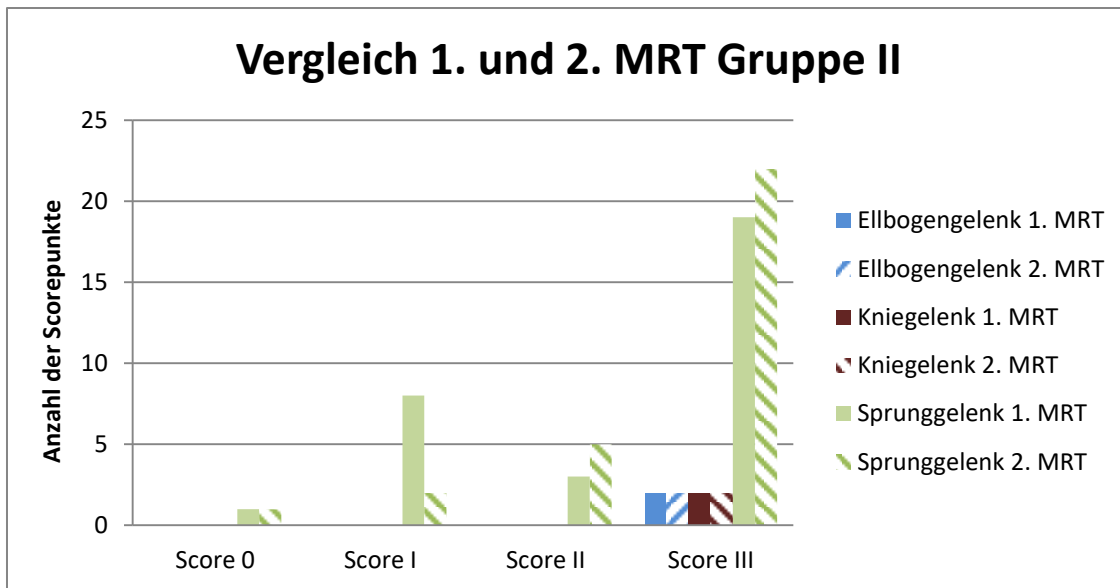


Abb. 28: Vergleich 1. und 2. MRT Gruppe II

Zwischen der ersten und letzten MRT-Untersuchung lag der mediane Zeitraum von 52 Monaten (Range: 3 – 124 Monate). Im Vergleich erster zu letzter Untersuchung erhöhte sich die Anzahl der Sprunggelenke mit Score III von 19 auf 24. Die Score-Werte sind bei den verbliebenen Aufnahmen im Vergleich zum zweiten MRT unverändert. Abbildung 29 zeigt die Veränderungen der Score-Werte im Vergleich erstes und letztes MRT der Gruppe II.

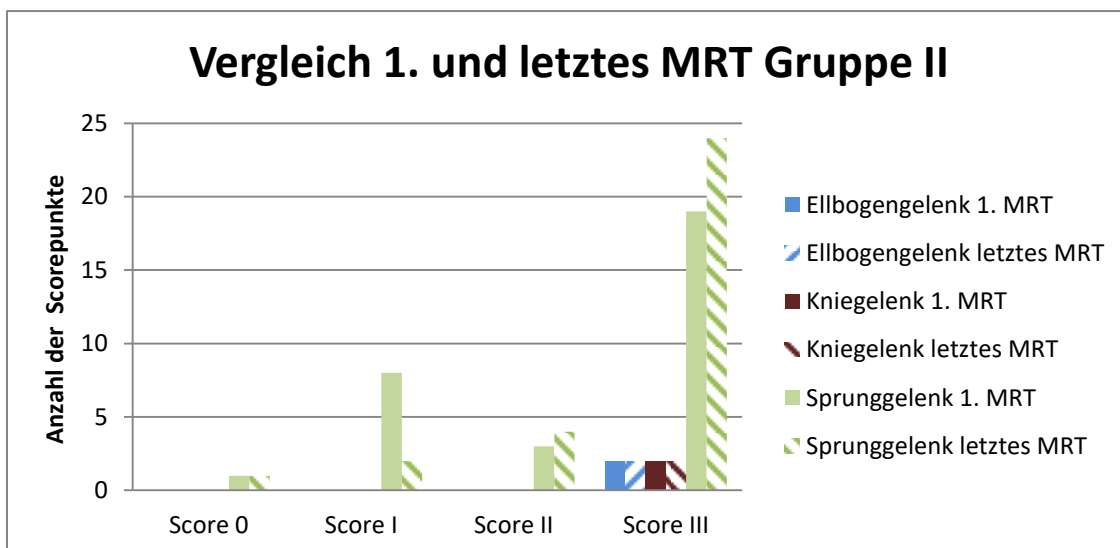


Abb. 29: Vergleich 1. und letztes MRT Gruppe II

3.4. Zusammenhang zwischen Anzahl der Gelenkblutungen und dem MRT-Score

3.4.1. Einzelauswertung Gruppe I

Der direkte Vergleich zwischen der Anzahl der Blutungen pro Gelenk im Verhältnis zum MRT-Score in Gruppe I ist in den Abbildungen 30 – 34 dargestellt. Für einen besseren Vergleich erfolgte die Auswahl nur derjenigen Patienten, bei denen zwei oder mehrere MRT's desselben Gelenks angefertigt wurden. Bei manchen Patienten wurden nur 2 Aufnahmen desselben Gelenks angefertigt, was bedeutet, das 2. MRT ist zugleich das letzte MRT. MRT-Score II und III entsprechen in den meisten Fällen einer Veränderung der Gelenke im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie.

MRT der Sprunggelenke Gruppe I

Abbildung 30 zeigt die Verteilung der Patienten mit dem 1. MRT des rechten Sprunggelenks. 6 MRT-Aufnahmen wurden vom rechten Sprunggelenk angefertigt. Ein Patient hatte trotz einer Blutung den MRT-Score 0. Bei 2 Patienten (5%) traten je 2 Blutungen auf. Die Sprunggelenke dieser beiden Patienten hatten den Score I. Nach 4 Blutungen wurden bei 2 Patienten (5%) die MRT-Aufnahmen dem Score II zugeordnet. Ein Patient hatte nach 5 Blutungen einen Score III aufzuweisen.

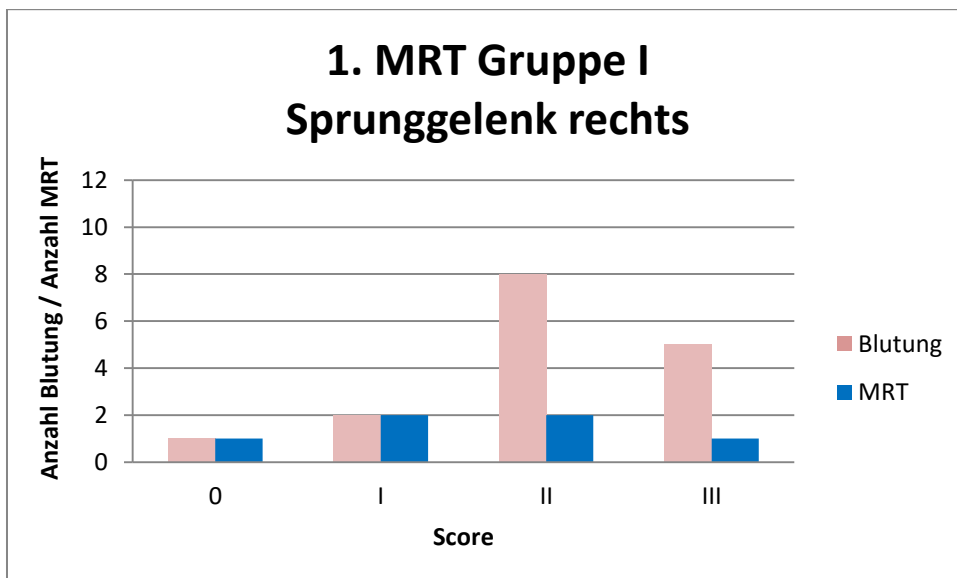


Abb. 30: 1. MRT Gruppe I Sprunggelenk rechts

Die zweite MRT-Untersuchung des Sprunggelenks rechts in der nachfolgenden Abbildung 31 zeigt eine Verschlechterung der Scores. Der mediane Zeitraum zwischen 1. und 2. MRT waren 18 Monate (Range: 11 - 26 Monate). Obwohl es zu keiner Blutung kam, verschlechterte sich der

MRT-Score eines Patienten von 0 auf I. Nach einer Gelenkblutung ist bei einem Patient der Score II im 2. MRT gleich geblieben. Bei einem anderen Patient verschlechterte sich der Score nach 4 Blutungen von II auf III. Score III ist bei einem weiteren Patient unverändert geblieben, wengleich keine Blutung in dieses Gelenk nachgewiesen werden konnte.

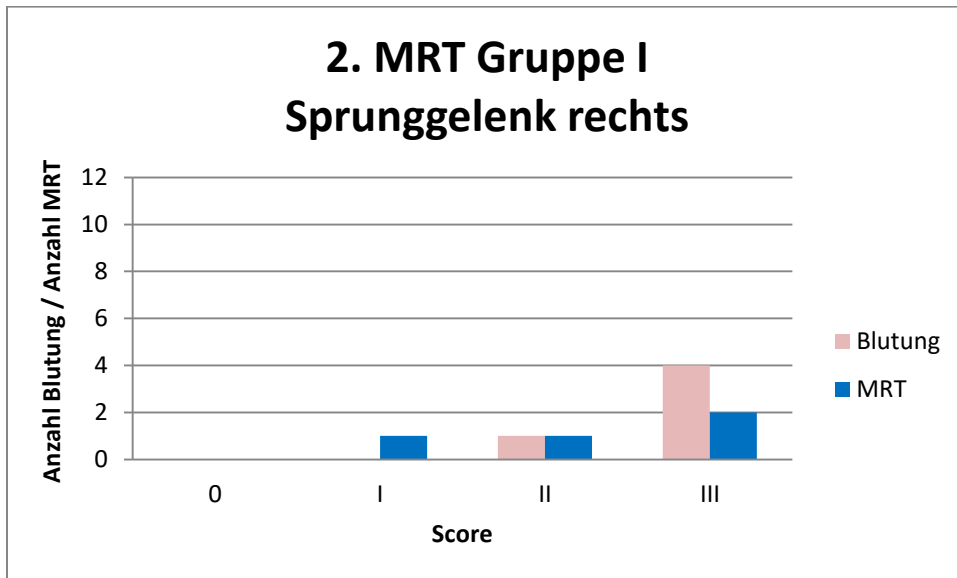


Abb. 31: 2. MRT Gruppe I Sprunggelenk rechts

Im Vergleich zur 2. MRT-Untersuchung erhöhte sich die Anzahl der MRT-Aufnahmen mit einem Score III von 2 auf 3, trotz geringerer Anzahl an Blutungen. Die Zahl an MRT-Aufnahmen mit einem Score I und II blieb unverändert. Der mediane Zeitraum zwischen 2. und letztem MRT betrug 13 Monate (Range: 3 – 20 Monate). Abbildung 32 zeigt diese Aufteilung.

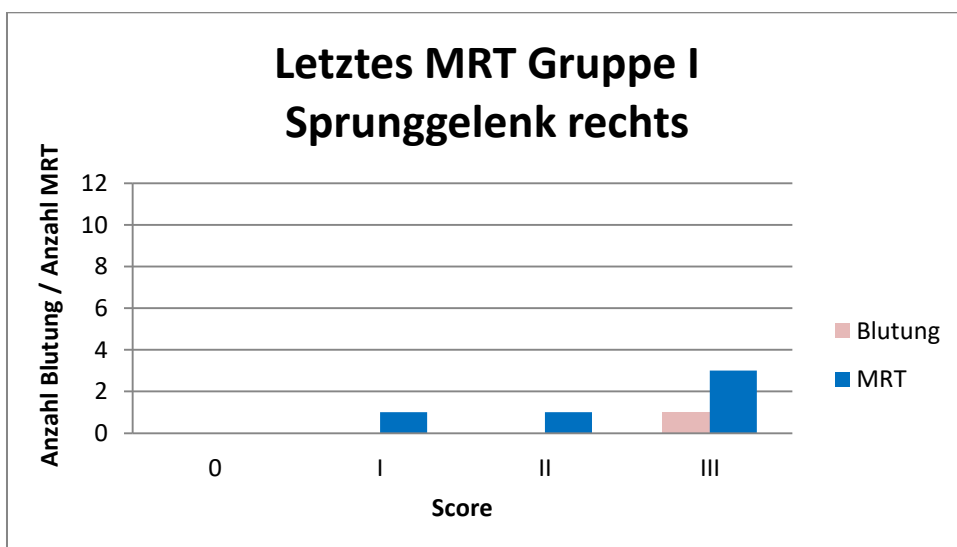


Abb.32: Letztes MRT Gruppe I Sprunggelenk rechts

In Abbildung 33 ist die Aufteilung der 4 MRT-Aufnahmen des linken Sprunggelenks dargestellt. Ein Patient hatte den Score 0, trotz einer Blutung. Infolge von 3 Sprunggelenksblutungen konnte bei einem Patient im MRT der Score I festgestellt werden. Bei einem weiteren Patient traten ebenfalls 3 Blutungen im Sprunggelenk auf. Die Veränderungen im MRT entsprachen einem Score II. Nach 4 Gelenksblutungen konnte bei einem vierten Patient in der Aufnahme der Score III diagnostiziert werden.

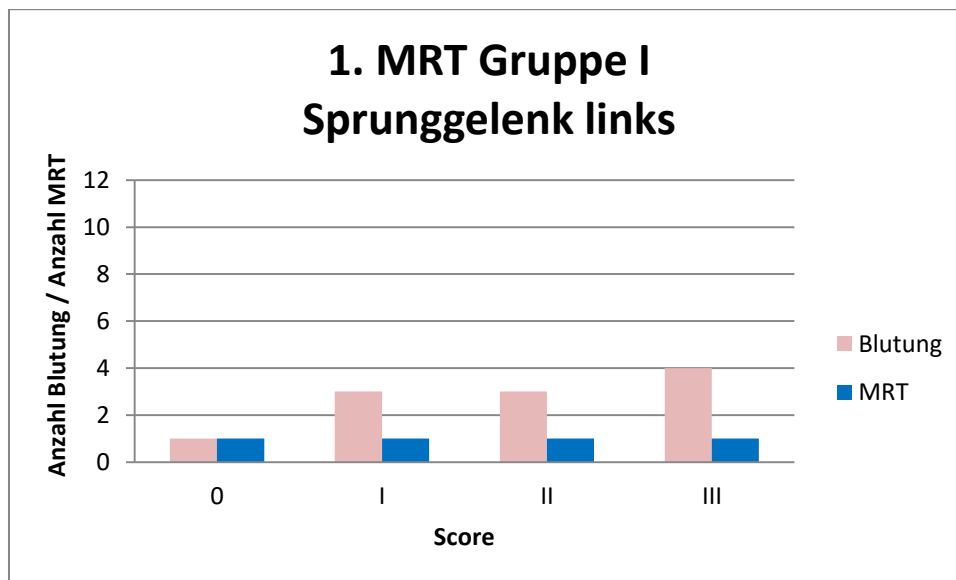


Abb. 33: 1.MRT Gruppe I Sprunggelenk links

Das 2. MRT entspricht bei diesem Gelenk zugleich dem letzten MRT. Zwischen der 1. und der 2. MRT-Untersuchung lag ein medianer Zeitraum von 16 Monaten (Range: 11 – 20 Monate). Im Vergleich zu den ersten MRT-Aufnahmen traten weniger Blutungen auf. Dennoch verschlechterte sich der Score bei einem Patienten von 0 auf I, bei einem weiteren von I auf III aufgrund von 2 Gelenksblutungen und bei einem dritten Patient ist der Score II unverändert geblieben. Ein weiterer Patient hatte im 1. MRT Score III. Nach einer Blutung ist der Score III im 2. MRT gleich geblieben. Nachfolgende Abbildung 34 zeigt diese Veränderungen.

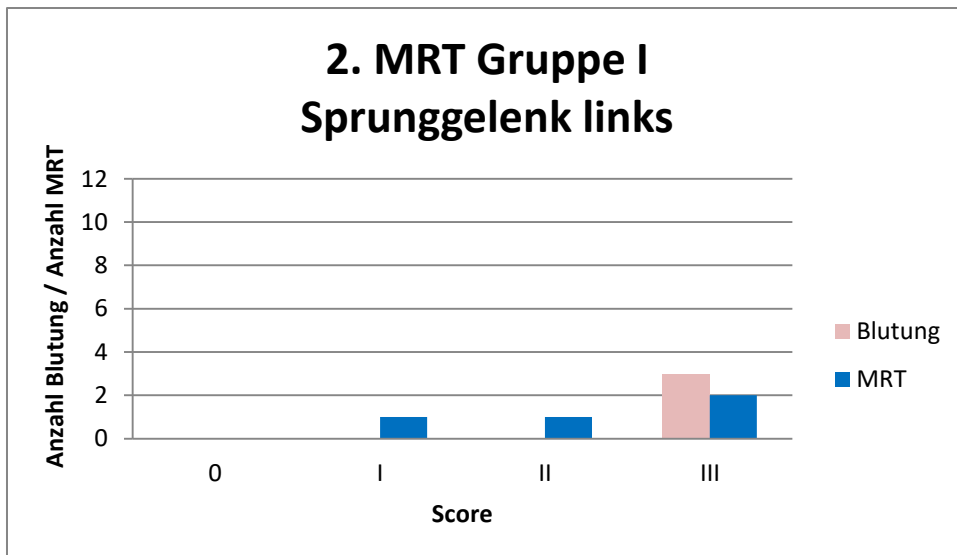


Abb. 34: 2.MRT Gruppe I Sprunggelenk links

MRT der Kniegelenke Gruppe I

In Gruppe I wurden keine MRT-Aufnahmen vom Kniegelenk rechts angefertigt. Eine Verlaufskontrolle über die Gelenksituation und eine Gegenüberstellung zum linken Kniegelenk ist nicht möglich. An einem Patient dieser Gruppe wurden MRT-Untersuchungen am Kniegelenk links durchgeführt. Abbildung 35 zeigt die Zusammenfassung der Ergebnisse der 1. und 2. MRT-Untersuchung. Die 2. MRT-Untersuchung entspricht zugleich der letzten Untersuchung am Kniegelenk links. Nach 2 Gelenkblutungen entsprachen die Veränderungen in der ersten MRT-Aufnahme einem Score I. Nach 24 Monaten konnte bei der 2. MRT-Aufnahme eine Verbesserung des MRT-Scores von I auf 0 festgestellt werden. In diesem Zeitraum traten keine Blutungen auf.

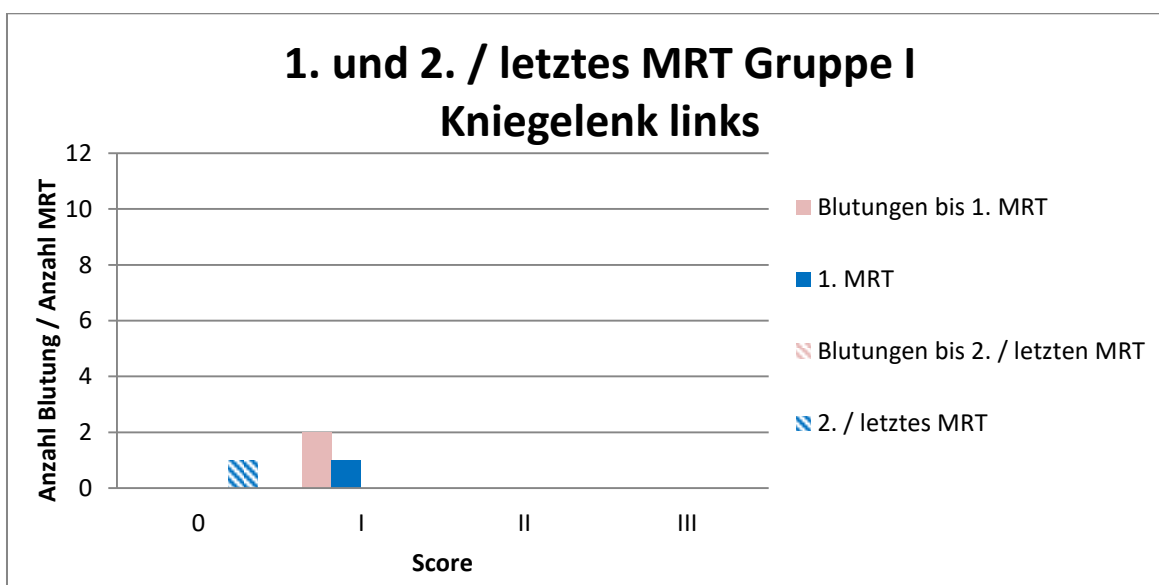


Abb. 35: 1.und 2. / letztes MRT Gruppe I Kniegelenk links

MRT der Ellbogengelenke Gruppe I

In Gruppe I wurden keine MRT-Untersuchungen des linken Ellbogengelenks durchgeführt. Dementsprechend ist kein Vergleich der beiden Ellbogengelenke möglich. In dieser Gruppe wurden nur an einem Patient MRT-Aufnahmen des Ellbogengelenks rechts angefertigt. Bei diesem Patient traten 2 Blutungen in dieses Gelenk auf. Die Veränderungen bei der ersten MRT-Untersuchung entsprachen einem Score III. Der Verlauf dieses Ellbogengelenks wurde anhand des 2. und letzten MRT's dargestellt. Innerhalb von 2 Monaten wurde die 1. und die 2. MRT-Aufnahme angefertigt. In dieser Zeit kam es zu keiner Blutung in das Gelenk. Nach 28 Monaten wurde die letzte MRT-Untersuchung durchgeführt. Es traten in dieser Zeit 2 Gelenkblutungen auf. Score III blieb unverändert. Das Ellbogengelenk rechts wies im 1., 2. und letztem MRT in Gruppe I Veränderungen im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie auf. Abbildung 36 zeigt die Aufteilung der MRT-Untersuchungen des Ellbogengelenks rechts von Gruppe I.

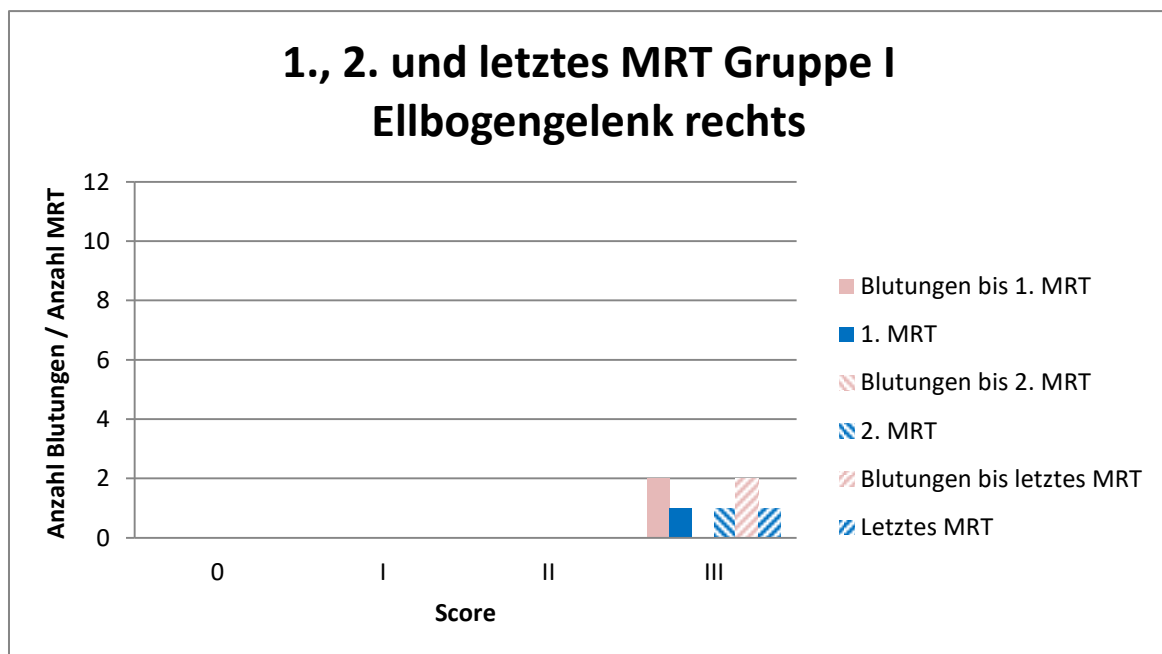


Abb. 36: 1., 2. und letztes MRT Gruppe I Ellbogengelenk rechts

Zusammenfassung MRT-Untersuchung Gruppe I

Bei 3 Sprunggelenken rechts und einem Sprunggelenk links verschlechterte sich der MRT-Score in Gruppe I im Verlauf des 1. zum 2. bzw. letzten MRT, obwohl in diesem Zeitraum weniger Blutungen auftraten. Bei jeweils 2 Sprunggelenken rechts und links konnten keine Veränderungen des Scores diagnostiziert werden. Eine Verbesserung des Scores von I auf 0 war auf der MRT-Aufnahme des Kniegelenks links festgestellt worden. Score III blieb bei dem Ellbogengelenk rechts und bei je einem Sprunggelenk rechts und links vom 1. bis zum letzten MRT unverändert. Diese 3 Gelenke wiesen pathologische Veränderungen im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie auf.

3.4.2. Einzelauswertung Gruppe II

MRT der Sprunggelenke Gruppe II

Bei einem Patient traten keine Blutungen auf. Der MRT-Score war 0. Bei 2 Patienten (5%) wurde der Score I diagnostiziert, obwohl bis zum 1. MRT keine Blutungen auftraten. Nach 21 Blutungen, verteilt auf 3 Patienten, entsprachen 3 MRT-Aufnahmen dem Score II. Einer dieser 3 Patienten hatte keine Gelenkblutung. Bei einem zweiten Patient traten 6 und bei dem dritten Patient 15 Blutungen auf. Nach 69 Blutungen in das rechte Sprunggelenk verteilt auf 6 Patienten (14%), konnten die 6 angefertigten MRT-Aufnahmen dem Score III zugeordnet werden. Die mediane Anzahl an Blutungen pro Sprunggelenk rechts lag bei 11,5 (Range: 4 – 28 Blutungen). Abbildung 32 zeigt die Verteilung des 1. MRT's vom Sprunggelenk rechts in Gruppe II.

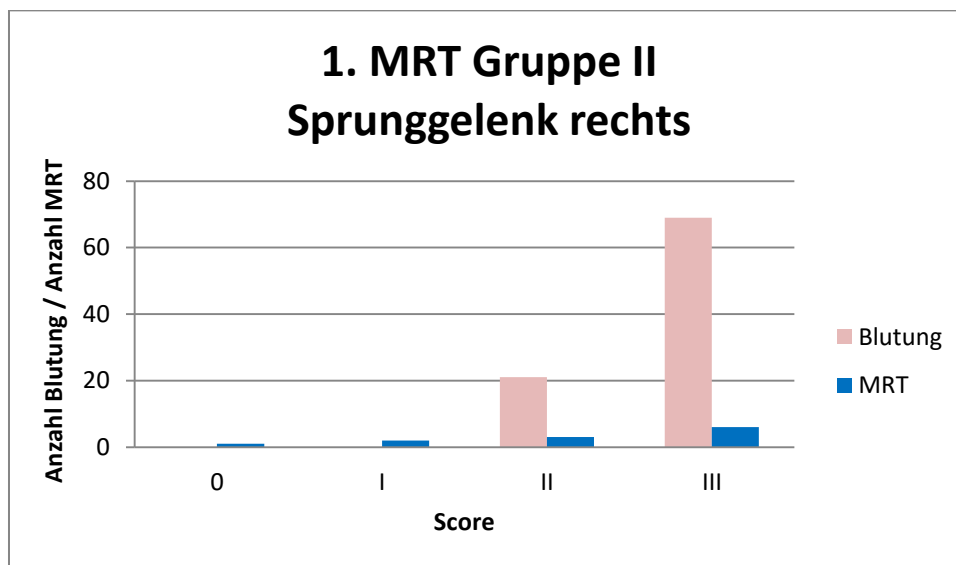


Abb. 37: 1. MRT Gruppe II Sprunggelenk rechts

Die nachfolgende Abbildung 38 zeigt den Verlauf des Gelenkstatus anhand des 2. MRT's. Der Patient mit Score 0 im 1. MRT, hatte in diesem 2. MRT ebenso Score 0 und keine Gelenkblutung. Aufnahmen mit einem MRT-Score I waren bei der 2. MRT-Untersuchung der Sprunggelenke rechts nicht vorhanden. 3 Aufnahmen bei 3 Patienten (7%) entsprachen dem Score II.

Bei einem Patient erhöhte sich der Score von I auf II aufgrund einer Gelenkblutung. Ein Patient hatte wie im 1. MRT Score II, aber keine Blutung. Bei einem weiteren Patienten ist der Score trotz 3 Gelenkblutungen unverändert bei II geblieben. Die Anzahl an MRT-Aufnahmen mit Score III erhöhte sich auf 8 Aufnahmen, während sich die Blutungsanzahl in einem medianen Zeitraum von 26 Monaten (Range:1 – 65 Monate) zwischen der 1. und der 2. MRT-Untersuchung auf 3 Blutungen bei 3 Patienten (7%) verringerte.

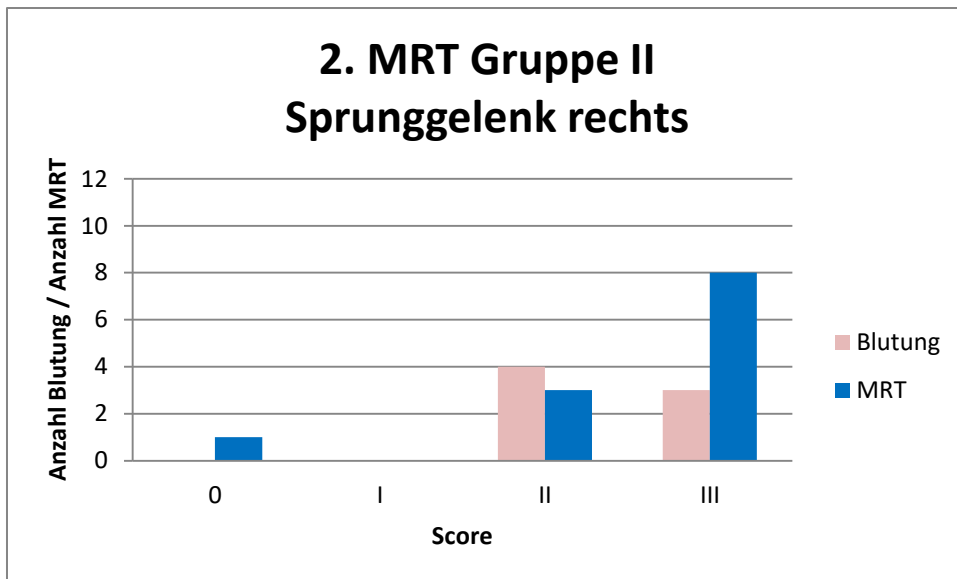


Abb. 38: 2. MRT Gruppe II Sprunggelenk rechts

Innerhalb des medianen Zeitraums von 55 Monaten (Range: 6 – 110 Monate) zwischen 2. und letzter MRT-Untersuchung traten bei einem Patient keine Blutungen auf. Der Score erhöhte sich jedoch von 0 auf I. Der Patient mit Score II hatte keine Blutungen aufzuweisen. Bei 7 Patienten (17%) traten 10 Gelenkblutungen auf. Die MRT-Aufnahmen dieser Patienten konnten einem Score III zugeordnet werden. Ein Patient hatte 7 Blutungen, der zweite Patient 3 Blutungen und der dritte Patient keine Blutungen. Bei den restlichen 4 Patienten (10%) traten keine nachweisbaren Blutungen auf. Abbildung 39 zeigt die Aufteilung des letzten MRT vom Sprunggelenk rechts Gruppe II.

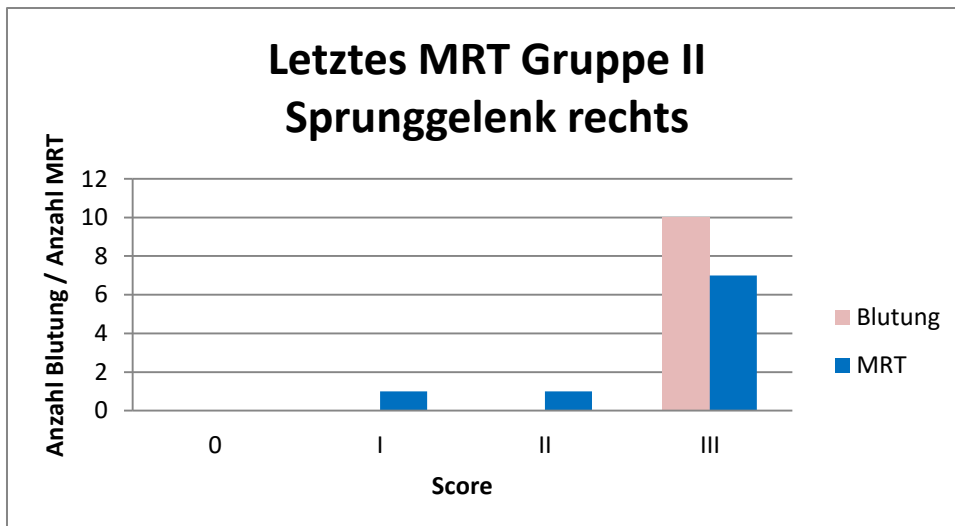


Abb. 39: Letztes MRT Gruppe II Sprunggelenk rechts

Die Abbildungen 40, 41 und 42 zeigen den Entwicklungsverlauf des Sprunggelenks links in Gruppe II. MRT-Aufnahmen mit Score 0 und Score II sind in dieser Gruppe bei der 1. MRT-Untersuchung nicht vorhanden. 14 Gelenkblutungen verteilten sich auf 3 Patienten (7%). Ein Patient hatte 2 Blutungen, der zweite Patient 5 Blutungen und der dritte Patient 7 Blutungen. Bei den übrigen 3 Patienten (7%) traten keine Gelenkblutungen auf. Nach einem medianen Wert von 2,3 Blutungen (Range: 0 – 7 Blutungen) in das Sprunggelenk links wurde bei diesen 6 Patienten (14%) im MRT der Score I diagnostiziert. Nach einem medianen Wert von 11,4 Blutungen (Range: 2 – 40 Blutungen) verteilt auf 10 Patienten (24%) entsprachen die Veränderungen auf den 10 Aufnahmen einem Score III. Insgesamt traten bei diesen 10 Patienten (24%) 114 Gelenkblutungen in das linke Sprunggelenk auf.

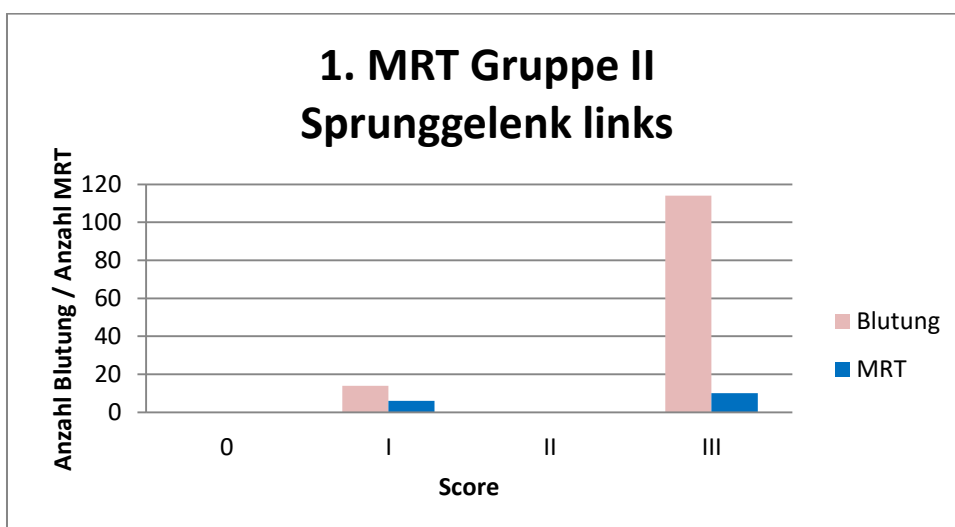


Abb. 40: 1. MRT Gruppe II Sprunggelenk links

Zwischen dem 1. und dem 2. MRT betrug der mediane Zeitraum 27,9 Monate (Range: 1 – 65 Monate). Eine Verbesserung des Scores von I auf 0 zeigte ein Patient, trotz des Auftretens von 2 Blutungen. Abbildung 41 zeigt die Gelenkveränderungen im 2. MRT. Bei 2 Sprunggelenken trat nur eine Gelenkblutung auf. Die MRT-Aufnahmen dieser beiden Gelenke zeigten einen Score I an. Im Vergleich zum 1. MRT verschlechterte sich der Score bei einem Patient von I auf II, obwohl keine Blutungen auftraten. 11 MRT-Aufnahmen an 10 Patienten (24%) konnten dem Score III zugeordnet werden, nachdem es zu 5 Gelenkblutungen kam. 3 Patienten (7%) hatten je eine Blutung, ein Patient hatte 2 Blutungen und bei den restlichen 6 Patienten (14%) traten keine Blutungen auf.

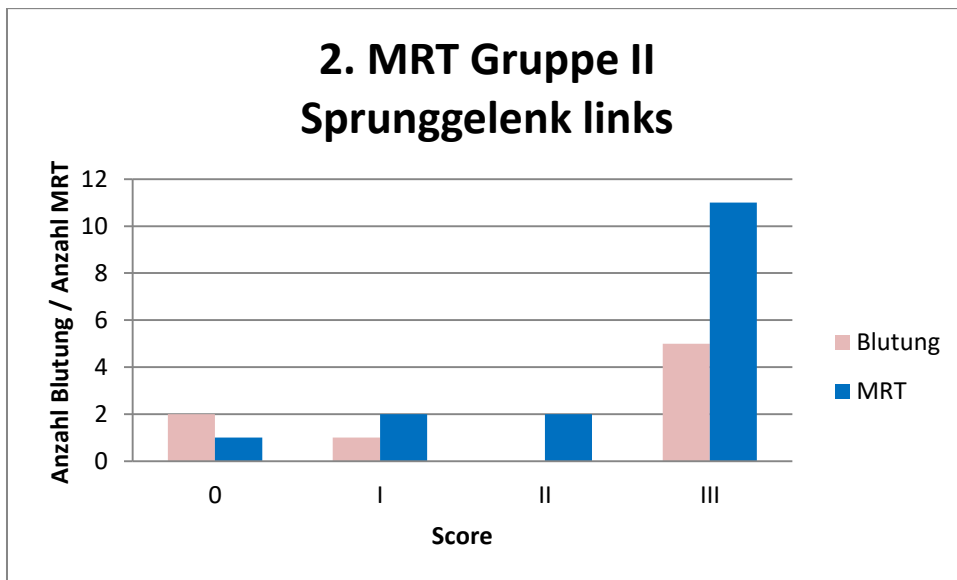


Abb. 41: 2. MRT Gruppe II Sprunggelenk links

In dem medianen Zeitraum von 60 Monaten (Range: 6 -144 Monate) verschlechterte sich bei einem Sprunggelenk der Score I auf II. Es traten bei diesem Patienten keine Gelenkblutungen auf. 2 Patienten (5%) hatten je 2 Blutungen und ein Patient eine Blutung. Bei den verbliebenen 6 Patienten (14%) traten keine Gelenkblutungen auf. Die nachfolgende Abbildung 42 zeigt diesen Verlauf.

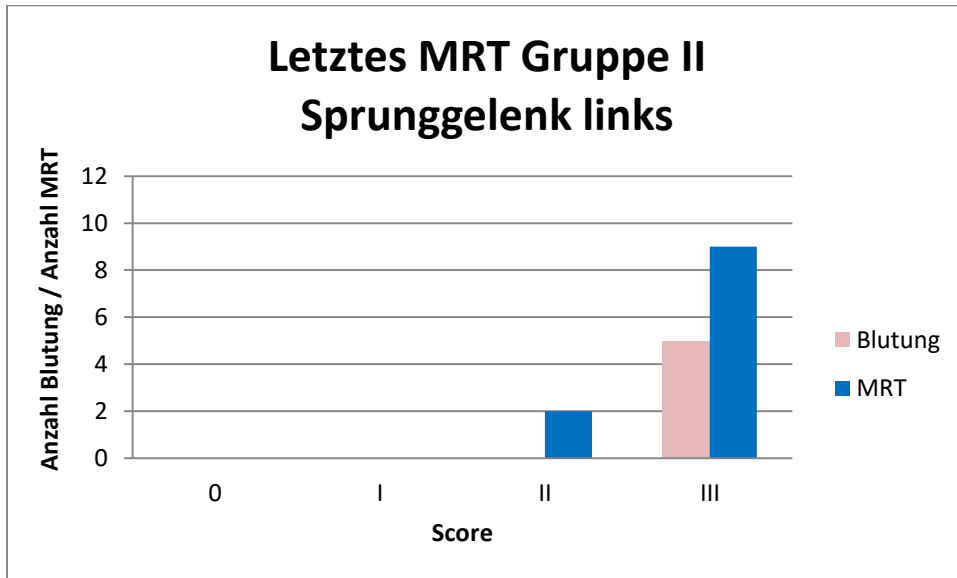


Abb. 42: Letztes MRT Gruppe II Sprunggelenk links

MRT der Kniegelenke Gruppe II

Die Abbildungen 43 und 44 zeigen die Veränderungen an den Kniegelenken der Gruppe II. Nach einer Kniegelenkblutung wurde bei einem Patient im ersten MRT der Score I diagnostiziert. Eine Verbesserung des Scores von I auf 0 innerhalb von 26 Monaten war bei der 2. MRT-Untersuchung erkennbar. Das 2. MRT ist zugleich das letzte MRT vom Kniegelenk rechts in dieser Gruppe.

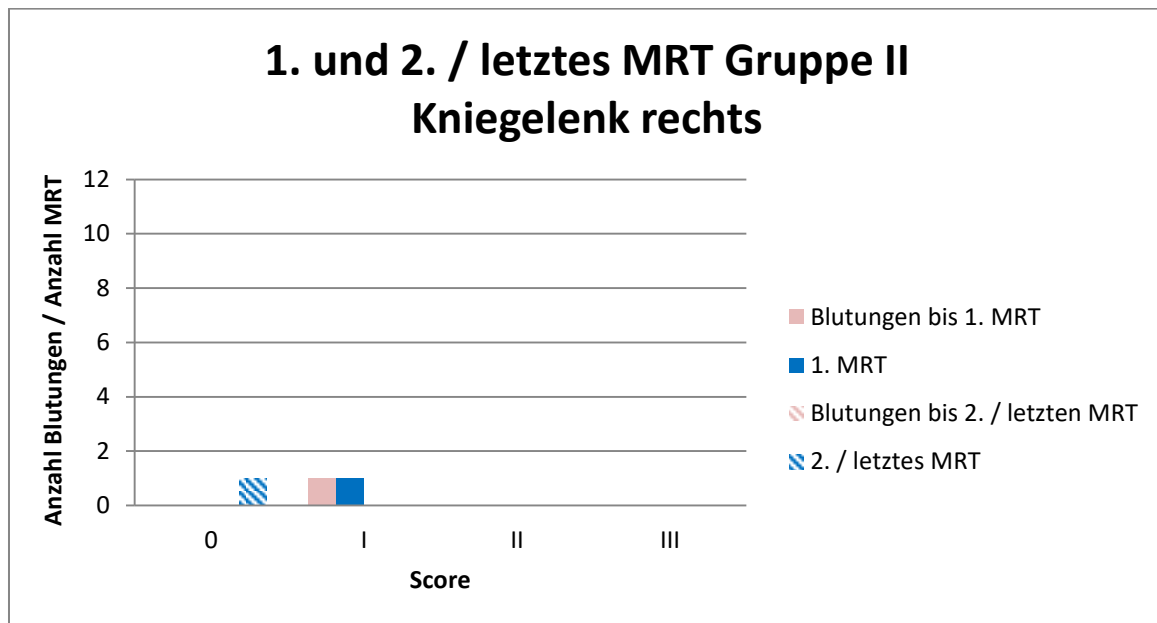


Abb. 43: 1. und 2./letztes MRT Gruppe II Kniegelenk rechts

Bei der ersten MRT-Untersuchung der Kniegelenke links wurden 2 Aufnahmen an 2 Patienten (5%) angefertigt. Ein Kniegelenk konnte nach 9 Blutungen im MRT einem Score II zugeordnet werden. Das zweite Kniegelenk hatte nach ebenfalls 9 Gelenkblutungen einen Score III. Der mediane Zeitraum betrug zwischen dem 1. und dem 2. MRT 18,5 Monate (Range: 5 – 32 Monate). Bei der 2. MRT-Untersuchung konnte nach nur einer Gelenkblutung eine Verschlechterung des Kniegelenks von Score II auf III festgestellt werden. Der Score III blieb bei dem zweiten Kniegelenk unverändert.

In dem medianen Zeitraum von 37 Monaten (Range: 35 - 39 Monate) zwischen der 2. und letzten MRT-Untersuchung traten bei einem Patient 4 Gelenkblutungen und bei dem zweiten Patient 8 Blutungen auf. Beide Kniegelenke zeigten in den MRT-Aufnahmen einen Score III. Das Ergebnis der MRT-Untersuchungen ist in der nachfolgenden Abbildung 44 dargestellt.

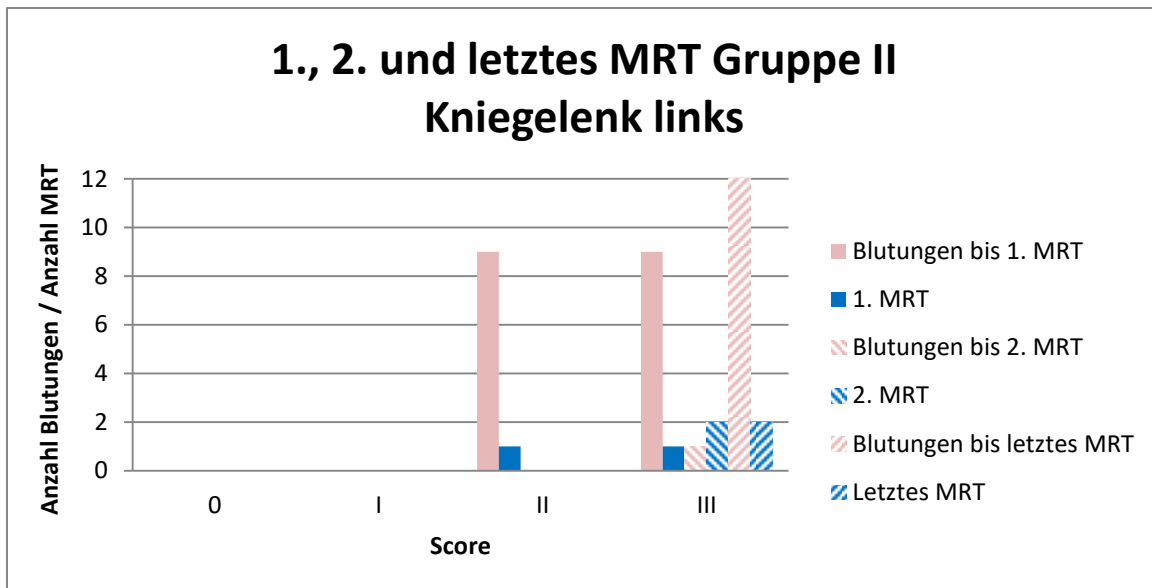


Abb. 44: 1., 2. und letztes MRT Gruppe II Kniegelenk links

MRT der Ellbogengelenke Gruppe II

Die Abbildungen 45 und 46 zeigen den Verlauf bei den Ellbogengelenken rechts und links. Bis zur ersten MRT-Untersuchung an dem Ellbogengelenk rechts bei einem Patienten traten 4 Blutungen auf. Die Veränderungen im MRT entsprachen einem Score III. Im 2. MRT nach 11 Monaten blieb der Score III unverändert. In diesem Zeitraum traten keine Blutungen in das Ellbogengelenk rechts auf. Die letzte MRT-Untersuchung wurde nach weiteren 13 Monaten durchgeführt. Der Gelenkstatus des Ellbogengelenks rechts hatte sich auf den Aufnahmen nicht verändert. Der MRT-Score III blieb unverändert.

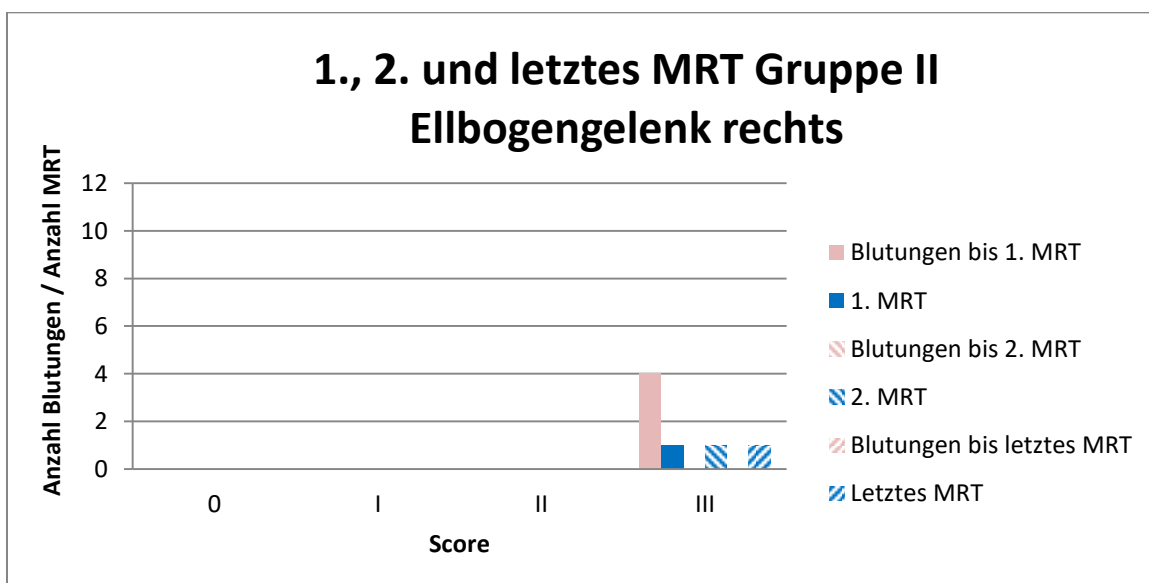


Abb. 45: 1., 2. und letztes MRT Gruppe II Ellbogengelenk rechts

Das Ellbogengelenk links wurde nur bei einem Patient im MRT dargestellt. Nach 8 Blutungen konnte das Ellbogengelenk auf der ersten MRT-Aufnahme einem Score III zugeordnet werden. Das 2. MRT ist zugleich das letzte MRT in Bezug auf das Ellbogengelenk links. Nach 45 Monaten trat eine Gelenkblutung auf. Der MRT-Score III ist gleich geblieben.

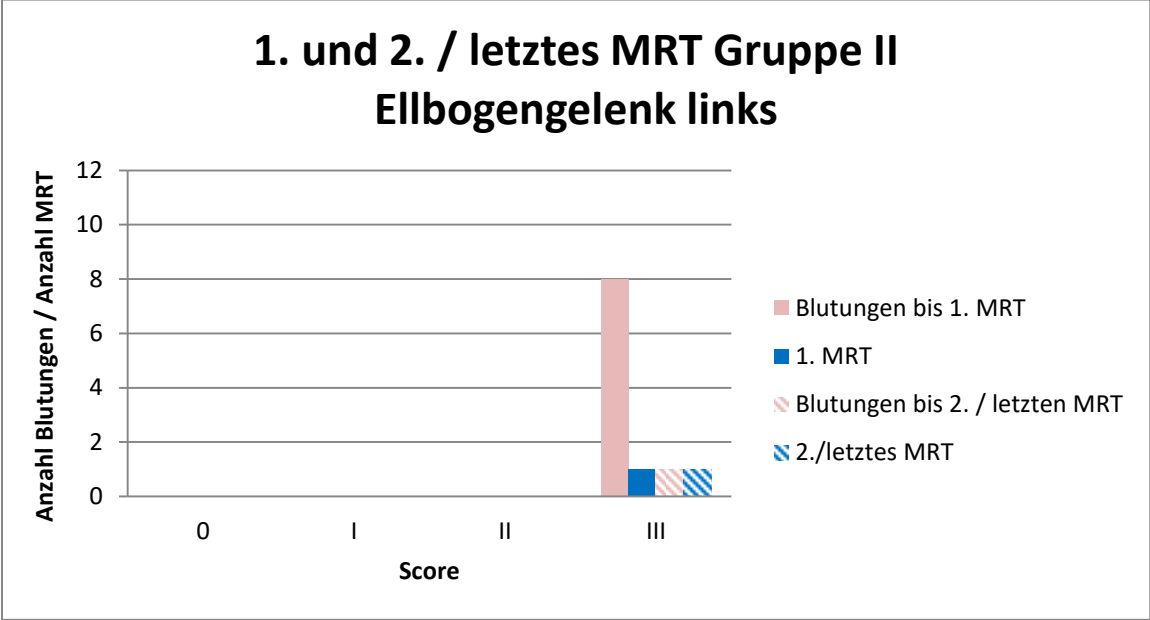


Abb. 46: 1. und 2./letztes MRT Gruppe II Ellbogengelenk links

Zusammenfassung MRT-Untersuchung Gruppe II

Insgesamt verschlechterten sich 4 Sprunggelenke rechts und 3 Sprunggelenke links in der Zeit zwischen dem 1. und 2. bzw. letztem MRT. Bei einem Sprunggelenk links trat eine Verbesserung des Scores von I auf 0 ein. Die Anzahl an Blutungen verringerte sich im Laufe der MRT-Untersuchungen in beiden Sprunggelenken, außer im letzten MRT bei den Sprunggelenken links. Hier traten vermehrt Gelenkblutungen auf. Das Kniegelenk rechts zeigte im Verlauf eine Verbesserung des Scores von I auf 0 im MRT. Bei den Kniegelenken links verschlechterte sich der Score von II auf III, der Score des zweiten Kniegelenks blieb unverändert. Die Ellbogengelenke wiesen im MRT in beiden Gruppen Veränderungen im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie auf. Alle Aufnahmen der Ellbogengelenke zeigten den MRT-Score III.

3.5. Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung

Häufigkeit und Alter bei einer Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung

Ein hoher Score bei der orthopädisch-klinischen Untersuchung und/oder ein MRT-Score von II bis III entsprechen Veränderungen an den Gelenken im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie.

Von den insgesamt 42 Hämophilie-Patienten entwickelten 30 Patienten (71%) eine Hämophilie-Arthropathie, 5 Patienten (12%) aus Gruppe I und 25 Patienten (60%) aus Gruppe II. Bei den verbliebenen 12 Patienten (29%) konnte keine Hämophilie-Arthropathie nachgewiesen werden. Abbildung 47 zeigt die Verteilung je nach Häufigkeit der Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung.

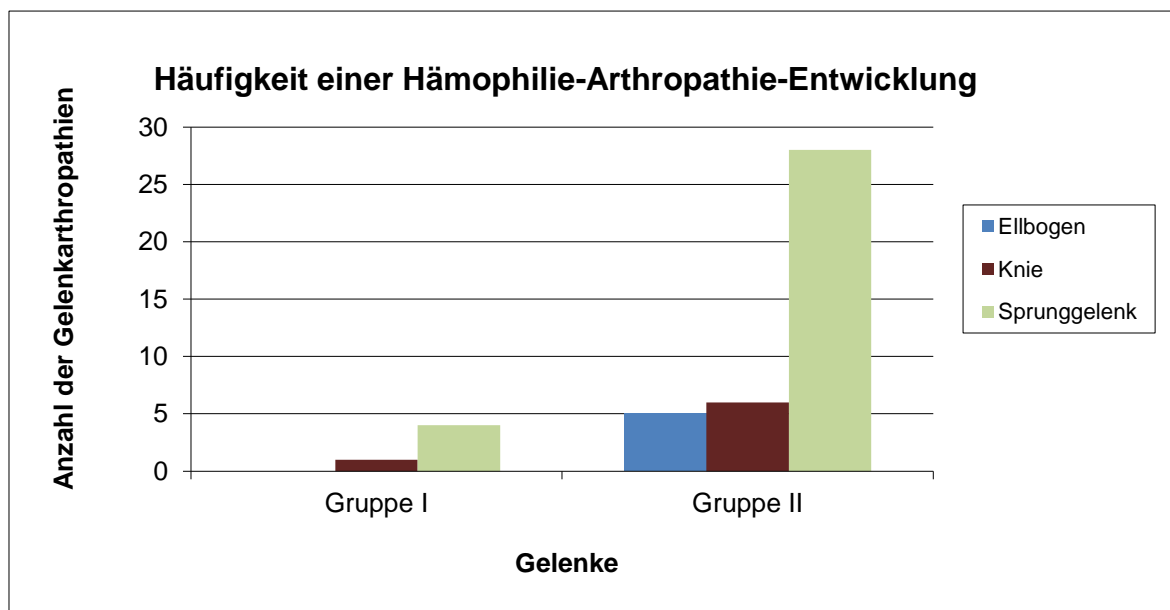


Abb. 47: Häufigkeit einer Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung

In Gruppe I wurde bei 5 Patienten (12%) eine Hämophilie-Arthropathie diagnostiziert. Davon hatte ein Patient eine Knie-Arthropathie im Alter von 194 Monaten entwickelt. Weitere 4 Patienten (10%) hatten eine Arthropathie in den Sprunggelenken. Das mediane Alter lag bei 91 Monaten (Range: 67 – 125 Monate). Ein Patient entwickelte im Alter von 208 Monaten eine Arthropathie im Ellbogengelenk. Bei den übrigen 5 Patienten (12%) konnte keine Hämophilie-Arthropathie nachgewiesen werden.

Bei 25 Patienten (60%) aus Gruppe II wurde an 39 Gelenken sowohl durch orthopädisch-klinische Untersuchungen als auch durch bildgebende Verfahren mittels MRT eine Hämophilie-Arthropathie diagnostiziert. Manche Patienten hatten zugleich mehrere betroffene Gelenke aufzuweisen. 4 Patienten (10%) entwickelten nach einem medianen Alter von 118 Monaten (Range: 56 – 198 Monate) eine Arthropathie in den Ellbogengelenken. Bei 5 Patienten (12%)

wurden 6 Arthropathien in den Kniegelenken diagnostiziert. Diese entwickelten sich nach einem medianen Alter von 71 Monaten (Range: 68 – 198 Monate). Die größte Anzahl an pathologisch veränderten Gelenken nahmen wie in Gruppe I die Sprunggelenke ein. In 28 Sprunggelenken bei 18 Patienten (43%) entwickelte sich eine Hämophilie-Arthropathie. Der jüngste Patient war 35 Monate und der älteste 262 Monate alt. Das mediane Alter betrug bei diesen Patienten 97 Monaten. Abbildung 48 zeigt das Durchschnittsalter bis zur Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung.

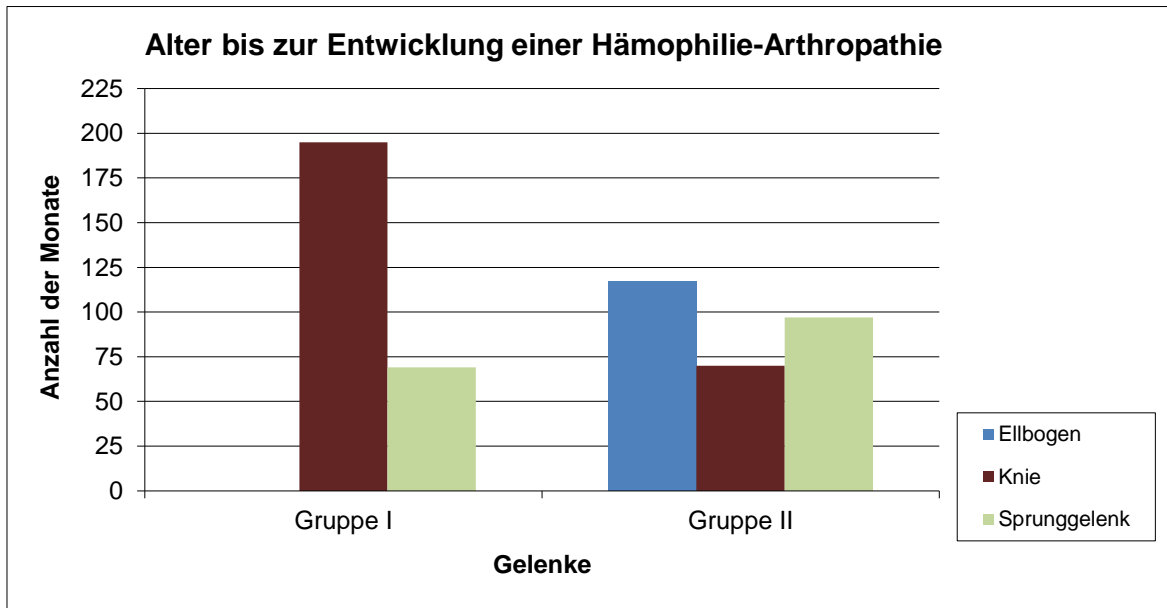


Abb. 48: Alter bis zur Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie

Gelenkblutungen bis zu einer Arthropathie-Entwicklung

In Gruppe I entwickelten 4 Patienten (10%) eine Hämophilie-Arthropathie in den Sprunggelenken. Bei einem Patient traten 9 Blutungen auf, bis eine Arthropathie diagnostiziert werden konnte. Bei dem zweiten Patient traten 8 Blutungen und bei dem dritten Patient 4 Sprunggelenkblutungen auf. Bei einem weiteren Patienten ist keine Eintragung über Blutungen ins Sprunggelenk zu finden. Trotzdem entwickelte dieser Patient ebenfalls eine Arthropathie. Ein Kniegelenk entwickelte nach 3 Blutungen bei einem Patient eine Arthropathie. Bei den Ellbogengelenken konnten keine Blutungsereignisse und Arthropathie-Entwicklungen in dieser Gruppe nachgewiesen werden.

Bei 25 Patienten (60%) aus Gruppe II trat eine Hämophilie-Arthropathie auf. Davon waren 27 Sprunggelenke, verteilt auf 18 Patienten (43%), betroffen. Es traten 142 Sprunggelenkblutungen bei diesen 18 Patienten auf. Der mediane Wert der Blutungen lag bei 5,2 (Range: 0 - 29 Blutungen), bis sich klinisch und/oder radiologisch eine Hämophilie-Arthropathie der Gelenke manifestierte. 5 Patienten (12%) entwickelten an 6 Kniegelenken nach 48 Blutungen eine Arthropathie. Die mediane Anzahl an Gelenkblutungen betrug 8 Blutungen (Range: 1 - 16 Blutungen). Nach 18 Blutungen entwickelten 4 Patienten eine Arthropathie in den Ellbogengelenken. Hierbei lag der Medianwert bei 4,5 Blutungen (1 - 7 Blutungen). Die Anzahl der Gelenkblutungen bis zu dieser Diagnose Hämophilie-Arthropathie zeigt die nachfolgende Abbildung 49.

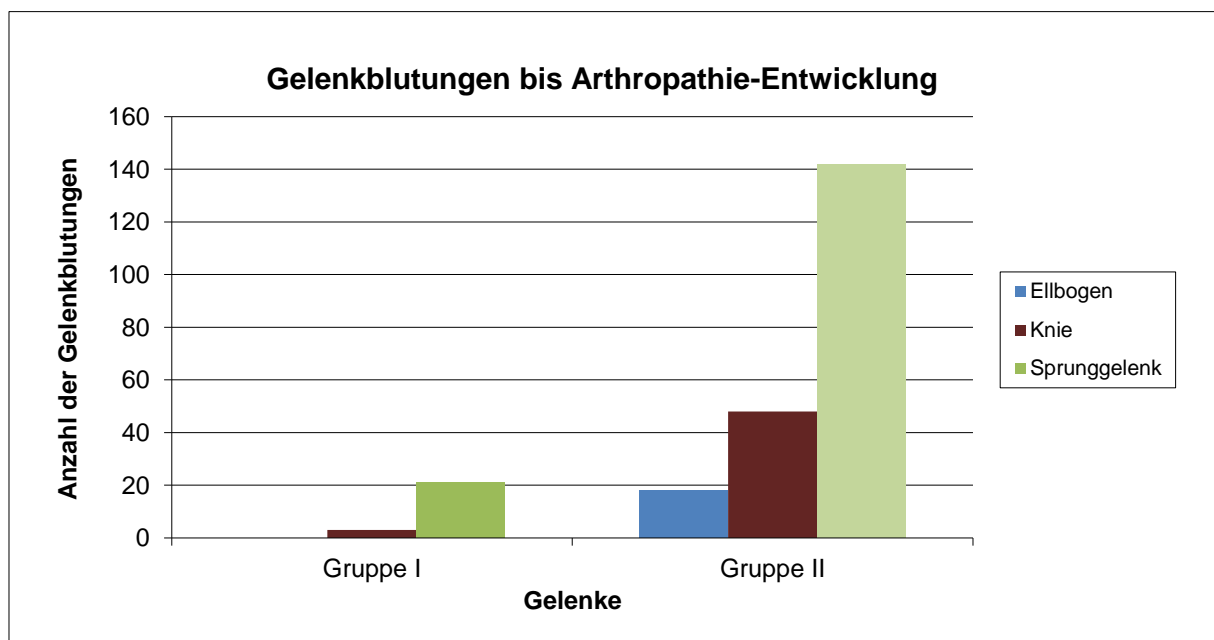


Abb. 49: Gelenkblutungen bis Arthropathie-Entwicklung

In beiden Gruppen entwickelten am häufigsten die Sprunggelenke eine Hämophilie-Arthropathie.

3.6. Zielgelenke

In Gruppe I entwickelte sich bei 3 Patienten ein Zielgelenk. 20 Patienten (48%) in Gruppe II hatten je ein Zielgelenk. Bei 2 Patienten (5%) aus Gruppe I und 12 Patienten (29%) aus Gruppe II waren die Sprunggelenke das Zielgelenk. Bei einem Patient aus Gruppe I und bei 6 Patienten (14%) aus Gruppe II konnten die Kniegelenke als Zielgelenk diagnostiziert werden. Bei 2 Patienten (5%) aus Gruppe II traten vermehrt Blutungen in kurzen Zeiträumen in den Ellbogengelenken auf, was für ein Zielgelenk spricht.

3.7. Gelenkbezogene Operationen

Bei insgesamt 16 Patienten (38%) wurden 27 gelenkbezogene Interventionen durchgeführt. Die Aufteilung der Operationen nach Gelenken zeigt Abbildung 50.

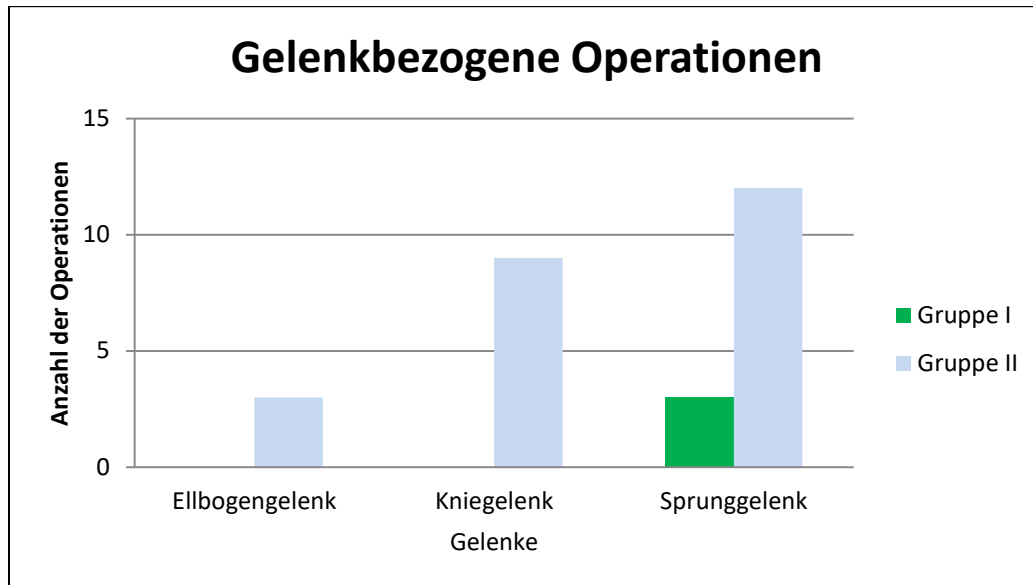


Abb. 50: Gelenkbezogene Operationen

In Gruppe I wurden an 3 Patienten (7%) insgesamt 3 chirurgische Eingriffe vorgenommen. Bei einem Patienten wurde mit 168 Monaten eine Synovektomie am linken Sprunggelenk und bei einem zweiten Patient mit 169 Monaten eine Synovektomie am rechten Sprunggelenk durchgeführt. Der dritte Patient aus Gruppe I hatte sich mit 85 Monaten einer arthroskopischen Synovektomie am rechten Sprunggelenk unterzogen.

In Gruppe II erhielten 13 Patienten (31%) gelenkbezogene operative Interventionen. Der Altersmedian, bei dem die Operationen durchgeführt wurden, lag bei 196 Monaten (Range: 112 – 268 Monaten).

Insgesamt wurden 24 Operationen bei dieser Gruppe ausgeführt, davon 9 Operationen an den Kniegelenken. An 3 Kniegelenken wurde eine offene Synovektomie, an 5 Kniegelenken eine arthroskopische Synovektomie und bei einem Kniegelenk wurde eine Synovektomie zusammen mit einer Meniskusglättung durchgeführt. An 3 Ellbogengelenken erfolgte eine Synovektomie, wobei bei einem Ellbogengelenk zusätzlich noch freie Gelenkkörper operativ entfernt wurden.

12 Operationen wurden an den Sprunggelenken durchgeführt. Bei 4 Sprunggelenken erfolgte eine Arthroskopie simultan mit einer Synovektomie. An 6 Sprunggelenken wurde nur eine Synovektomie ohne Zusatzoperationen ausgeführt. Bei 2 Sprunggelenken erfolgte eine arthroskopische und dorsal offene Synovektomie.

4. Diskussion

Rezidivierende Gelenkblutungen und meist damit verbundene pathologische Veränderungen im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie, sind die schwersten Komplikationen einer Hämophilie A und B. Verursacht wird diese Arthropathie durch eine entzündliche Proliferation der Synovialis, die im Verlauf das Auftreten neuer Blutungen begünstigen kann [39, 52-54, 64, 76]. Aufgrund der Schädigung des Gelenkknorpels durch die Blutungen und deren Abbauprodukte kann es zu Fehlstellungen oder Versteifungen und daraus resultierend zu einer Instabilität des Gelenks kommen. Die Hämophilie-Arthropathie hat nicht nur eine Ursache, sondern ist multifaktoriell [55]. Voraussetzung für eine Arthropathie-Entwicklung sind unter anderem die Schwere und die Anzahl der Gelenkblutungen und der Zeitpunkt der Substitution. Die Arthropathie als Folgeerscheinung dieser wiederholten Gelenkblutungen führt zu einer starken Beeinträchtigung der Lebensqualität hämophiler Personen. Ziel der Behandlung ist die Reduzierung der Blutungen und die Erhaltung der Gelenke durch ein adäquates Behandlungskonzept, individuell auf jeden Patienten abgestimmt [49, 64, 76]. Ein weiteres Ziel ist die Anhebung des Talspiegels bei Patienten mit einer schweren Hämophilie auf eine mittlere bis leichte Hämophilie. Dadurch könnten Patienten vor spontanen Blutungsereignissen geschützt [93] und die hohen Kosten für die Behandlung gesenkt werden. Zum präventiven Schutz vor Gelenkschäden und zur Stabilität der Gelenke sollte Hämophiliepatienten regelmäßiger Sport empfohlen und Physiotherapie angewendet werden. Durch die körperliche Betätigung wird die Muskulatur gestärkt und die motorische Koordinationsfähigkeit gefördert. Aufgrund des gelenkschonenden Trainings und durch eine gesunde Ernährung wird einem möglichen Übergewicht vorgebeugt, was wiederum zu einer Entlastung der Gelenke führt. Dabei sollten der Patient selbst und seine Eltern auf mögliche Blutungen achten [21].

Ziel der vorliegenden retrospektiven Studie „Frühe vs. späte Prophylaxe in der Kindheit in Bezug auf den Gelenkstatus hämophiler Jugendlicher“ war es, den Zusammenhang zwischen dem Alter bei Beginn der Prophylaxe und der damit verbundenen Auswirkungen auf den Gelenkstatus anhand von Daten aus einem Zeitraum von 12 Jahren (2000 - 2012) gegenüber zu stellen. Die Studiengruppe umfasste insgesamt 42 Hämophilie-Patienten, welche im Dr. von Haunerschen Kinderspital behandelt wurden. Die Unterteilung dieser Patienten erfolgte nach dem jeweiligen Beginn der Therapie in frühe und späte Prophylaxe. Hierbei wurden die 3 Hauptgelenke (Ellbogen-, Knie- und Sprunggelenk) der Patienten der Gruppe I, mit früher Prophylaxe, gegen die Gelenke der Patienten der Gruppe II, die eine späte Prophylaxe erhielten, anhand von MRT's und orthopädisch-klinischen Untersuchungen analysiert und miteinander verglichen. Im Dr. von Haunerschen Kinderspital wurde zur Beurteilung der MRT-Aufnahmen der MRT-Score nach Nuss modifiziert nach Kurnik und für die orthopädisch-klinischen Untersuchungen der Bewertungsscore der HJHS verwendet.

In dieser Studie ist die Patientenanzahl der Gruppe I bedingt durch erst kurzes Einführen der primären Prophylaxe um einiges geringer als in Gruppe II. Aber in der Gegenüberstellung der beiden Gruppen ist bei einigen Patienten eine leichte Tendenz erkennbar, dass ein frühzeitiger Beginn der Prophylaxe sich positiv auf den Gelenkstatus auswirkt. Im Verlauf der Studie zeigten die meisten Patienten beider Gruppen Verschlechterungen auf den MRT–Aufnahmen und bei den orthopädisch-klinischen Untersuchungen, trotz adäquater Behandlung. Einige Gelenke zeigten Veränderungen, obwohl keine oder nur wenige Blutungen auftraten. Manche Gelenke zeigten keine Verschlechterung, trotz dokumentierter Blutungsereignisse. Am Studienende konnte jedoch auch an 3 Patienten eine Verbesserung des Gelenkstatus diagnostiziert werden. Mehrere Gelenke wiesen einen gleichbleibenden Status über den Zeitraum von 12 Jahren hinweg auf.

Einige Studien zeigten, dass ein frühzeitiger Prophylaxebeginn zu einer Reduzierung der Gelenkblutungen führen kann und eine sehr effektive Prävention in Bezug auf die Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung darstellt [39, 56, 69, 77, 86]. Ein Prophylaxebeginn sollte vor dem 3. Lebensjahr oder vor der 3. Gelenkblutung beginnen, da klinisch deutlich bessere Ergebnisse in Bezug auf den Gelenkstatus erzielt werden können [52, 57]. Beginnt die Prophylaxe nach dem 6. Lebensjahr, führt das meist zu einer schlechteren Prognose der Gelenke. Des Weiteren konnte in einer Studie von Astermark et al. nachgewiesen werden, dass nach einem zeitlich kurz aufeinander folgenden Infusionsintervall sich die Anzahl der Gelenkblutungen signifikant verringerten [77]. Eine große Rolle in der Pathogenese der Gelenke spielt die Anzahl der Gelenkblutung vor dem Beginn der Prophylaxe [56]. Die Studie von Saulyte Trakymiene et al. kam zu dem Ergebnis, dass der Gelenkstatus eindeutig besser bei Patienten mit früher Prophylaxe war [70]. Löfqvist et al. zeigte in seiner Studie unveränderte radiologische und orthopädische Score-Werte bei 79% seiner Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren. Um eine Hämophilie-Arthropathie weitgehend zu verhindern, sollten frühzeitig hoch-dosierte Prophylaxedosen (20-50 IE/kg KG) substituiert werden. Zu dieser Schlussfolgerung kam Löfqvist aufgrund seiner Studienergebnisse [21, 73].

Eine Fortsetzung der Prophylaxe im Erwachsenenalter hat nachweislich einen positiven Effekt auf den Gelenkstatus und wird demzufolge seit Kurzem weiterempfohlen [58]. Im Gegensatz dazu argumentiert Roosendaal et al., wenn im Erwachsenenalter die orthopädischen Ergebnisse in Bezug auf den Gelenkstatus über einen längeren Zeitraum akzeptabel wären, die Prophylaxe beendet werden könnte, insbesondere, wenn die Ressourcen begrenzt sind und die Balance zwischen Wirksamkeit und Behandlungskosten aus dem Gleichgewicht gerät. Der wichtigste Grund für einen Prophylaxebeginn, ist die Vorbeugung von Gelenkblutungen und meist damit verbunden die Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie. Doch die Blutungsereignisse bei Kindern unterscheiden sich deutlich von denen der Erwachsenen. Etwa 10% der Patienten mit schweren Gelenkveränderungen bluten kaum noch [83]. Der Grund liegt in der Umwandlung von hypertrophierten Synovialisgewebe in eine Fibrose [89].

4.1. Diskussion der Ergebnisse

Die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie entwickeln aufgrund von häufigen Blutungen innerhalb kurzer Zeit sogenannte Zielgelenke. Hauptsächlich treten in den drei Hauptgelenken, dem Sprung,- Knie- und Ellbogengelenk, diese Gelenkblutungen auf [58]. Meist sind die Kniegelenke als erstes von Blutungsereignissen betroffen, gefolgt von den Sprunggelenken. Ein möglicher Grund für die frühen Einblutungen in die Kniegelenke kann auf den Beginn des Krabbelns zurückgeführt werden [19]. Später werden häufiger die Sprunggelenke beim Laufen beansprucht, was zu einer vermehrten Einblutung in diese Gelenke führt. In unserer Studie waren hauptsächlich die Sprunggelenke betroffen. Der Grund für die hohe Anzahl an Sprunggelenkblutungen könnte in der vermehrten Aktivität der Patienten liegen. In dieser Studie entwickelten sich in Gruppe I insgesamt 3 Zielgelenke und in Gruppe II 20 Zielgelenke. Bei Gruppe I waren ein Kniegelenk und zwei Sprunggelenke betroffen. Die Zielgelenke in Gruppe II bildeten sich in 12 Sprunggelenken, 6 Kniegelenken und 2 Ellbogengelenken.

Orthopädisch-klinisch und anhand von MRT-Untersuchungen ist weitgehend bei allen drei Hauptgelenkpaaren in beiden Gruppen eine Verschlechterung zwischen der ersten und der letzten Untersuchung erkennbar. Am häufigsten traten Veränderungen der Sprunggelenke auf.

In Gruppe I erhöhte sich die Anzahl der veränderten Sprunggelenke bei der klinischen Untersuchung von 3 auf 5 Gelenke. Der Gelenkscore lag bei der letzten Untersuchung pro Gelenk zwischen 0 und 6 Punkten. Der MRT-Score stieg bei den Sprunggelenken innerhalb des 1. und letzten MRT's von 0 auf I, von I auf III, von II auf III. 4 Gelenke zeigten auf den MRT-Aufnahmen einen gleichbleibenden Score von II und III. Trotz geringerer Anzahl an Gelenkblutungen in diesem Zeitraum verschlechterte sich der MRT-Score. Selbst klinisch unauffällige Sprunggelenke hatten auf den MRT-Aufnahmen Veränderungen aufzuweisen. 4 Sprunggelenke entwickelten in dieser Gruppe eine Hämophilie-Arthropathie.

Die Anzahl der klinisch veränderten Sprunggelenke in Gruppe II stieg bei der orthopädisch-klinischen Untersuchung im Beobachtungszeitraum von 9 Sprunggelenken auf 24 Gelenke an. Der MRT-Score der Sprunggelenke rechts und links blieb im Verlauf der Studie bei 32 Sprunggelenken konstant bei III und bei einem Sprunggelenk bei II. Eine Verschlechterung des MRT-Scores der Sprunggelenke wurde an 9 Sprunggelenken diagnostiziert. Bei einem Sprunggelenk verschlechterte sich der Score von 0 auf I, bei 4 Sprunggelenken von I auf II, bei 2 Sprunggelenken von I auf III und bei 2 weiteren Sprunggelenken von II auf III. Eine MRT-Aufnahme des Sprunggelenks zeigte eine Verbesserung des Scores von I auf 0. In dieser Gruppe traten 28 Arthropathien in den Sprunggelenken auf, wobei manche Patienten in beiden Sprunggelenken diese Veränderung zeigten.

Innerhalb des Zeitraums zwischen erster und letzter orthopädisch-klinischer Untersuchung erhöhte sich die Anzahl der veränderten Kniegelenke in Gruppe I von 3 auf 4 Gelenke, wobei einzelne Auffälligkeiten (z.B. Schwellung, Krepitation) pro Gelenk ebenfalls stiegen. Eine Ausnahme ist hingegen ein Kniegelenk. Auf der MRT-Aufnahme zeigte dieses Kniegelenk eine Verbesserung des Scores von I auf 0. Die letzte klinische Untersuchung ergab jedoch eine Krepitation in diesem Gelenk. Von den verbliebenen Kniegelenken wurden im Verlauf der Studie keine weiteren MRT-Aufnahmen angefertigt, sodass eine Beurteilung über Veränderungen des Gelenkstatus nicht möglich war. Ein Kniegelenk entwickelte in dieser Gruppe eine Arthropathie. Die Kniegelenke in Gruppe II zeigten bei der klinischen Untersuchung eine Zunahme von 3 auf 11 veränderte Gelenke. Das MRT von einem Kniegelenk rechts zeigte eine Verbesserung des Scores von I auf 0. Bei dem gleichen Patient wurden noch Aufnahmen vom Kniegelenk links angefertigt, die eine Erhöhung des Scores von II auf III zeigen. Ein weiteres Kniegelenk zeigt im Verlauf der bildgebenden Untersuchung keine weitere Verschlechterung. Im Vergleich zu Gruppe I entwickelten in dieser Gruppe 6 Kniegelenke eine Hämophilie-Arthropathie.

Zu Beginn der Studie zeigten die Ellbogengelenke in Gruppe I keine klinischen Auffälligkeiten. Am Studienende traten bei zwei Ellbogengelenken bei der klinischen Untersuchung geringe Veränderungen auf. Die 1., 2. und letzte MRT-Aufnahme zeigte bei einem Ellbogengelenk in jeder Aufnahme einen Score III. Eine MRT-Untersuchung wurde bei dem zweiten Ellbogengelenk nicht durchgeführt. Trotz geringerer Anzahl an Blutungen und weniger klinischen Parameter erscheint in der MRT-Aufnahme eine Verschlechterung der Gelenke.

Die Ellbogengelenke zeigten in Gruppe II bei der ersten orthopädisch-klinischen Untersuchung ein verändertes Gelenk. Bei der letzten Untersuchung erhöhte sich die Anzahl auf 16 veränderte Ellbogengelenke. Der MRT-Score konnte bei allen angefertigten Aufnahmen der Ellbogengelenke den Score III zugeordnet werden. 5 Ellbogengelenke entwickelten eine Hämophilie-Arthropathie.

Insgesamt 27 gelenkbezogene Operationen wurden aufgrund der bestehenden Hämophilie-Arthropathie an 3 Gelenken aus Gruppe I und 24 Gelenken aus Gruppe II durchgeführt. Die operativen Eingriffe erfolgten in Gruppe I an 3 Sprunggelenken und in Gruppe II an 3 Ellbogengelenken, 9 Kniegelenken und 12 Sprunggelenken.

In dieser Studie wurde größtenteils eine Verschlechterung der Gelenksituation anhand der vorliegenden Untersuchungsergebnisse bei beiden Gruppen diagnostiziert. Einige Gelenke wiesen jedoch einen stabilen Gelenkstatus über den Zeitraum von 12 Jahren hinweg auf. 3 Gelenke zeigten auf den MRT-Aufnahmen sogar eine Verbesserung des Scores. In Gruppe I war das linke Kniegelenk und in Gruppe II das rechte Kniegelenk und das linke Sprunggelenk von dieser positiven Veränderung betroffen.

Sichtbare Gelenkveränderungen im MRT, obwohl klinisch keine Blutung diagnostiziert werden konnten, könnten an dem Auftreten von Mikroblutungen oder an klinisch nicht sichtbaren Blutungen liegen. Im Gegensatz dazu, traten bei einigen Patienten nach klinisch nachgewiesenen Gelenkblutungen keine Veränderungen im MRT auf. Der Score ist dabei unverändert geblieben, denn nicht jede Blutung muss direkt zu einer sichtbaren Gelenkveränderung führen. Bei manchen Patienten traten nach wenigen, bei anderen Patienten nach mehreren Gelenkblutungen Veränderungen auf. Die Anzahl der aufgetretenen Blutungen, die Vorschädigung der jeweiligen Gelenke und die Dauer und Höhe der Dosis bei der Faktorsubstitution nehmen Einfluss auf das Ausmaß der Gelenkveränderungen.

In der Auswertung der Ergebnisse konnte Gruppe I im Verhältnis zu Gruppe II insgesamt weniger Gelenkblutungen und Arthropathie-betroffene Gelenke vorweisen. Dies ist auf den frühen Prophylaxebeginn und die individuellen Behandlungskonzepte zurückzuführen. Ein weiterer Grund für das bessere Ergebnis in Gruppe I könnte an der geringeren Fallzahl im Verhältnis zur Beobachtungszeit liegen. Zu Beginn der Substitutionstherapie waren die Hämophiliepatienten in Gruppe I jünger, als in Gruppe II.

Die insgesamt geringe Anzahl an MRT-Aufnahmen könnte auf die strenge Indikation und die damit verbundenen Risiken zurück zu führen sein. In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit MRT-Untersuchungen berücksichtigt, da auf dem MRT bereits kleinste Veränderungen erkennbar sind. Konventionellen Röntgenaufnahmen fehlt die Präzision, geringste Gelenkveränderungen sichtbar darzustellen. Daher wurden diese nicht durchgeführt bzw. Patienten, bei denen diese Röntgenaufnahmen angefertigt wurden, nicht in diese Studie einbezogen.

4.2. Diskussion der Methodik

Die verschiedenen bildgebenden und orthopädisch-klinischen Scoresysteme sollten das Ziel haben, früheste Gelenkveränderungen aufzudecken, um rechtzeitig eine adäquate Therapie einleiten zu können. Resultierende Spätfolgen im Sinne einer Hämophilie-Arthropathie könnten weitestgehend vermieden werden.

4.3. Limitationen

Die Auswertung der vorliegenden Patientendaten erfolgte in einem Zeitraum von 12 Jahren (2000-2012). Gruppe I umfasste 10 Patienten und Gruppe II setzte sich aus 32 Patienten zusammen. Mögliche Ursachen für die geringe Patientenzahl in Gruppe I könnte in der geringen Anfertigung von MRT-Aufnahmen liegen, welches ein Einschlusskriterium für diese Studie darstellte. Ab dem Jahr 2000 wurde in dem Dr. von Haunerschen Kinderspital mit Untersuchungen mittels MRT begonnen. Davor erfolgte die radiologische Untersuchung durch konventionelles Röntgen. Da eine MRT-Untersuchung bei Kindern unter 6 Jahren eventuell nur in Sedierung möglich ist und die Kosten sehr hoch sind, werden MRT-Aufnahmen ausschließlich aus klinischen Gründen wie der Verdacht auf eine Gelenkblutung oder für die Planung einer Operation angefertigt, was für die vorliegende geringe Anzahl jener Aufnahmen pro Patient spricht [49, 59, 61]. Ungeachtet dessen zeigen manche klinisch unauffälligen Gelenke auf der Aufnahme Gelenkveränderungen [49]. Da jedoch keine klinischen Gründe für eine MRT-Untersuchung vorlagen, wurden MRT-Aufnahmen nicht bei allen Patienten durchgeführt. Um diesen Faktor zu entgehen, müssten bei jeden Hämophiliepatienten in regelmäßigen Abständen, auch ohne klinische Gründe, eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden. Dies würde erhebliche Kosten nach sich ziehen. Des Weiteren muss zum Aktenstudium angemerkt werden, dass infolge zum Teil unvollständig ausgefüllter Substitutionstagebücher vonseiten der Patienten eine lückenlose Auswertung in manchen Fällen nicht möglich war. Für eine Darstellung des Therapieverlaufs und dessen Erfolges ist jedoch eine vollständige Dokumentation unabdingbar [37]. Ort und Schweregrad der Blutungen könnten durch die Patienten nicht richtig angegeben worden sein. Gerade die Anzahl der Blutungen während der prophylaktischen Therapie ist besonders wichtig für die Gegenüberstellung zwischen früher und später Prophylaxe. Des Weiteren erfolgte die Untersuchung der Patienten und die Aufnahme der Anamnesedaten durch verschiedene Ärzte, die unterschiedlich ausführlich diese Daten notierten.

Die bisherigen Ergebnisse weisen dennoch einen positiven Verlauf bei frühem Prophylaxebeginn auf. Um einen aussagekräftigen Beweis zu erbringen, müssten noch weitere Langzeitstudien mit einer größeren Anzahl Patienten durchgeführt werden.

4.4. Schlussfolgerung

Zusammenfassend ist sowohl bei den orthopädisch-klinischen Untersuchungen, als auch bei den MRT-Aufnahmen, eine leichte Verschlechterung der Werte des Gelenkstatus bei beiden Gruppen erkennbar. Bis auf die Kniegelenke in Gruppe I ist diese Progression nach den vorliegenden Ergebnissen wesentlich stärker in Gruppe II ausgeprägt. Die Sprunggelenke sind bei beiden Gruppen im Hinblick auf die orthopädisch-klinischen und die radiologischen Untersuchungen am häufigsten betroffen. Anhand des Vergleichs zwischen frühen und späten Prophylaxebeginn ist zwar keine deutliche Verbesserung der Scores zu erkennen, jedoch kam es in einigen Fällen zu einem stabilen Status der Gelenke über den Zeitraum der Studie hinweg. Die vorliegenden Ergebnisse veranschaulichen die Tendenz, dass eine frühe Prophylaxe sich positiv auf den Gelenkstatus auswirken kann. Ein weiterer positiver Aspekt in Bezug auf die frühe Prophylaxe ist, neben den besseren klinischen Ergebnissen und dem geringeren Auftreten von Gelenkblutungen, die Reduzierung einer Hemmkörperbildung [41].

5. Zusammenfassung

Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B leiden an rezidivierenden Blutungen und der meist damit verbundenen Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie. Unter Verwendung des MRT und durch orthopädisch-klinische Untersuchungen wurden über einen Zeitraum von 12 Jahren (2000-2012) Daten über den Verlauf des Gelenkstatus hämophiler Jugendlicher erhoben. In dieser retrospektiven Studie erfolgte die Auswertung der erworbenen Daten im Hinblick auf den Verlauf der Gelenkveränderungen. Für die Gegenüberstellung zwischen früher und später Prophylaxe in Bezug auf den Gelenkstatus wurden die 42 Patienten in 2 Gruppen geteilt. Gruppe I mit 10 Patienten begann die Prophylaxe in einem medianen Alter von 19 Monaten. Der Altersmedian in Gruppe II mit 32 Patienten lag bei 6 Jahren. Alle Patienten erhielten 2-3mal pro Woche ihre Prophylaxedosis. Insgesamt 6 Patienten entwickelten einen Inhibitor. Alle Inhibitor-Patienten wurden erfolgreich mittels Immuntoleranztherapie therapiert. Im Verlauf dieser Studie verschlechterten sich der MRT-Score und der orthopädisch-klinische Befund, trotz adäquater Prophylaxe bei fast allen Patienten. Nur bei einem Patient aus Gruppe I und 2 Patienten aus Gruppe II verbesserte sich der Gelenkscore und die MRT-Aufnahmen zeigten eine Verbesserung des Scores. In Gruppe I war das linke Kniegelenk und in Gruppe II das rechte Kniegelenk und das linke Sprunggelenk von dieser positiven Veränderung betroffen.

Ab Prophylaxebeginn zeigte sich generell bei beiden Gruppen eine Reduktion in der Anzahl an Gelenkblutungen. Allerdings war im Vergleich zwischen ersten und letzten orthopädisch-klinischen Score pro Gruppe eine Verschlechterung bei allen Gelenkpaaren erkennbar, obwohl bei manchen Patienten keine oder nur wenige Blutungen auftraten. Bei einigen Patienten verschlechterte sich der Zustand der Gelenke nicht, trotz mehrerer Blutungsereignisse. Das gleiche Resultat war bei den MRT-Aufnahmen zu finden. Selbst klinisch asymptomatische Gelenke zeigten auf den MRT-Aufnahmen erhöhte Scorewerte. Einige Gelenke zeigten keine Verschlechterung trotz nachgewiesener Blutungen und andere Gelenke zeigten Verschlechterungen, obwohl keine Blutungen auftraten. Am häufigsten waren die Sprunggelenke betroffen. Manche Gelenke zeigten einen bleibenden Status der Gelenksituation über den Zeitraum der Studie hinweg an. Obwohl bei den Patienten in Gruppe I früh mit der Prophylaxe begonnen wurde, traten frühzeitig Gelenkblutungen auf. Insgesamt zeigte der Trend in Gruppe I weniger Blutungen und daraus resultierend weniger Arthropathien. Eventuell könnten bei einer längeren Beobachtungszeit bessere Ergebnisse erzielt werden. Mithilfe der MRT-Untersuchung konnten bereits geringste Gelenkveränderung bei diesen Hämophiliepatienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals diagnostiziert werden. Für die Vermeidung kleinster Gelenkschäden muss jedoch die frühe Prophylaxetherapie optimiert werden.

Für eine adäquate Therapie sind unter anderem regelmäßige Besuche in Hämophiliezentren, eine individualisierte Langzeittherapie mit dem jeweiligen Faktorkonzentrat, radiologische

Untersuchungen, orthopädische und physiotherapeutische Betreuung, sowie die Kooperation des Patienten bzw. deren Eltern notwendig [84].

6. Ausblick

Die Hämophilie selbst ist zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht heilbar, aber aufgrund der heutigen Medikamente und unterstützenden Therapiemaßnahmen, wie die Physiotherapie, haben sich die Lebenserwartung und die Lebensqualität der erkrankten Personen deutlich verbessert. Es werden weitere internationale Langzeitstudien mit einer höheren Anzahl an Patienten benötigt, um eine optimale Therapie für die Erhaltung der gesunden Gelenksituation hämophiler Jugendlicher zu entwickeln. Bis jetzt konnten einige kleinere Studien beweisen, dass sich ein frühzeitiger Prophylaxebeginn positiv auf den Gelenkstatus auswirkt. Das Ziel ist die Anhebung der Faktor-Restaktivität bzw. höhere Talspiegel von <1% auf 3-5% im Blut und die damit verbundene Umwandlung von der schweren in die mittlere oder leichte Form der Hämophilie [93]. Diese Umwandlung würde eine enorme Verbesserung der Lebensqualität für die betroffenen Patienten und deren Familien darstellen.

Vielversprechend sind die Fortschritte im Bereich der Gentherapie. Die bisherigen Ansätze in der viralen und non-viralen Gentherapie bei der schweren Form der Hämophilie zeigten bereits erste Erfolge [24].

7. Literaturverzeichnis

- 1 Roosendaal, G., van den Berg, H.M., et al. (2000). Blood-induced joint damage: an overview of musculoskeletal research in haemophilia. In E.C. Rodriguez-Merchan, N.J. Goddard, C.A. Lee (Hrsg.), *Musculoskeletal Aspects of Haemophilia*. (S. 18-26). Oxford, UK: Blackwell Science.
- 2 Kleihauer, E. (1978). *Hämatologie: Physiologie Pathologie Klinik* (S.399-491). Berlin: Springer Verlag.
- 3 Hick, C., Hick, A. (2002). *Physiologie* (S. 15-42). München: Urban & Fischer Verlag
- 4 Hoth, M., Wischmeyer, E. (2017). Blut, In J. Behrends, J. Bischofberger, R. Deutzmann, H. Ehmke, S. Frings (Hrsg.), *Duale Reihe-Physiologie* (S. 173-198). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 5 Behrends, J, Bischofberger, J., et al (2012). *Duale Reihe Physiologie* (S. 164-192). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 6 Heimbürger, N. (1999). Faktor VIII: Biochemie und Physiologie, In G. Müller-Berghaus, B. Pötzsch (Hrsg.), *Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik* (S. 172-178). Berlin: Springer Verlag.
- 7 Horn, F., Lindenmeier, G., et al. (2002). *Biochemie des Menschen* (S. 475-511). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 8 Kemkes-Matthes, B., Oehler, G. (2001). *Blutgerinnung und Thrombose*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- 9 Tilsner, V., Heimbürger, N., et al. (1986). *Gerinnungsdiagnostik für Diagnose und Therapie*. Marburg/Frankfurt/M: Behring Diagnostika.
- 10 Hoffman, M. (2003) A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Reviews*, 17, 51-55.
- 11 Mann, K., Brummel Ziedins, K. (2005). Overview of hemostasis, In C. Lee, E. Berntorp, W. Keith (Hrsg.), *Textbook of Hemophilia* (S. 1-4). Malden: Blackwell Publishing.
- 12 Volk, Th., Rosenthal, Ch., et al. (2008). Gerinnungsstörungen. In E. Kochs, H.A. Adams, C. Spies (Hrsg.), *Anästhesiologie*. (S. 409-434). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 13 Saenko, E.L., Ananyeva, N. M. (2005). Hemophilia A: role of factor VIII in coagulation, In C. Lee, E. Berntorp, W. Keith (Hrsg.), *Textbook of Hemophilia* (S. 27-33). Malden: Blackwell Publishing.
- 14 Kemball-Cook, G., Tuddenham, E. (2005). Molecular basis of hemophilia A, In C. Lee, E. Berntorp, W. Keith (Hrsg.), *Textbook of Hemophilia* (S. 19-26). Malden: Blackwell Publishing.
- 15 Kaufman, R. J. (2005). Cellular processing of factors VIII and IX, In C. Lee, E. Berntorp, W. Keith (Hrsg.), *Textbook of Hemophilia* (S. 5-13). Malden: Blackwell Publishing.

- 16 Tuddenham, E.G., Cooper, D.N. (1999). Faktor VIII: Molekularbiologie. In G. Müller-Berghaus, B. Pötzsch (Hrsg.), Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik (S. 179-184). Berlin: Springer Verlag.
- 17 Wacey, A.I. Kemball-Cook, G., et al. (1996). The haemophilia A mutation search test and resource site, home page of the factor VIII mutation database: HAMSTeRS. *Nucleic Acids Research*, 24 (1), 100-102.
- 18 European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD). <http://www.eahad-db.org>
- 19 Schneppenheim, R., Bergmann, F. (2007). Thrombozyten und Gerinnung. In M.J. Lentze, J. Schaub, F.J. Schulte, J. Spranger (Hrsg.), Pädiatrie. Grundlagen und Praxis (S. 1255-1286). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- 20 Oldenburg, J., Brackmann, H.-H. (1999). Diagnostik, Klinik und Therapie der Hämophilie A und B. In G. Müller-Berghaus, B. Pötzsch (Hrsg.), Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik (S. 185-197). Berlin: Springer Verlag.
- 21 von Depka Prondzinski, M., Kurnik, K. (2008). Hämophilie. Ein Leitfaden für Patienten. Stuttgart: Trias Verlag.
- 22 White II, G., et al. (2001). 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*, 85, 560.
- 23 Bley, C.-H., Centgraf, M., et al. (2015). I care Anatomie, Physiologie (S. 289-339). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 24 Roth, D.A., Tawa Jr., N.E., et al. (2001). Nonviral transfer of the gene encoding coagulation factor VIII in patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med*, 344, 1735 – 1742.
- 25 Schneppenheim, R. (2004). Hämophilie und von Willebrand-Syndrom. Diagnostik und Therapie. Liederbach: Aventis Behring.
- 26 Bidlingmaier, C., Olivieri, M., et al. (2007) Hämophilie - Erfolgsgeschichte mit Hindernissen. *Hauner Journal*, 27/28, 14-21.
- 27 Ingram, G.I.C. (1976) The history of haemophilia. *J.clin.Path.* 29, 469-479.
- 28 Mauser-Bunschoten, E.P. (2008). Symptomatic carriers of hemophilia. *Treatment of hemophilia*, 46, 1-12.
- 29 Berdel, W.E., Böhm, M., et al. (2003). *Innere Medizin* (S. 665-814). München: Urban & Fischer Verlag.
- 30 Zemlin, M. (2010). Plasmatische Gerinnungsstörung. In G. Jorch (Hrsg.), *Neonatalogie* (S. 289-292). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 31 Plug, I., Mauser-Buschnoten, E.P., et al. (2006), Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*, 108 (1), 52-56.

- 32 Muntau, A.C. (2011). Intensivkurs Pädiatrie (S. 207-233). München: Urban & Fischer Verlag.
- 33 Brummel-Ziedins, K.E., Whelihan, M.F., et al. (2009). Thrombin generation and bleeding in haemophilia A. *Haemophilia*, 15 (5), 1118-1125.
- 34 Coppola, A., Di Capua, N., et al. (2008). Primary prophylaxis in children with haemophilia. *Blood Transfus*, 6 (2), 4-11.
- 35 Seuser, A., Oldenburg, J., et al. (1999). Pathogenese, Diagnose und orthopädische Therapie der hämophilen Gelenkarthropathie. In G. Müller-Berghaus, B. Pötzsch (Hrsg.), *Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik* (S. 198-206). Berlin: Springer Verlag.
- 36 Bundesärztekammer (2014). Querschnitts – Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. <http://www.bundesaeztekammer.de>.
- 37 Hovy, L., Kurnik, K., et al. (2004). *Hämophilie und Orthopädie. Ein interaktives Lehrbuch*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- 38 Blanchette, V.S., Key, N.S., et al. (2014). Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost*, 12, 1935-9.
- 39 Manco-Johnson, M.J., Abshire, T.C., et al. (2007). Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia. *N Engl J Med*, 357 (6), 535-44.
- 40 Nolan, B., Mahlangu, J., et al. (2015). Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia*, (2015), 1-9.
- 41 Kurnik, K., Bidlingmaier, C., et al. (2010). New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia*, 16, 256-262.
- 42 Schneppenheim, R., Bergmann, F. (2007). Thrombozyten und Gerinnung. In G.F. Hoffmann, M.J. Lentze, J. Spranger, F. Zepp (Hrsg.), *Pädiatrie – Grundlagen und Praxis*. (S. 1255-1286). Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- 43 Barthels, M., von Depka Pondzinski, M. (2003). *Das Gerinnungskompodium. Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. Stuttgart: Thieme Verlag.
- 44 von Schnakenburg, K., Böhles, H., et al. (2006). *Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin*. München: Urban & Fischer Verlag.
- 45 Großmann, R. (2011). Faktor-VIII-Inhibitoren. In H.D. Bruhn, V. Hach-Wunderle, C.M. Schambeck, R.E. Scharf (Hrsg.), *Hämostaseologie für die Praxis: Sicher durch den klinischen Alltag*. (S. 104-109). Stuttgart: Schattauer Verlag.
- 46 Knobe, K., Berntorp, E. (2011). Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation and management. *Journal of Comorbidity*, 1, 51-59.
- 47 Raffini, L., Manno, C. (2005). Modern management of haemophilic arthropathy. *British Journal of Haematology*, 136, 777-787.

- 48 Schobess, R., Kurnik, K. (2008). Effects of primary and secondary prophylaxis on the clinical expression of joint damage on children with severe haemophilia A. *Thromb Haemost*, 99, 71-76.
- 49 Olivieri, M., Kurnik, K., et al. (2012). Identification and long-term observation of early damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia*, 18, 369-374.
- 50 Feldman, B.M., Funk, S.M., et al. (2011). Validation of a New Pediatric Joint Scoring System from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: Validity of the Hemophilia Joint Health Score. *Arthritis Care & Research*, 36 (2), 223-230.
- 51 Stemberger, M. (2017). *Standardisierte Beurteilung der Gelenkgesundheit von Menschen mit Hämophilie*. Zürich: Novo Nordisk.
- 52 Astermark, J. (2003). When to start and when to stop primary prophylaxis in patients with severe haemophilia. *Haemophilia*, 9 (1), 32-37.
- 53 Gringeri, A., Lundin, B., et al. (2011). A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9, 700-710.
- 54 Kreuz, W., Escuriola-Ettingshausen, C., et al. (1998). When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A or B start? – The German experience. *Haemophilia*, 4, 413-417.
- 55 Lafeber, J.G., Miossec, P., et al. (2008). Physiopathology of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 14 (4), 3-9.
- 56 Nijdam, A., Foppen, W., et al. (2016). Long-term effects of joint bleeding before starting prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*, 22, 852-858.
- 57 Fischer, K. (2008). Can we consider discontinuing primary prophylaxis in adults with severe haemophilia?. *Haemophilia*, 14 (4), 10.
- 58 Collins, P., Faradji, A., et al. (2010). Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 83-89.
- 59 Kilcoyne, R.F., Nuss, R. (2003). Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. *Haemophilia*, 9 (1), 57-64.
- 60 Waldt, S., Eiber, M., et al. (2017). *Messverfahren und Klassifikationen in der muskuloskelettalen Radiologie*. (S. 181-183). Stuttgart: Thieme Verlag.
- 61 Doria, A.S. (2010). State-of-the-art imaging techniques for the evaluation of haemophilic arthropathy: present and future. *Haemophilia*, 16 (5), 107-14.
- 62 Lobet, S., Hermans, C., et al. (2011). Body structure versus body function in haemophilia: the case of haemophilic ankle arthropathy. *Haemophilia*, 17, 508-515.

- 63 Jenkins, P.V., Collins, P.W., et al. (1994). Analysis of Intron 22 Inversions of the Factor VIII Gene in Severe Hemophilia A: Implications for Genetic Counseling. *Blood*, 84 (7), 2197-2201.
- 64 Van den Berg, H.M., Fischer, K., et al. (2001). Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *British Journal of Haematology*, 112, 561-565.
- 65 Cahill, M.R., Colvin, B.T. (1997). Haemophilia. *Postgrad Med J*, 73, 201-206.
- 66 Oldenburg, J. (2015). Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*, 125 (13), 2038-2044.
- 67 Acharya, S.S. (2008). Hemophilic joint disease – current perspective and potential future strategies. *Transfusion and Apheresis Science*, 38, 49-55.
- 68 Pergantou, H., Platokouki, H., et al. (2010). Assessment of the progression of haemophilic arthropathy in children. *Haemophilia*, 16, 124-129.
- 69 Blanchette, V.S. (2010). Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia*, 16 (5), 1818-188.
- 70 Saulyte Trakymiene, S., Clausen, N., et al. (2013). Progression of haemophilic arthropathy in children: a Lithuanian – Danish comparative study. *Haemophilia*, 19, 212-218.
- 71 Lobet, S., Hermans, C., et al. (2014). Optimal management of haemophilic arthropathy and hematomas. *J Blood Med*, 5, 207-218.
- 72 Valentino, L.A. (2010). Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 8, 1895-1902.
- 73 Löfqvist, T., Nilsson, I.M., et al. (1997). Haemophilia prophylaxis in young patients – a long-term follow up. *J Intern Med*, 241, 395-400.
- 74 Lundin, B., Pettersson, H., et al. (2004). A new magnetic resonance imaging scoring method for assessment of haemophilic arthropathy. *Haemophilia*, 10, 383-389.
- 75 Tufail, S., Shamsi, T., et al. (2010). Hemophilia Treatment in Developing World. In M.T. Sohail, T. Shamsi (Hrsg.), *Orthopedic Management of Patients with Hemophilia in Developing Countries*. (S. 1-14), Karachi: Ferozsons (Pvt.) Ltd. Verlag.
- 76 Pipe, S.W., Valentino, L.A. (2007). Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*, 13 (4), 1-16.
- 77 Astermark, J., Petrini, P., et al. (1999). Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *British Journal of Haematology*, 105, 1109-1113.
- 78 Van den Berg, H.M., Fischer, K. (2005). Prophylaxis, In C. Lee, E. Bernthrop, W. Keith (Hrsg.), *Textbook of Hemophilia* (S. 39-45). Malden: Blackwell Publishing.

- 79 Scharrer, I, Becker, T. (2005). Products used to treat hemophilia: evolution of treatment for hemophilia A and B, In C. Lee, E. Berntrop, W. Keith (Hrsg.), Textbook of Hemophilia (S. 131-135). Malden: Blackwell Publishing.
- 80 Bossard, D., Carrillon, Y., et al. (2008). Management of haemophilic arthropathy. Haemophilia, 14 (4), 11-19.
- 81 Escobar, M. (2005). Products used to treat hemophilia: dosing, In C. Lee, E. Berntrop, W. Keith (Hrsg.), Textbook of Hemophilia (S. 153-157). Malden: Blackwell Publishing.
- 82 Manco-Johnson, M.J., Kilcoyne, R.F. (2005). Magnetic resonance imaging/joint outcome assessment, In C. Lee, E. Berntrop, W. Keith (Hrsg.), Textbook of Hemophilia (S. 182-192). Malden: Blackwell Publishing.
- 83 Roosendaal, G., Jansen, N.W.D., et al. (2008). Haemophilic arthropathy: the importance of the earliest haemarthroses and consequences for treatment. Haemophilia, 14 (6), 4-10.
- 84 Evatt, B.L., Black, C. (2005). Comprehensive care and delivery of care: the global perspective, In C. Lee, E. Berntrop, W. Keith (Hrsg.), Textbook of Hemophilia (S. 371-377). Malden: Blackwell Publishing.
- 85 Pasta, G., Forsyth, A., et al. (2008). Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. Haemophilia, 14 (3), 170-176.
- 86 Nilsson, I.M., Berntrop, E., et al. (1992). Twenty-five years`experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. J Intern Med, 232, 25-32.
- 87 Madhok, R., York, J., Sturrock, R.D. (1991). Haemophilic arthritis. Annals of the Rheumatic Diseases, 50, 588-591.
- 88 Oldenburg, J., Madlener, K., et al. (2010). Angeborener Faktorenmangel, In B. Pötzsch, K. Madlener (Hrsg.), Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie (S.335-345). Berlin: Springer Verlag.
- 89 Erlemann, R., Wörtler, K. (1999). Bildgebende Diagnostik der hämophilen Osteoarthropathie, Orthopäde, 28, 329-340.
- 90 Soucie, J.M., Cianfrini, C., et al. (2004). Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. Blood, 103, 2467-73.
- 91 Kessler, C. (2004). Hemorrhagic Disorders: Coagulation Factor Deficiencies, In L. Goldman, D. Ausiello (Hrsg.), Textbook of Medicine (S. 1069-1078). Philadelphia: Saunders Verlag.
- 92 Pötzsch, B., Madlener, K. (2010). Globaltests und Einzelfaktoren, In B. Pötzsch, K. Madlener (Hrsg.), Hämostaseologie. Grundlagen, Diagnostik, Therapie (S. 861-866). Berlin: Springer Verlag.
- 93 Collins, P.W., Fischer, K., et al. (2011). Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic of haemophilia. Haemophilia, 17, 2-10.

8. Anhang

8.1. Abkürzungen

A

Abb.	= Abbildung
AIDS	= Acquired Immune Deficiency Syndrom
APTT	= aktivierte partielle Thromboplastinzeit

B

BE/ml	= Bethesda-Einheiten pro Milliliter
-------	-------------------------------------

C

Ca ²⁺	= Calcium
Cox-2	= Cyclooxygenase-2

D

DNA	= Desoxyribonukleinsäure
-----	--------------------------

E

EAHAD	= European Association for Haemophilia and Allied Disorders
-------	---

F

F	= Faktor
---	----------

G

GP	= Glykoproteinkomplex
----	-----------------------

H

h	= Stunde
HA	= Hämophilie A
HAMSTeRS	= Haemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site
HB	= Hämophilie B
HIV	= Human Immunodeficiency Virus
HJHS	= Haemophilia Joint Health Score

I

IE	= Internationale Einheiten
INR	= International Normalized Ratio
ISTH	= International Society on Thrombosis and Haemostasis
i.v.	= intravenös
ITT	= Immun-Toleranz-Therapie
IU	= International Units

K

kg/KG	= Kilogramm pro Körpergewicht
KM	= Kontrastmittel

M

MG	= Molekulargewicht
MRT	= Magnet-Resonanz-Tomographie

P	
pd	= plasma-derived
PL	= Phospholipide
Q	
Quick	= Thromboplastinzeit
R	
r	= rekombinant
RA	= Restaktivität
RNA	= Ribonukleinsäure
r-Zeit	= Reaktionszeit
S	
SSC	= Scientific and Standardization Committee
T	
Tab.	= Tabelle
TEG	= Thrombelastogramm
TF	= tissue factor
TFPI	= Tissue-factor-pathway-Inhibitor
U	
u-PA	= Urokinase-Plasminogenaktivator
V	
VWF	= Von-Willebrand-Faktor
VWS	= Von-Willebrand-Syndrom
W	
WFH	= World Federation of Hemophilia

8.2. Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Zellbasiertes Gerinnungsmodell modifiziert nach Hoffmann.....	05
Abbildung 2: Faktor VIII Gen modifiziert nach Heimburger und Kaufman.....	08
Abbildung 3: Vererbungsmodus bei Hämophilie modifiziert nach Depka und Kurnik.....	12
Abbildung 4: Bild einer Kniegelenksblutung, schwere Hämophilie	15
Abbildung 5: Circulus vitiosus modifiziert nach Oldenburg u. Brackmann und Kurnik	22
Abbildung 6: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score 0 (Spin.cor.)	31
Abbildung 7: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score 0 (Spin.sag.)	31
Abbildung 8: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score I (Spin.cor.).....	31
Abbildung 9: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score I (Spin.sag.).....	31
Abbildung 10: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score II (Spin.cor.) (KM: GD.DTPA).....	32
Abbildung 11: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score II (Spin.sag.).....	32
Abbildung 12: MRT-Aufnahme: Sprunggelenke rechts und links Score III (Spin.cor.) (KM: GD.DTPA).....	32
Abbildung 13: MRT-Aufnahme: Sprunggelenk rechts Score III (Spin.sag.).....	32
Abbildung 14: Patientenverteilung (n=198).....	34
Abbildung 15: Patientenverteilung in Hämophilie A und B.....	35
Abbildung 16: Alter bei 1. Substitution	37
Abbildung 17: 1. Substitutionsgrund.....	37
Abbildung 18: Gelenkblutungen pro Jahr im Vergleich.....	38
Abbildung 19: 1. Gelenkblutung.....	39
Abbildung 20: Gelenkscore Gruppe I.....	41
Abbildung 21: Gelenkscore Gruppe II.....	42
Abbildung 22: Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung der Ellbogengelenke.....	43
Abbildung 23: Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung der Kniegelenke.....	44
Abbildung 24: Vergleich orthopädisch-klinische Untersuchung der Sprunggelenke.....	45
Abbildung 25: 1. MRT.....	46
Abbildung 26: Vergleich 1. und 2. MRT Gruppe I.....	47
Abbildung 27: Vergleich 1. und letztes MRT Gruppe I.....	48
Abbildung 28: Vergleich 1. und 2. MRT Gruppe II.....	49
Abbildung 29: Vergleich 1. und letztes MRT Gruppe II.....	49
Abbildung 30: 1. MRT Gruppe I Sprunggelenk rechts.....	50
Abbildung 31: 2. MRT Gruppe I Sprunggelenk rechts	51
Abbildung 32: Letztes MRT Gruppe I Sprunggelenk rechts.....	51
Abbildung 33: 1. MRT Gruppe I Sprunggelenk links.....	52
Abbildung 34: 2. MRT Gruppe I Sprunggelenk links.....	53

Abbildung 35: 1. und 2./letztes MRT Gruppe I Kniegelenk links.....	53
Abbildung 36: 1., 2. und letztes MRT Gruppe I Ellbogengelenk rechts.....	54
Abbildung 37: 1. MRT Gruppe II Sprunggelenk rechts.....	55
Abbildung 38: 2. MRT Gruppe II Sprunggelenk rechts.....	56
Abbildung 39: Letztes MRT Gruppe II Sprunggelenk rechts.....	57
Abbildung 40: 1. MRT Gruppe II Sprunggelenk links.....	57
Abbildung 41: 2. MRT Gruppe II Sprunggelenk links.....	58
Abbildung 42: Letztes MRT Gruppe II Sprunggelenk links.....	59
Abbildung 43: 1. und 2./letztes MRT Gruppe II Kniegelenk rechts.....	60
Abbildung 44: 1., 2. und letztes MRT Gruppe II Kniegelenk links.....	61
Abbildung 45: 1., 2. und letztes MRT Gruppe II Ellbogengelenk rechts.....	61
Abbildung 46: 1. und 2./letztes MRT Ellbogengelenk links.....	62
Abbildung 47: Häufigkeit einer Hämophilie-Arthropathie-Entwicklung.....	64
Abbildung 48: Alter bis zur Entwicklung einer Hämophilie-Arthropathie.....	65
Abbildung 49: Gelenkblutungen bis Arthropathie-Entwicklung.....	66
Abbildung 50: Gelenkbezogene Operationen.....	67

8.3. Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Blutgerinnungsfaktoren	03
Tabelle 2: Hämophilie-Klassifizierung nach ISTH	10
Tabelle 3: Klinisch-orthopädischer Bewertungsscore gemäß der HJHS	29
Tabelle 4: MRT nach Nuss modifiziert nach Kurnik.....	30
Tabelle 5: Patientenkollektiv mit 42 Patienten	35
Tabelle 6: Prophylaxebeginn	36
Tabelle 7: Einteilung nach 1. MRT	46

8.4. Evaluationsbogen und Substitutionstagebücher

Evaluationsbogen Seite 1

Evaluationsbogen Gelenke

Patient (Etikette)			
Vorstellung am			
Hämophilie	<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	
Schweregrad	<input type="checkbox"/> Schwer	<input type="checkbox"/> Mittelgradig	<input type="checkbox"/> Leicht

Dauersubstitution	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> unregelmäßig
Anzahl Dauersubstitution/Wo			

EX	Gelenk	Befund rechts	Befund links
Obere Extremität	Schulter	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Bewegungsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Bewegungsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation
	Ellenbogen	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Bewegungsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Bewegungsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation
	Handgelenk	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Bewegungsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Bewegungsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation

Untere Extremität	Hüfte	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Beweglichkeitsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Beweglichkeitsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation
	Knie	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Beweglichkeitsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Beweglichkeitsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation
	Sprungelenke	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Beweglichkeitsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation	<input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Chron. Schmerzen (0,1,2) <input type="checkbox"/> Achsenabweichung <input type="checkbox"/> Fixierte Beugekontraktur <15/>15 <input type="checkbox"/> Gelenkinstabilität, Beweglichkeitsgrad <input type="checkbox"/> Chro. Gelenkschwellung <input type="checkbox"/> Atropie <input type="checkbox"/> Krepitation

KUSG	Rechts <input type="checkbox"/>	Links <input type="checkbox"/>
------	------------------------------------	-----------------------------------

Klinische Untersuchung durchgeführt	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
MRT Untersuchung vorher	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Nein <input type="checkbox"/>
Anzahl durchgeführte MRTs der KUSG				
MRT Score (alt)				
MRT Score (neu)				

9. Danksagung

Frau Prof. Dr. Karin Kurnik möchte ich für die Überlassung des interessanten Themas, die schnelle Beantwortung fachspezifischer Fragen und für die Möglichkeit der Einsichtnahme in Patientenakten und MRT-Aufnahmen, danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Martin Olivieri für die wertvollen Ratschläge und konstruktiven Anregungen, sowie die hervorragende Betreuung während der gesamten Arbeit.

Ich möchte mich ganz herzlich bei den Mitarbeitern des Dr. von Haunerschen Kinderspitals bedanken, besonders Schwester Susan Jenkins, die mir stets mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ein weiterer Dank gilt den Mitarbeitern der orthopädischen Radiologie des Instituts für Klinische Radiologie des Klinikums der Universität München.

Meinen Eltern und meiner Schwester danke ich für die Unterstützung und Ermutigungen während des Studiums.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich bei Stephan für seine Geduld und die permanente Unterstützung bedanken.

Ein großer Dank gilt meinen Freunden und Dr. Matthias Wöhrle, die mich während des Studiums ermutigt und an mich geglaubt haben.

Für die Vermittlung der Doktorandenstelle am Dr. von Haunerschen Kinderspitals danke ich Herrn Dr. Udo Gradenegger und Frau Dr. Susanne Bahr für die gemeinsame Dateneingabe in eine Datenbank.

10. Lebenslauf

11. Eidesstattliche Versicherung

Fuchs, Carina

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

Frühe versus späte Prophylaxe in der Kindheit in Bezug auf den Gelenkstatus hämophiler Jugendlicher

selbständig 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 unter 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, 27.02.2020

Carina Fuchs