

Aus der Klinik für Anästhesiologie
Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie
Klinikum der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. med. Zwißler

**Etablierung einer Pharmakokinetikadaptierten Prophylaxetherapie auf der Basis
von Bayesschen Statistikmodellen in der Behandlung der Hämophilie A gravis**

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

vorgelegt von
Felix Robert Kallenbach
aus Hamm (Westfalen)

2021

Mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Spannagl
Mitberichterstatter: PD Dr. C. Bidlingmaier
PD Dr. Dr. E.L. Strobel
Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Michaela Stemberger
Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.02.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Die Blutgerinnung	1
1.1.1. Überblick	1
1.1.2. Primäre Blutgerinnung	1
1.1.3. Sekundäre Blutgerinnung	2
1.1.4. Regulierung und Hemmung	4
1.1.5. Die Rolle des F VIII	4
1.2. Hämophilie A	5
1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie.....	5
1.2.2. Genetik der Hämophilie.....	5
1.2.3. Pathophysiologie	6
1.2.4. Krankheitsbild	6
1.2.4.1. Wichtige Differenzialdiagnosen wie die Hämophilie B und das vWJ-Syndrom.....	8
1.2.5. Diagnostik.....	8
1.2.6. Therapie	9
1.2.6.1. Allgemeines und Entwicklung	9
1.2.6.2. Prophylaxetherapie.....	11
1.2.6.3. Pharmakokinetik in der Prophylaxetherapie	11
1.2.6.4. Maßgeschneiderte Therapie	15
1.2.6.5. Ausblick	17
1.2.7. Komplikationen und Hemmkörper-Hämophilie.....	18
1.2.8. Prognose	18
1.2.9. Sport und Klettersport für den HP.....	19
1.3. Zielsetzung.....	21
2. Material und Methoden	22
2.1. Studienaufbau	22
2.2. Patientenkohorte und Probandeneinschluss.....	23
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
2.4. Beschreibung des Standardvorgehens und erhobene Parameter	25
2.4.1. Anamnese	26
2.4.2. Blutentnahmen und Labormethoden	27
2.4.3. Körperliche Untersuchung mit HJHS.....	29
2.4.4. Haemo-QoL-A.....	30
2.4.5. Substitutionskalenderauswertung	31

2.4.5.1.	Blutungen	32
2.4.5.2.	Therapieadhärenz	32
2.4.5.3.	Faktorverbrauch	34
2.4.6.	Pharmakokinetik.....	34
2.4.7.	Entwerfen des Therapieplans.....	35
2.5.	Statistische Auswertung	37
2.6.	Datensicherheit	37
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Probandenpool	39
3.2.	Therapieoutcome	41
3.2.1.	HJHS.....	41
3.2.1.1.	Allgemeines und Altersverteilung.....	41
3.2.1.2.	Probandengruppen.....	44
3.2.1.3.	Gelenkgruppen	46
3.2.1.4.	Qualitätengruppen	49
3.2.1.5.	Zusammenfassung.....	52
3.2.2.	Hämo-QoL-A	53
3.2.2.1.	Allgemeines und Altersverteilung.....	53
3.2.2.2.	Probandengruppen.....	55
3.2.2.3.	Qualitätengruppen	57
3.2.2.4.	Korrelationen zu obigen Analysen.....	62
3.2.2.5.	Zusammenfassung.....	62
3.2.3.	Blutungen	63
3.2.3.1.	Allgemeines.....	63
3.2.3.2.	Gelenkblutungen	64
3.2.3.3.	Andere Blutungen	67
3.2.3.4.	Korrelationen zu obigen Analysen.....	69
3.2.3.5.	Zusammenfassung.....	70
3.2.4.	Faktorverbrauch.....	71
3.2.4.1.	Allgemeines.....	71
3.2.4.2.	Probandengruppen.....	72
3.2.4.3.	Korrelationen zu obigen Analysen.....	74
3.2.4.4.	Zusammenfassung.....	77
3.2.5.	Substitutionsadhärenz.....	77
3.2.5.1.	Allgemeines und Altersverteilung.....	77
3.2.5.2.	Probandengruppen.....	79

3.2.5.3.	Korrelation zu obigen Analysen.....	79
3.2.5.4.	Zusammenfassung.....	82
3.3.	Pharmakokinetik und Labormethoden.....	82
3.3.1.	Allgemeines.....	82
3.3.2.	Einstufige versus Chromogene F8-Bestimmung.....	84
3.3.2.1.	Einzelmessungen und deren T1/2-Schätzung.....	84
3.3.2.2.	Unterschied in kumulierter Bestimmung.....	85
3.3.2.3.	T1/2 Einzel-Abweichung zur kumulierten Bestimmung.....	86
3.3.3.	Zusammenfassung.....	87
3.4.	Pharmakokinetik-Einflussfaktoren.....	88
3.4.1.	Alter und Gewicht.....	88
3.4.2.	vWF-Antigen, vWF-Aktivität, vWF-Ristocetin-Kofaktoraktivität.....	90
3.4.3.	Blutgruppe.....	92
3.4.4.	Zusammenfassung.....	93
3.5.	Thrombophilien als beeinflussende Faktoren des Phänotyps.....	93
3.5.1.	Hemoclot (Aktivität)- und Berichrom (Quantität)-Protein C und Protein S-Free (Quantität) und -Aktivität.....	94
3.6.	Klettersport.....	95
4.	Diskussion.....	98
4.1.	Probandenpool und Patientenbetreuung.....	98
4.2.	Therapieoutcome.....	99
4.2.1.	HJHS.....	99
4.2.2.	Hämo-QoL-A.....	102
4.2.3.	Blutungen.....	104
4.2.4.	Faktorverbrauch.....	107
4.2.5.	Substitutionsadhärenz.....	109
4.2.6.	Konklusion.....	111
4.3.	Pharmakokinetik und Labormethoden.....	112
4.4.	Pharmakokinetik-Einflussfaktoren.....	114
4.5.	Thrombophilien als beeinflussende Faktoren des Phänotyps.....	115
4.6.	Klettersport.....	117
4.7.	Ausblick.....	119
5.	Zusammenfassung.....	121
6.	Literaturverzeichnis.....	123
7.	Anhang.....	131
7.1.	Eigene Veröffentlichungen.....	131
7.2.	Patienteninformation und Einwilligungserklärung.....	131

7.3.	HJHS und Hämo-QoL-A	137
7.4.	Abbildungsverzeichnis	145
7.5.	Tabellenverzeichnis	147
7.6.	Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme	151
8.	Danksagung	153

1. Einleitung

1.1. Die Blutgerinnung

1.1.1. Überblick

Eine Leckage im blutführenden System stellt den Organismus vor eine bedeutende Herausforderung. Es muss zwischen pro- und antikoagulatorischen, sowie fibrinolytischen Vorgängen die Waage gehalten werden. Die Hämostase – Gesamtheit aller Prozesse, welche zum Stopp einer Blutung führen – durchläuft dabei klassischerweise zwei Phasen (Abbildung 1):

- Primäre Hämostase (= Blutstillung) – Durch Thrombozyten, primärer, noch vulnerabler Verschluss
- Sekundäre Hämostase (= Blutgerinnung) – Durch Gerinnungsfaktoren im Blutplasma, stabiler Verschluss

Eine überschießende Thrombusbildung wird durch das fibrinolytische System verhindert. Dieses ist bereits in der Wundheilung aktiv, die schon in der sekundären Hämostase beginnt. Ein Um- und Abbau des Thrombus, sowie ein endgültiger Wundverschluss sind somit eingeleitet. [1, 2]

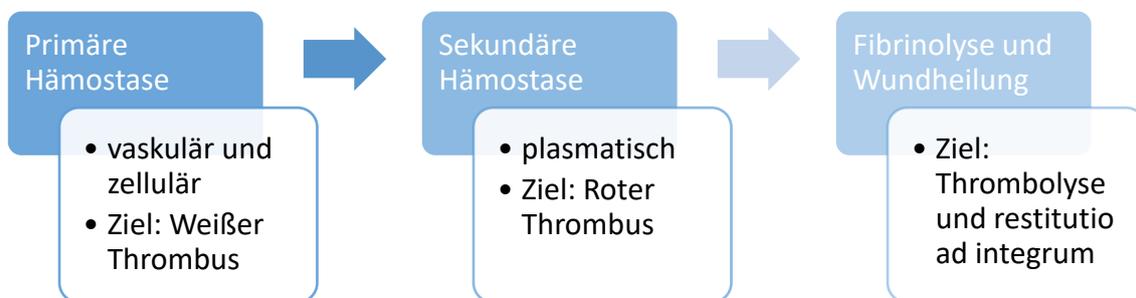


Abbildung 1 Schematischer Ablauf der Hämostase

1.1.2. Primäre Blutgerinnung

Die primäre Blutgerinnung wird durch die Thrombozyten bewerkstelligt. Im Speziellen erfüllen sie zwei Aufgaben: Sie bilden einerseits den weißen Thrombus und andererseits durch die Bereitstellung von negativ geladenen Phospholipiden auf der Zellmembran eine elementare Voraussetzung für die plasmatische Gerinnung. Thrombozyten sind Zellfragmente, die wichtige Stoffe wie Gerinnungsfaktoren (u.a. vWF und F VIII), Mediatoren zur Aktivierung und Vernetzung der Thrombozyten, sowie

vasokonstriktorische Stoffe sezernieren können. Den wichtigsten Trigger stellt die Ruptur des Gefäßendothels mit freiwerdenden Matrixproteinen dar, die sofort vom vWF markiert werden. Hierbei handelt es sich um ein frei im Blut zirkulierendes Adapterprotein, welches zur Thrombozytenadhäsion führt. Die Thrombozytenaggregation folgt, dies führt zusammen mit den ausgeschütteten Mediatoren zu einer primären Blutstillung (Vasokonstriktion und Ausbildung des „Weißen Thrombus“). Dies dauert zwischen einer und drei Minuten. [1-3]

1.1.3. Sekundäre Blutgerinnung

Durch den noch instabil abdichtenden weißen Thrombus werden nun kaskadenartig Gerinnungsfaktoren aktiviert, welche letztlich zur Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin führen. Das dabei entstehende netzartige Fibrin-Aggregat schließt Erythrozyten mit ein, wodurch es rot erscheint („Roter Thrombus“) [1]. Die meisten Gerinnungsfaktoren sind Serinproteasen (II, VII, IX, X, XI und XII) oder Kofaktoren (III, IV, V und VIII). Das Präfix „a“ beschreibt die aktivierte Form. Tabelle 1 gibt Aufschluss über die Syntheseorte und Halbwertszeiten einzelner Gerinnungsfaktoren.

Tabelle 1 Gerinnungsfaktoren - Übersicht [2-4]

Auflistung der Gerinnungsfaktoren mit Namen, Syntheseort, Halbwertszeit (HWZ) und grober Funktion. Man beachte, dass F X, F IX, F VII und F II Vitamin K-abhängig in der Leber carboxyliert werden.

Faktor	Name	Syntheseort	HWZ	Funktion
I	Fibrinogen	Leber	3-4d	Fibrinorstufe
II	Prothrombin	Leber (Vit.K.)	3d	Thrombinorstufe, Serinprotease
III	Tissue Factor	Gewebszellen	kurz	Kofaktor
IV	Ca ²⁺	-	-	Kofaktor
V	Proakzelerin	Leber	15h	Teil der Prothrombinase
VI	nicht existent	-	-	-
VII	Prokervitin	Leber (Vit.K.)	4h	Teil der exogenen Xase, Serinprotease
VIII	Antihämophiliefaktor A	Leber, Milz, Nieren, Plazenta, Muskel	8-12h	Teil der endogenen Xase, Kofaktor
IX	Antihämophiliefaktor B / Christmas-Faktor	Leber (Vit.K.)	12-24h	Teil der endogenen Xase, Serinprotease
X	Stuart-Prower-Faktor	Leber (Vit.K.)	50h	Teil der Prothrombinase, Serinprotease
XI	Plasma-thromboplastin-antecedent (PTA)	Leber	60h	Serinprotease
XII	Hageman-Faktor	Leber	50h	Serinprotease
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor	Leber und Thrombozyten	50h	Bewirkt Vernetzung von Fibrin, Transglutaminase
vWF	F VIII-assoziiertes Antigen	Endothel	24h	Wichtiger Teil der prim.+sek. Hämostase

Es können drei Phasen bei der sekundären Hämostase unterschieden werden [2]:

- Aktivierungsphase: Alle Schritte bis hin zur Bildung von Thrombin (F IIa) durch den Prothrombinase-Komplex (P-Lip - Ca²⁺ - Xa - Va)
- Koagulationsphase: Bildung des Fibrinnetzes mit kovalenter Querverknüpfung durch F XIII (fibrinstabilisierender Faktor)
- Retraktionsphase: Annäherung der Wundränder durch Kontraktion der Thrombozyten.

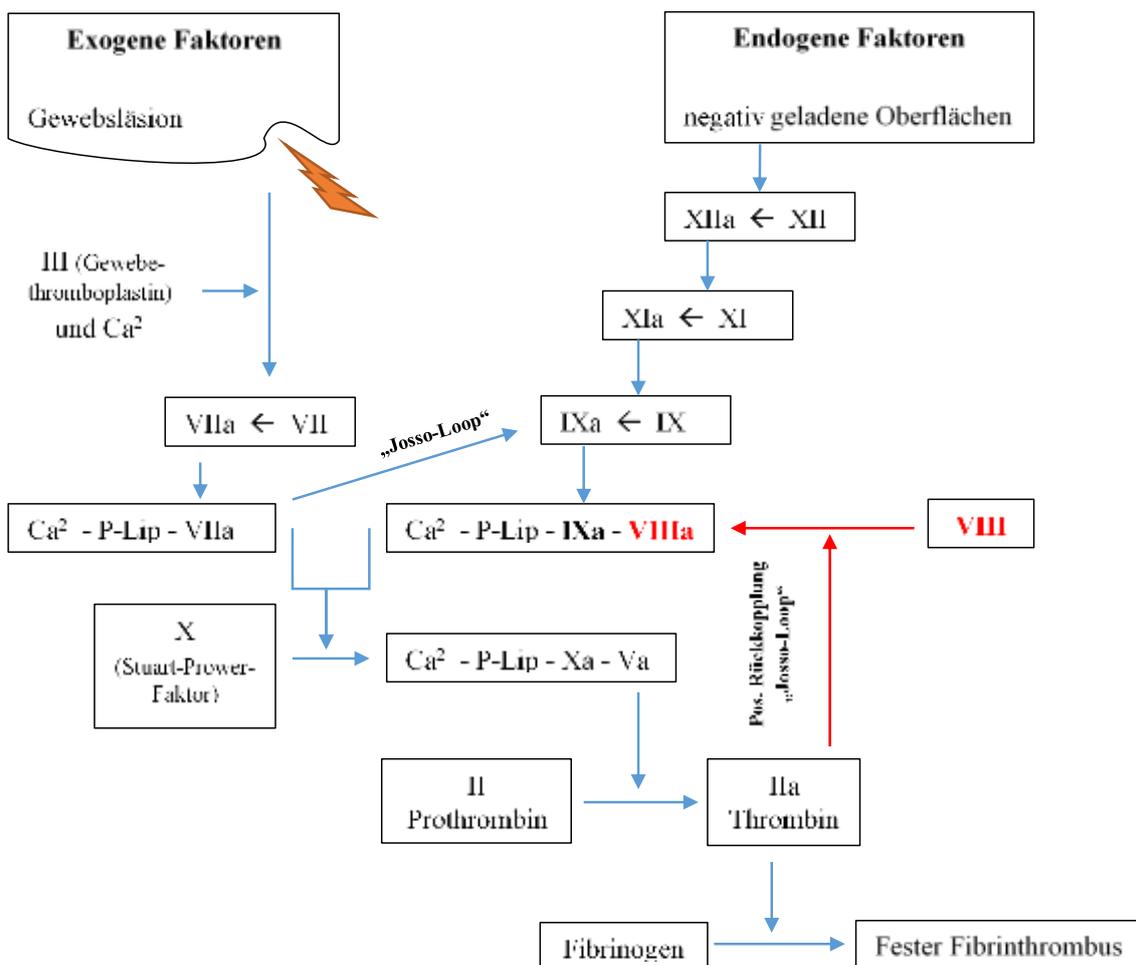


Abbildung 2 Gerinnungskaskade [1, 2, 4]

Der exogene und der endogene Aktivierungsweg laufen bei der Aktivierung des Stuart-Prower-Faktors zusammen. In den meisten Fällen beginnt die Kaskadenartige Aktivierung durch eine Gewebläsion. Die Aufrechterhaltung und Verstärkung hingegen werden durch die positive Rückkopplung (hier rot hervorgehoben) über den endogenen Schenkel ermöglicht. Aus Gründen der Übersicht und der Themenwahl wurde die gleichermaßen wichtige Verstärkung über den Faktor IX nicht mitaufgeführt.

Dies dauert bis zu zehn Minuten. Der Start der Gerinnungskaskade wird durch die exogenen (sich außerhalb der Gefäßwand befindende, extravasale) Faktoren eingeleitet.

Endogene (sich innerhalb der Gefäßwand befindende, intravasale) Faktoren verstärken dabei die Reaktion, vor allem durch die positive Rückkopplung über das Thrombin. Die Gemeinsame Endstrecke beginnt ab der Aktivierung des Stuart- Prower-Faktor (X). Abbildung 2 gibt einen Überblick über deren Aktivierungsweg bis hin zur intrinsischen Xase, dem Ca^{2+} - Phospholipid - VIIIa - IXa - Komplex. Der extrinsische Weg beginnt mit extravasalen Stoffen, allen voran F III (Gewebe-Thromboplastin) [5]. Die Xasen entfalten ihre Wirkung erst bei der Ca^{2+} -vermittelten Kopplung an ein Phospholipid, welches von einem aktivierten Thrombozyten exponiert wird [1]. Die dabei entstandene Menge an Xa sind relativ gering, da mitaktivierte anti-koagulatorische Stoffe die Reaktion hemmen [6]. Nur über die positive Rückkopplung über F IX und F VIII (> 90% der Xa-Bildung) kann eine suffiziente Gerinnung erreicht werden [6]. Nach heutiger Ansicht ist das exogene System somit Initiator, das endogene System hingegen verantwortlich für eine ausreichende Gerinnungsintensität [7]. Das Fehlen einzelner Faktoren kann somit schwere Gerinnungsstörungen zur Folge haben. Thrombin nimmt als gemeinsame Endstrecke eine Schlüsselfunktion in der Blutgerinnung ein.

1.1.4. Regulierung und Hemmung

Um eine überschießende Gerinnung in Form einer Thrombose, oder gar einer generalisierten intravasalen Gerinnung mit Verbrauchskoagulopathie vorzubeugen, hat der Organismus ein ausgewogenes antagonistisches System entwickelt. Der scheinbar entscheidende Faktor hierbei ist das Antithrombin [1]. Es hemmt durch Komplexbildung Thrombin und F IX-XII. Außerdem wichtig ist der Endothelrezeptor Thrombomodulin, welcher Thrombin inaktiviert und Protein C und S welche die Faktoren Va und VIIIa spalten. Diese Systeme greifen vor der Fibrinbildung ein. Plasmin hingegen dient zum Abbau überschüssigen Fibrins [2, 5].

1.1.5. Die Rolle des F VIII

F VIIIa katalysiert innerhalb der endogenen Xase die effektive Bildung von F Xa. Es liegt im Blut als Heterodimer an vWF nicht-kovalent gebunden vor. Die Assoziation von FVIII mit vWF führt zu einer deutlich verlängerten Halbwertszeit und schützt vor frühzeitigem Abbau [3]. Die Plasmakonzentration von F VIII (~200 ng/ml), sowie die Halbwertszeit (8-12 h) werden in der Literatur unterschiedlich angegeben und können interindividuell sehr schwanken [3], wobei die HWZ in Abwesenheit von vWF auf ~2 h reduziert ist [8].

Aus der Thrombin-vermittelten Aktivierung resultiert eine zum vWF reduzierte und zur Phospholipidoberfläche gesteigerte Affinität [9]. Die F VIIIa-vermittelte Zunahme der katalytischen Effizienz von F IXa beläuft sich auf das 100.000-fache [10]. Der so entstehende F IXa wird im endogenen-Xase-Komplex und damit der Thrombozytenoberfläche integriert. Somit bleibt er geschützt vor TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) und Antithrombin. Die exogene-Xase hat diesen Schutz nicht und bleibt daher deutlich weniger effektiv [3, 7, 11]. Eine Inaktivierung geschieht durch spontane Dissoziation, sowie durch Proteolyse durch aPC.

Ohne dieses Schlüsselenzym ist somit keine adäquate Steigerung der Blutgerinnung möglich. Ein Fehlen kann vom Körper nicht durch andere Wege kompensiert werden.

1.2. Hämophilie A

1.2.1. Epidemiologie und Ätiologie

Von den verschiedenen bekannten Arten der Hämophilie ist die Hämophilie A mit einer Prävalenz von 1:10.000 Männern die häufigste und macht 85% der Hämophiliearten aus. Die Inzidenz liegt bei 1:5.000 männlicher Lebendgeburten und ist damit hinter der häufigsten Blutungsstörung dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom mit einer Inzidenz von 1:1.000 einzuordnen [12].

1.2.2. Genetik der Hämophilie

Das F VIII-Gen (F8) befindet sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq28). Es umfasst mehr als 186 kbp und besteht aus 26 Exons [3]. Es wird somit X-chromosomal rezessiv vererbt, wobei ca. 30% der Erkrankungen aus Neumutationen hervorgehen [12]. Von den über 600 bekannten Mutationen – die meisten davon Punktmutationen – ist die große Intron-22-Inversion und Translokation bei der Hämophilie A gravis die mit Abstand häufigste [13]. Abbildung 3 illustriert das Vererbungsmuster einer von Hämophilie B betroffenen Familie (identisch zur Hämophilie A), hier am Beispiel der britischen Königsfamilie.

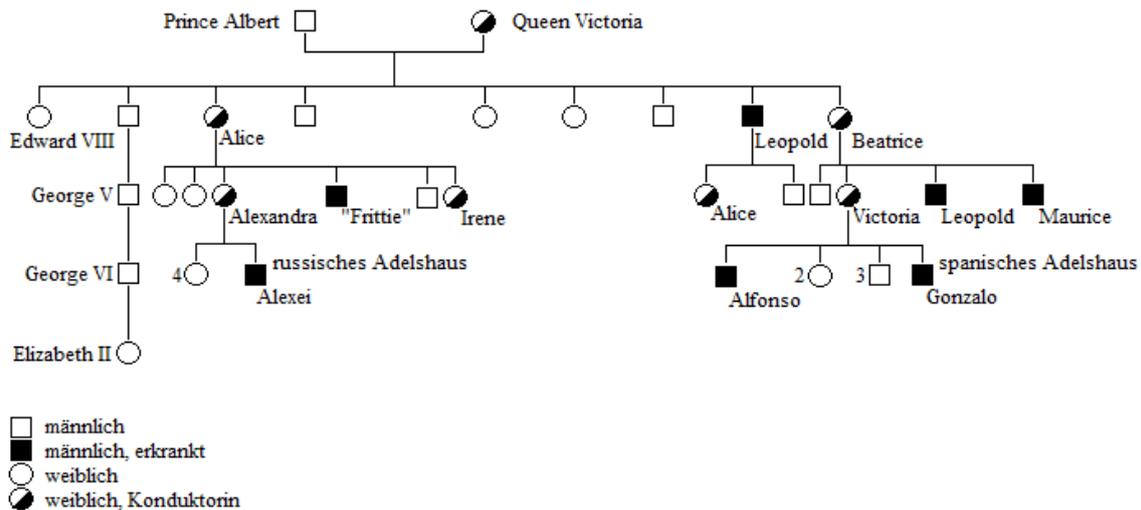


Abbildung 3 Stammbaum einer von Hämophilie B betroffenen Familie [14]

Das Beispiel der britischen Königsfamilie um Queen Victoria (von 1837 bis 1901 Königin des Vereinigten Königreichs Großbritannien und Irland) macht deutlich, dass betroffene Männer immer erkranken und deren Söhne nie betroffen, deren Töchter hingegen immer Konduktorinnen sind. Betroffene Frauen sind Konduktorinnen, deren Söhne zu 50% erkranken und Töchter zu 50% Konduktorinnen sind. Nachfahren von Irene und Alice waren ebenfalls betroffen, wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit aber nicht dargestellt.

1.2.3. Pathophysiologie

Pathophysiologisch können zwei Typen der schweren Hämophilie A unterschieden werden [15]:

- Hämophilie A⁻, hier fehlt durch eine Mutation der F VIII (90% der Fälle) und
- Hämophilie A⁺, hier ist der Faktor durch eine Mutation inaktiv (10% der Fälle)

In beiden Fällen kommt es durch das Fehlen der positiven Rückkopplung zu einer zu schwachen Aktivierung des endogenen Systems.

1.2.4. Krankheitsbild

Die Einteilung in Hämophilie in leicht, mittel und schwer erfolgt anhand der im Blut bestimmten Restaktivitäten des F VIII (siehe Tabelle 2).

Bei leichten Formen der Hämophilie A ergeben meist erst nach Operationen Probleme. Schwere Formen führen schon bei der Geburt zu Nabelschnurblutungen. Insgesamt sind großflächige Blutungen typisch, Petechien sind nicht zu beobachten, sind sie doch meist ein Zeichen von gestörter Thrombozytenfunktion.

Tabelle 2 Einteilung der Hämophilie A [15]

Bei dieser Auflistung von Schweregraden mit entsprechender Restaktivität und dabei auftretenden Symptomen wird deutlich, dass meist erst ab einer Aktivität <15% Symptome auftreten. Beträgt diese sogar <1% wird auch von einem nicht mehr nachweisbaren Level gesprochen, per Definition liegt eine Hämophilie A gravis vor.

Bezeichnung	F VIII in %	Klinik
Normal	> 75	
Subhämophilie	16 - 50	Meist symptomfrei
Leichte Hämophilie	6 – 15	Hämatome nach deutlichem Trauma, Nachblutungen nach OPs
Mittelschw. Hämophilie	1 – 5	Hämatome bereits nach leichtem Trauma
Schwere Hämophilie	< 1	Spontane Blutungen, immer Hämarthrosen

Die häufigsten Komplikationen bei Hämophilie A gravis sind Gelenksblutungen. Hiervon sind besonders häufig die Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke betroffen [16]. Gerade deshalb beleuchtet die vorliegende Studie diese Gelenke genauer. Es werden durchaus bis über 30 solcher Ereignisse pro Jahr beobachtet [12]. Diese repetitiven inneren Blutungen führen zu Entzündungsreaktionen (Synovialitis) die eine Destruktion des Gelenks bewirken und die Entstehung weiterer Gelenksblutungen begünstigen (ein sogenanntes „target-joint“ bildet sich aus) [17]. Schmerzen, Schonhaltung und Muskeldysbalancen entstehen und im Alltag behindernde Bewegungseinschränkungen und Arbeitsunfähigkeit sind die Folge [17]. Diese schwerwiegenden als Hämophilieosteoarthropathie bezeichneten Folgen sind heute auf Grund von Prophylaxe-Therapiekonzepten seltener geworden, bzw. schwächer ausgeprägt, grundsätzlich erleidet aber jeder Hämophilie A gravis Patient im Laufe seines Lebens Gelenksblutungen. Meist werden sie durch ein mildes Unbehaglichkeitsgefühl oder eine leichte Gelenkbeweglichkeitseinschränkung klinisch apparent. Es folgen die Gelenksschwellung, sowie die typischen Entzündungszeichen [13]. Ein weiterer wichtiger Ort für Blutungen ist die Muskulatur (10-25 %) [18]. Des Weiteren sind der Gastrointestinal- und Urogenital-Trakt, sowie neurale/zerebrale Blutungen zu nennen (meist Neugeborene und älteren Patienten) [19].

Konduktorinnen haben meist eine Restaktivität von ca. 50% (interindividuell sehr unterschiedlich). Folgeschwere Probleme sind möglich und treten in Form von verstärkten Regelblutungen, oder nach Operationen und Entbindungen auf [3].

1.2.4.1. Wichtige Differenzialdiagnosen wie die Hämophilie B und das vWJ-Syndrom

Differenzialdiagnostisch muss vor allem die Hämophilie B erwähnt werden. Diese betrifft den Gerinnungsfaktor IX und hat somit vergleichbare Folgen auf die plasmatische Blutgerinnung (vgl. 1.1.3). Sie tritt seltener auf (1:30.000 männliche Neugeborene) und verläuft klinisch nahezu identisch. Eine Unterscheidung wird heutzutage mittels Aktivitätsbestimmung der Einzelfaktoren erzielt [3]. Die zweite wichtige Differentialdiagnose ist das von-Willebrand-Jürgens-Syndrom. Hierbei tritt ein hämophilietypischer/plasmatischer und petechialer/thrombozytärer Blutungstyp auf. Dies ist je nach Erkrankungstyp durch eine quantitative oder qualitative Abweichung vom vWF zu erklären, welcher bei der primären wie auch sekundären Hämostase eine entscheidende Rolle spielt. Besonders der Typ 2N weist Ähnlichkeiten auf. Hierbei führt eine defekte Bindungsstelle für F VIII zu einer verringerten HWZ (vgl. 1.1.5) und konsekutiv verringerten Aktivität. Außerdem ist an einen hereditären Mangel anderer Faktoren zu denken, wenngleich dieser nur sehr selten vorkommt [15].

1.2.5. Diagnostik

Die Diagnose der Hämophilie durchläuft klassischer Weise folgende Schritte: Familienanamnese, Erfassen des Blutungstyps, Laboruntersuchung (Normale Blutungszeit, aPTT verlängert, Quick/INR normal, F VIII- und F IX-Restaktivität zur Differenzierung zwischen Hämophilie A und B und Schweregradeinteilung, ggf. genetische Untersuchung) [13].

Zur Einzelfaktorbestimmung wird das Zitratplasma üblicherweise über zwei Labormethoden untersucht. Beide gemeinsam, die einstufige und chromogene Methode (Ablauf der Tests unter 2.4.2) werden bei der initialen Diagnostik empfohlen [20], da jede einzeln gewisse Schwächen aufweist. Bei der Chromogenen Bestimmung werden Aktivitäten $<1,5$ IU/dl schlechter detektiert, eine Schweregradeinteilung ist also problematisch [21]. Die einstufige Methode weist dabei Schwächen bei neueren rekombinanten Faktorpräparaten auf, bei denen die B-Domäne gelöscht wurden (BDD-rVIII) auf. Die Aktivität wird hier unterschätzt, chromogenen Bestimmungen scheinen in diesem Punkt weniger Störanfällig [22]. Unterschiede in den bestimmten Aktivitäten sind dabei üblich.

1.2.6. Therapie

1.2.6.1. Allgemeines und Entwicklung

Die Therapie des Hämophiliepatienten (=HP) sollte in den Händen von speziellem Fachpersonal in Hämophilie-Zentren liegen. Das genaue Ausmaß der Therapie richtet sich nach der Schwereinteilung der Erkrankung und reicht von Substitutionen in Ausnahmefällen oder Desmopressin-Gabe (Vasopressin/ADH-Analogen - Freisetzung von vWF und F VIII aus den Endothelzellen [23]) bis hin zu täglichen Injektionen. Die Physiotherapie ist dabei ein wichtiger Bestandteil. Ein F VIII-Wert von >30% wird bei kleinen Operationen (z.B. Zahnextraktionen) oder schwachen Blutungen, ein Wert >50% bei größeren Operationen als ausreichend erachtet. Tabelle 3 listet Therapieempfehlungen bezogen auf verschiedenen Blutungsarten auf.

Tabelle 3 Therapieübersicht [13]

Hier sind Blutungstypen der empfohlenen Substitutionsmenge gegenübergestellt. Zum Vergleich: Die übliche Prophylaxe-Dosis beträgt 25-30 IU/kg [24, 25].

Type of hemorrhage	FVIII dose (U/kg)
Mild/moderate hemarthroses or hematomas	20-30
Severe hemarthroses or hematomas	30-50
External bleeding with anemia	
Moderate post-traumatic bleeding	
Cranial trauma	50-100
Cerebral hemorrhage	
Surgery prophylaxis	50-100 (maintain FVIII levels above 50% for 7-15 days after surgery)
Primary prophylaxis	25-30 (three times per week)
Immune tolerance induction	From 25 every other day up to 50-200 daily

In den 1970er Jahren eröffneten sich durch die industrielle Entwicklung neue Möglichkeiten in der Therapie der Hämophilie A gravis. Die aus Blut(Plasma)spenden erstellten F VIII-Konzentrate wurden entwickelt, was eine landesweite Verfügbarkeit solcher Präparate ermöglichte [26]. Dass Bluter nun die Möglichkeit erhielten, sich selbst zuhause zu substituieren und somit Blutungen effizient und schnell entgegenwirken zu können erhöhte die Therapiequalität enorm. In den 1980er Jahren erhielt diese Entwicklung jedoch einen tragischen Dämpfer. Durch infizierte Spender gelangten Hepatitis B und C, sowie HI-Viren in den Plasmapool tausender Spender und somit in die Faktorkonzentrate. Eine Epidemie an Infektionen unter HP war die Folge, welche häufig – besonders bedingt durch das HI-Virus – tödlich endeten [27]. Die Entwicklung von

Methoden zur Virusinaktivierung (z.B. Erhitzen/Pasteurisierung), Virusentfernung (z.B. Ultrafiltration), sowie Screeningmethoden unter Spendern, führte zu sicheren Präparaten. Dies zeigt sich darin, dass HIV in den letzten Jahrzehnten nicht mehr durch Faktorpräparate übertragen wurde [28]. Dennoch sind bis heute Bluter an Hepatitis B oder C erkrankt, oder haben mit einer HIV-Infektion zu kämpfen. Das daraus entstandene Misstrauen gegenüber der Medizin ist bis heute existent und stellt das medizinische Personal in Hämophiliezentren vor eine große Aufgabe. Ein weiterer großer Schritt gelang der Forschung durch die synthetische Herstellung von rekombinantem F VIII in den späten 80er Jahren. Tabelle 4 listet die gebräuchlichen Faktorpräparate, deren Hersteller, Bindungsstoffe und Reinigungsmethoden auf. Neuere Präparate mit verlängerter HWZ sind unter 1.2.6.5 aufgeführt.

Tabelle 4 Faktor VIII-Präparate – Übersicht [13]

Hier sind plasmatische (oben) und rekombinante (unten) Präparate mit Hersteller, Zusatzstoff/Stabilisator und Reinigungsmethoden aufgeführt. Ein Infektionsrisiko besteht theoretisch lediglich bei den plasmatischen Präparaten, praktisch wurden seit Jahren keine Fälle mehr beobachtet.

Plasma-derived FVIII			
Product	Manufacturer	Albumin content	Purification/viral inactivation
Alphanate	Alpha Therapeutics	Yes	HLC/SD/DH
Beriate	CSL Behring	No	IEC, pasteurization
Biostate	CSL Bioplasma	Yes	HGP/GF/SD/DH
Emoclot DI	Kedrion	No	IEC/SD/DH
Fanhdi	Grifols	Yes	HLC/SD/DH
Haemate P	CSL Behring	Yes	MP/pasteurization
Haemoctin SDH	Biotest	No	IEC/SD/DH
Hemofil M	Baxter	Yes	IAC/SD
Immunate	Baxter	Yes	IEC/SD/VH
Koate-DVI	Talecris	Yes	MP/SE/SD/DH
Wilate	Octapharma	No	IEC/SE/SD/DH
Recombinant FVIII			
Product	Manufacturer	FVIII stabilizer	Purification/viral inactivation
Recombinate ^a	Baxter Healthcare	Human albumin	IAC/IEC
Kogenate FS ^b	Bayer Healthcare	Sucrose	IAC/IEC/SD/UF
Helixate FS ^b	CSL Behring	Sucrose	IAC/IEC/SD/UF
Refacto ^c	Pfizer	Sucrose	IAC/IEC/SD
Advate ^d	Baxter Healthcare	Trehalose	IAC/IEC/SD
Xyntha/Refacto AF ^e	Pfizer	Sucrose	IAC/IEC/SD/NF

Abbreviations: rFVIII, recombinant factor VIII; HLC, heparin ligand chromatography; DH, dry heating; IAC, immunoaffinity chromatography; IEC, ion exchange chromatography; HGP, heparin/glycine precipitation; GF, gel filtration; SD, solvent/detergent treatment; HLC, heparin ligand chromatography; MP, multiple precipitation; VH, vapor heat; SE, size exclusion; UF, ultrafiltration; NF, nanofiltration.

^a First-generation full-length.

^b Second-generation full-length.

^c Second-generation B-domain deleted.

^d Third-generation full-length.

^e Third-generation B-domain deleted.

Es lassen sich grundlegend zwei Therapiemethoden in der Substitution unterscheiden:

- On-demand Therapie: Hier wird nach einem Blutungsereignis F VIII substituiert, um die Blutung zu beenden.
- Prophylaxetherapie: Hier werden vom Patienten selbst mehrmals wöchentlich Faktorpräparate intravenös injiziert, um Blutungen vorzubeugen.

Zu einer Heilung kann es zurzeit lediglich durch die Transplantation einer Leber kommen. Die Spenderhepatozyten können nun die Aufgabe der F VIII-Synthese übernehmen.

1.2.6.2. Prophylaxetherapie

Das Ziel aller Prophylaxetherapien in der schweren Hämophilie ist die Überführung des Phänotyps einer schweren zu einer leichten, oder zumindest moderaten Hämophilie durch regelmäßige F VIII-Substitution [29]. Den heutigen Standard stellt die primäre Prophylaxe (in frühen Kindesjahren begonnen) dar [24, 25]. Bereits in den 70er Jahren wurden hierzu in Schweden die ersten Versuche durchgeführt, eine deutliche Reduzierung der Blutungen, sowie eine Verbesserung der Lebensqualität konnte gezeigt werden [30, 31]. Die POTTER Studie aus Italien, zeigt in einer prospektiven Studie nach einem 5-Jahres-follow-up ähnliches für die sekundäre Prophylaxe (im späteren Lebensverlauf begonnen) und legte zusätzlich einen signifikanten Unterschied in der QoL da [32]. Ergebnisse aus der US Joint Outcome Study (JOS) [33], sowie der italienischen ESPRIT-Studie [34] zeigen, dass die sekundäre Prophylaxetherapie deutliche Vorteile bezüglich der Entstehung von Hämophiliearthropathien gegenüber der on-demand Therapie hat. Gemäß diesen Ergebnissen kann und muss eine primäre prophylaktische Therapie evidenzbasiert zur Vorbeugung der Hämophilieosteoarthropathie, von Blutungen und von Einschränkungen in der QoL empfohlen werden. Für die sekundäre Prophylaxe sind die Studienergebnisse noch immer uneins [35], diese Arbeit soll weitere Klarheit verschaffen.

1.2.6.3. Pharmakokinetik in der Prophylaxetherapie

Die Prophylaxetherapie birgt jedoch einige Probleme: Zum einen ist die Therapieadhärenz auf Grund der häufigen i.v. Substitutionen und der Zeitaufwendigen Therapie häufig schlecht. Zum anderen ist die Faktorhalbwertszeit interindividuell stark schwankend. Per Definition liegt das F VIII-Level in gesunden Personen bei 100 IU/dl.

Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Blutungshäufigkeiten und einem Faktorlevel < 1 IU/dl klar zeigen [36]. Ohne zu wissen wann der Patient dieses Level unterschreitet, ist der Arzt darauf angewiesen, auf bereits aufgetretene Blutungen zu reagieren und bei Bedarf die Therapie anzupassen. Ist die individuelle Halbwertszeit des substituierten Faktors jedoch bekannt, kann solchen Ereignissen vorbeugend die Therapie angepasst werden. Dies ist das Grundprinzip der PK-adaptierten Substitutionstherapie. Studien deuteten an, dass die besten Ergebnisse (in Bezug auf die Reduzierung von Blutungen) in der Primär- wie Sekundärprophylaxe durch die PK-adaptierte Therapie erzielt werden können [37]. Außerdem soll dieser Therapieansatz Potential zur Adhärenzverbesserung und Kostenreduzierung zeigen [37, 38]. Bei der Therapie von Kindern unter sechs Jahren ist auf eine kürzere $T_{1/2}$ zu achten, welche mit dem Alter und dem BMI steigt [39].

Die Berechnung der persönlichen PK erfolgt durch die Bestimmung der Faktoraktivitäten (durch einstufige oder chromogene Verfahren) zu mehreren Zeitpunkten und deren Veränderung über die Zeit [40]. Übliche Variablen zur Beschreibung der PK sind [38, 41]:

- Clearance (Cl): Entspricht der Kapazität des Organismus eine bestimmte Menge Plasmavolumen über eine festgelegte Zeit von einem Stoff zu befreien. Die gebräuchlichste Variante ist die Kreatinin-Clearance zur Beschreibung der Nierenfunktion.
- Volume of Distribution (V): Ist definiert als die verabreichte Menge eines Stoffs geteilt durch die Plasmakonzentration nach Verabreichung. Werden zum Beispiel 1500 IU F VIII substituiert und ist das Plasmalevel kurz darauf 0,5 IU/ml, so hat sich der Faktor scheinbar in drei Liter verteilt. Üblicherweise verteilen sich Stoffe im Laufe der Zeit aus dem Intravasalraum hinaus in andere Kompartimente, somit steigt V mit der Zeit an.
- Halbwertszeit ($T_{1/2}$): Ist die Zeit, in der der verabreichte Stoff durch Cl und V auf 50% abgesunken ist.

In Abbildung 4 wurden zwei beispielhafte Verläufe von F VIII-Aktivitäten (A und B) logarithmisch auf die Zeit aufgetragen. An Graph A kann man erkennen, dass der Verlauf (abgesehen von geringen Unregelmäßigkeiten zu Beginn) linear ist, sich der Faktor also in bloß einem Kompartiment verteilt hat (monophasisch). Hier verteilt sich der substituierte F VIII also (fast) ausschließlich im Intravasalraum und wird auch dort eliminiert.

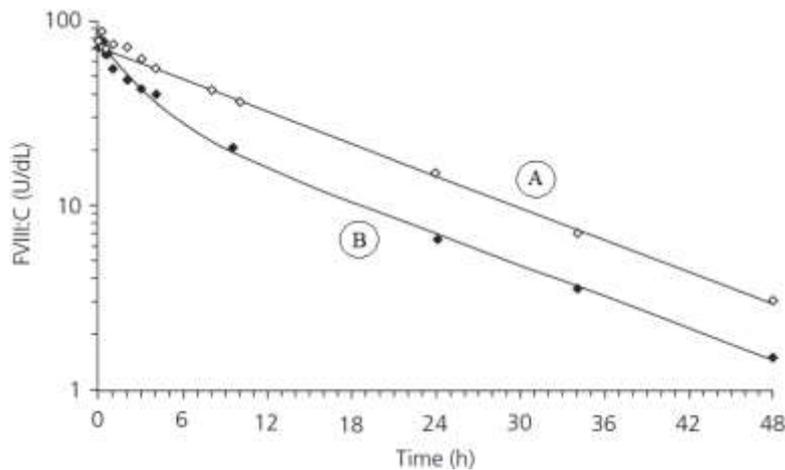


Abbildung 4 F VIII:C-Abbau über die Zeit [42]

Hier sind anhand von zwei Beispielen das Faktor VIII-Level auf die Zeit aufgetragen. Graph A zeigt ein monophasischen Verlauf, hier verteilt sich das Präparat in nur einem Kompartiment. Graph B hingegen verläuft biphasisch, es liegt also eine Präparat-Verteilung in zwei Kompartimenten vor.

Graph B hingegen zeigt zwei voneinander trennbare Verläufe (biphasisch) mit zwei $T_{1/2}$. Der substituierte Faktor scheint sich zu Beginn in ein weiteres peripheres Kompartiment zu verteilen und damit heraus aus dem zentralen Kompartiment aus welchem die Blutproben entnommen werden.

Um über ein solches Verfahren die individuelle $T_{1/2}$ zu bestimmen, wird der Patient in stationärem Aufenthalt auf seinen basalen F VIII-Wert durch überwachtes Abwarten gebracht (sog. Washout). Im Anschluss wird F VIII verabreicht [38, 41] und dann in einem Zeitraum von 32-48h zehn bis elf Blutproben entnommen [43]. Aus verschiedenen Studien ergaben sich hieraus folgende Werte [38, 40-42, 44-46]:

- Cl: 3 (1,5-6) ml/h/kg
- V: 0,04-0,06 l/kg
- $T_{1/2}$: 8-23h

Wie man leicht erkennt handelt es sich hierbei um ein sehr aufwendiges und kostspieliges Verfahren, das bedingt durch den Washout auch eigene Risiken birgt. Ein ähnlicher Ansatz ist dabei die Schätzung der PK, basierend auf einer Bayesschen Statistik. Hierfür wird vorerst ein Patientenpool erzeugt in den mehrere PK-Daten obiger Art eingespeist werden [43]. Diese sind gebunden an Alter und Körpergewicht des jeweiligen Patienten. Der zentrale Ansatz des Populationsmodells ist das Kompartimente-Modell, also die graphische Darstellung der Aktivität auf die Zeit (Beispiel: biphasisch / zwei Kompartimente). Ein zweites Modell beschreibt den Zusammenhang zwischen PK-Daten und Patientendaten wie Alter und Körpergewicht (Beispiel: Cl-Berechnung durch

Miteinbeziehung von Alter und Körpergewicht). Ein drittes statistisches Modell die Varianz der Koeffizienten (Beispiel: Interindividuelle CI-Schwankungen im Patientenpool) [47]. Nun genügen Alter, Gewicht und wenige F VIII-level eines Patienten zur Schätzung der persönlichen PK [47, 48]. Ein Washout ist hier nicht nötig. Entnahmen 4, 24 und 48h nach Substitution erbrachten praktisch dieselbe Genauigkeit wie die herkömmliche Methode mit 10 Entnahmen [45]. Auch zwei (nach 8 und 30h) oder sogar eine (nach 24h) Aktivitätsbestimmung(en) reichte aus um brauchbare, wenn auch weniger genaue Aussagen treffen zu können [47]. Faktorbestimmungen unter vier und über 48 Stunden post-Infusion sollten bei der Verwendung der Bayesschen Methode auf Grund des Distributionsverhaltens bzw. der Nähe zum endogenen Basalwert vermieden werden (Siehe Abbildung 4 - Graph B)[42, 47].

Bei der Bestimmung der PK müssen gewisse beeinflussende Faktoren berücksichtigt werden. Hierzu zählen:

- Alter und Gewicht: Es konnte in Studien gezeigt werden, dass die Gewichtsadaptierte F VIII-CI mit dem Alter abnimmt (von durchschnittlich 5 ml/h/kg mit einem Jahr auf 2,5 ml/h/kg mit 65 Jahren). Daraus folgend steigt die terminale T_{1/2} von durchschnittlich acht auf 15 Stunden [49, 50].
- vWF: Das endogene vWF-Level steigt mit dem Alter an, aufgrund einer verringerten CI. Die im Alter steigende T_{1/2} ist auch hierdurch zu erklären [50, 51].
- Protein C: Ein wichtiger regulatorischer Faktor ist das Protein C. Es spaltet die schwere Kette des F VIII und inaktiviert ihn dadurch [52]. Es konnten höhere F VIII-Level mit einer verringerten Protein C-Aktivität in Verbindung gebracht werden. Ein Einfluss auf die PK des F VIII soll nicht bestehen [53].
- Blutgruppe: Bezüglich Blutgruppe 0 konnte in einer Studie signifikant gezeigt werden, dass F VIII-Plasmalevel wie auch vWF-Level etwa 25% niedriger lagen als bei Menschen anderer Blutgruppe [51]. Hierdurch ließ sich erklären, dass ebenfalls eine kürzere T_{1/2} gefunden wurde. Andere Studien konnten dies nicht bestätigen [44].

Mehrere F VIII-Konzentrat-Studien [54, 55] und pharmakokinetische Populationsanalysen [44, 56] konnten zeigen, dass das Verteilungsmuster des substituierten Präparats innerhalb eines Organismus nahezu konstant bleibt. Somit sind intraindividuelle Schwankungen der PK gering, ganz im Gegensatz zu interindividuellen

Schwankungen. Dies stellt die Grundvoraussetzung für eine auf die persönliche PK maßgeschneiderte Therapie dar [40].

1.2.6.4. Maßgeschneiderte Therapie

In Studien zu rein gewichtsadaptierten Substitutionsregimen (übliche Methode) konnte eine Varianz von 51 bis 110 Stunden bis zum Erreichen eines Faktorlevels von 1 IU/dl nach Substitution von 50 IU/kg gezeigt werden. Bei erneuter Substitution nach 48 Stunden variierte der Talspiegel somit zwischen 2 und 12 IU/dl [46, 57]. Die Hauptaufgabe der Maßgeschneiderten Therapie ist das Abwägen zwischen der angestrebten Höhe des Talspiegels in Bezug auf die individuellen Bedürfnisse und der Kosteneffizienz. Bei angewandter Prophylaxe treten Gelenkblutungen signifikant weniger häufig ab einem Talspiegel von 1-4 IU/dl auf, scheinen jedoch erst ab einem Wert von 15 IU/dl vollständig zu verschwinden [58]. Finanziell ist ein so hoher Wert dauerhaft nicht tragbar [29]. Wie hoch ist der ideale Talspiegel also zu setzen? Dies ist im Sinne einer Maßgeschneiderten Therapie immer vom Einzelfall anhängig. Faktoren wie körperliche Belastung, oder Sport sind gleichermaßen mit einzubeziehen, wie die beobachtete Blutungshäufigkeit, der individuelle Gelenkstatus und der i.v.-Zugangstatus. Regelmäßige Termine wie Sport oder Krankengymnastik sollten nahe von Substitutionen (oder umgekehrt) gelegt werden und somit in die Spitzenwerte der Faktoraktivität fallen [29]. Als Richtwerte sind jedoch allenfalls für „high-impact-Sportarten“ (z.B. Ballsportarten) Faktorwerte von >15 IU/dl und für „low-impact-Sportarten“ (z.B. Schwimmen, Radfahren oder Krankengymnastik) Faktorwerte von >5 IU/dl einzuhalten [59]. Der Talspiegel sollte dabei einen Wert von knapp über 1 IU/dl nicht unterschreiten, um Spontanblutungen zu verhindern. Anhand der PK und der Menge F VIII-Konzentrat kann das Faktorlevel über die Zeit aufgetragen und daran ein Therapieschema (durch Änderung von Dosis und Frequenz) entworfen werden [29] (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6).

Um dies möglichst gleichmäßig gestalten zu können, hat sich das Anpassen eines Schemas mit Substitutionen in festen Zeitabständen bewährt. Alle zwei oder drei Tage 20-40 IU/kg sind dabei je nach T1/2 üblich [29] (siehe Abbildung 5 – Graph A). Valentino et al. (2012) konnten in einem solchen Fall zeigen, dass bei gleichem Outcome der Faktorverbrauch auf bis zu ein Drittel reduziert werden könnte, zielte man einen Talspiegel von 1 IU/dl an [60]. Dabei führt eine Erhöhung der Substitutionsfrequenz zu einer Reduzierung des Faktorverbrauchs, oder (bei gleichem Verbrauch) zu einem

Anstieg der Talspiegel - ein für sehr aktive Patienten denkbares Design (siehe Abbildung 5 - Graph B) [29].

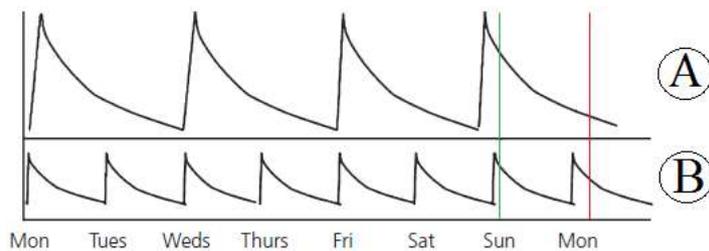


Abbildung 5 Spritzschema - Feste Tagesabstände [61]

Hier sind schematisch Faktor VIII-Level auf die Zeit aufgetragen. Graph A zeigt ein Spritzrhythmus mit Substitutionen alle zwei Tage. Bei sportlicher Aktivität am Sonntag (grüner Balken) liegt nur jede zweite Woche ein ausreichender Schutz vor (das Faktor-Level würde sonst im Bereich des roten Balkens liegen). Graph B zeigt tägliche Substitutionen mit halber Menge. Der Patient wäre täglich gut geschützt.

Zu beachten ist jedoch, dass bei Graph A bloß auf jeden zweiten Sonntag ein Spitzenlevel fällt (grüne Linie). Sollte hier also regelmäßig Sport betrieben werden, so kann ein Zuspritzen alle zwei Wochen (rote Linie) von Nöten sein. Bei Graph B entfällt dies.

Sollte der Patient es bevorzugen, an festen Wochentagen zu spritzen (Gewohnheit), so kann abhängig von der $T_{1/2}$ des Patienten ein zu niedriger Talspiegel entstehen (beispielsweise sonntags bei Substitutionen am Montag, Mittwoch und Freitag). Abbildung 6 – Graph A verdeutlicht dies graphisch und zeigt Kompensationsmöglichkeiten auf.

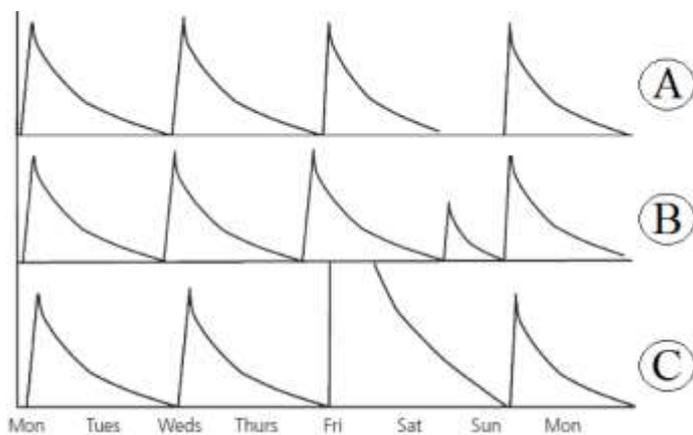


Abbildung 6 Spritzschema - Feste Wochentage [61]

Hier sind schematisch Faktor VIII-Level auf die Zeit aufgetragen. Graph A zeigt ein Spritzrhythmus mit Substitutionen montags, dienstags und freitags. Sonntags fiel die F VIII-Aktivität $<11U/dl$. Dies kann durch Steigerung der Substitution freitags auf das Vierfache (Graph C – nicht praktikabel), oder durch ein Zuspritzen (Graph B) umgangen werden.

Es muss jedoch klar sein, dass jedes noch so gut geplante Spritzschema nur so effizient ist, wie die Therapieadhärenz und Akzeptanz des Patienten. Jede ausgelassene oder zu späte Substitution erhöht die Gefahr einer Blutung immens [36].

Weitere Faktoren, die einer Berücksichtigung bedürfen sind einerseits das Patientenalter und der Schweregrad der Osteoarthropathie. Patienten die sich zu früheren Zeiten on-demand Substituierten, haben häufig ausgeprägtere HP-Arthropathien, welche mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen. Der in diesem Fall ideale Talspiegel ist empirisch für jeden Patienten im Einzelfall zu bestimmen [29].

Studien zum klinischen Outcome einer maßgeschneiderten PK-adaptierten Substitutionstherapie bei Hämophilie A gravis, basierend auf Bayesschen PK-Schätzungen, sind bisher nicht vorhanden. Diese Arbeit soll genau diese Lücke schließen und damit den nächsten Schritt in der Weiterentwicklung der Prophylaxetherapie begehen.

1.2.6.5. Ausblick

Bei der Weiterentwicklung der Hämophilietherapie gibt es verschiedene Ansätze. Einerseits werden immer mehr länger wirksame Faktorpräparate entworfen, die durch eine verlängerte T1/2 nötige Substitutionen seltener machen. Tabelle 5 listet HWZ-verlängerte F VIII-Präparate und deren Studienstatus auf.

Tabelle 5 F VIII- Präparate mit verlängerter HWZ und deren Studienstatus (Stand 2014) [62]

Hier sind rekombinante F VIII-Präparate mit verlängerter HWZ mit Modifikation, Hersteller und Studienstatus aufgeführt.

	Name of product	Modification process	Indication	Company	Current status
FVIII	N8-GP (NN7088)	Site-specific pegylation at O-glycan site in BDD-rFVIII	HA	NovoNordisk	Phase III
	BAX-855	Random pegylation via lysine residues in full-length rFVIII	HA	Baxter	Phase III
	peg rFVIII (BAY 94-9027)	Site-specific cysteine-directed pegylation at cystein residue introduced on BDD-rFVIII	HA	Bayer	Phase III
	rFVIIIc	BDD-rFVIII linked with Fc of immunoglobulin	HA	Biogen/dec	Phase III
	CSL 627 rFVIII-SC	Single-chain rFVIII by covalent bond between heavy and light chains	HA	CSL Behring	Phase III

BDD, B-domain deleted; rFXa, activated factor IX; FX, factor X; HA/B, haemophilia A/B; rFVIII, recombinant factor VIII; rFX, recombinant factor IX.

Ein verringerter Faktorverbrauch bei höherer Therapieakzeptanz könnte resultieren. Der sehr große F VIII-vWF-Komplex wird hauptsächlich durch Rezeptorvermittelte

Aufnahme in die Zelle eliminiert [63]. Dadurch wird jedoch deutlich, dass über ein solchen Ansatz die T1/2 maximal auf die des vWF verlängert werden kann [64]. Ein weiterer Punkt ist, dass aus längeren Spritzabständen auch längere Zeitspannen mit niedrigerem F VIII-Level folgen könnten [65]. Durchbruchblutungen könnten die Folge sein, wodurch ein höherer Talspiegel angestrebt werden müsste [29]. Andererseits wird auch an somatischen Gentherapien gearbeitet, die eine Heilung der Hämophilie ermöglichen könnten. Die ersten Studien hierzu zeigen vielversprechende Ergebnisse [12].

1.2.7. Komplikationen und Hemmkörper-Hämophilie

Wie in 1.2.6.1 erläutert ist die Substitutionsverschuldete massenhafte Infektion mit Hep B und C, sowie HIV ein bedeutendes Mahnmal jüngerer Medizingeschichte. Auch an EBV, CMV und HSV ist zu denken, obwohl heutzutage das Risiko bei hochgereinigten und virusinaktivierten Faktorkonzentraten praktisch gegen null läuft. Bei rekombinanten Präparaten ist es sogar ausgeschlossen. Trotzdem sollten zur primären Prophylaxe vor Infektionen alle Hämophilie Patienten einer Hepatitis B-Impfung unterzogen werden [3].

Die Hemmkörper-Hämophilie des HP entsteht durch Alloantikörper gegen das substituierte F VIII-Protein. Bis zu 30 % der Hämophilie A gravis Patienten entwickeln diese Komplikation [66], meist in den ersten Behandlungsmonaten in früher Kindheit. Der Mutationstyp scheint dabei die Auftretswahrscheinlichkeit und den Hemmkörper-Titer zu beeinflussen. Eine Frühzeitig begonnene Prophylaxe, sowie die richtige Wahl des Präparats scheint die Entstehungswahrscheinlichkeit von Hemmkörpern positiv beeinflussen zu können (plasmatische Faktoren scheinen bei zuvor unbehandelten Patienten einen Vorteil zu haben) [67, 68].

1.2.8. Prognose

Die Hämophilie ist zurzeit nicht heilbar. Eine Einschränkung der Lebenserwartung besteht bei adäquater Therapie nicht, wenngleich bestehende Komorbiditäten (HIV, Hepatitiden) hierzu führen können. Interessant ist jedoch zu beobachten, dass sich der klinische Phänotyp trotz identischer Mutation interindividuell zu unterscheiden scheint [69]. Neben Faktoren die sich auf die T1/2 des F VIII-Präparats auswirken (Alter und Gewicht, Blutgruppe, vWF, Protein C (fraglich) – Siehe 1.2.6.3), werden ebenfalls Thrombophilien diskutiert. Studien konnten bei Analysen zum Einfluss von

Thrombophilien auf den Phänotyp der Hämophilie widersprüchliche Ergebnisse liefern [69]. Dennoch scheint es sich beim Vorliegen einer F V-Leiden-Mutation um einen protektiven Faktor zu handeln [69]. Die statistische Aussagekraft muss jedoch noch durch weitere Studien, auch in Bezug auf die Prothrombin-Genvariante verbessert werden. Hieraus ließen sich dann gegebenenfalls prädiktive Aussagen und damit Verbesserungen in der Therapieplanung ableiten.

1.2.9. Sport und Klettersport für den HP

Eine für Jedermann verständliche Annahme ist, dass Sport und damit eine physische Fitness der Schlüssel für einen gesunden Lebensstil sind. Dass dies besonders für HP zutrifft, ist dabei ein eher neuer Ansatz, der das Dogma der Inaktivität zum Selbstschutz ablöste. Eine gute Therapieadhärenz lässt die bestehenden Risiken schrumpfen und bereitet somit den Weg zu einem sportlich aktiven Leben. Neben allgemeinen gesundheitlichen Aspekten kann somit durch eine muskuläre Stabilisierung der Gelenke eine Blutungsreduzierung erreicht werden [70]. Studien konnten ebenfalls einen Benefit auf psychische und psychosoziale Faktoren durch angemessene Aktivität nachweisen [58, 71]. Bei der gebräuchlichen Einteilung von Sportarten in Bezug auf ein Blutungsrisiko in high- und low-impact-Sportarten handelt es sich um eine Expertenmeinung [59].

Nicht nur Deutschland hat sich der Klettersport zum Breitensport entwickelt. Gleichzeitig wurden Material und Techniken verbessert. Die Entwicklung weg von einem Extremsport mit hohem Risikopotential verdeutlichte eine Studie, welche 515000 Kletterhallenbesuche über fünf Jahre analysierte und den indoor-Klettersport als low-risk-Sportart einstuft [72]. Kurme und Seuser (2007) analysierten verschiedene Sportarten auf ihre Blutungsrisiken beim HP, Toprope-Klettern (der Kletterer wird von einem Seil gesichert, welches am Routenende umgelenkt wird) als low-impact-Sportart eingestuft [59]. Sich in einem abgesicherten Setting in eine herausfordernde Situation zu versetzen, diese selbständig zu lösen, somit am Ziel anzulangen und dabei einem Partner die Sicherung anzuvertrauen, all das können motivierende Faktoren sein – nicht nur für eine Person mit Hämophilie [73]. In neurologischen, orthopädischen und psychiatrischen Programmen konnte der Klettersport bereits erfolgreich genutzt werden [74]. In der vorläufer-Studie zu dieser Arbeit konnte bereits gezeigt werden, dass die Klettertherapie sicher war (keine sportbedingten Blutungen oder Unfälle sind aufgetreten) und Verbesserungen in Gelenksschwellungen sowie auch in der Beweglichkeit erreicht werden konnten [75]. Ein Ampelsystem im Rahmen einer maßgeschneiderten

Substitutionstherapie (macht farblich erkenntlich wie gut der Schutz über die Zeit abnimmt) kann dabei die Entscheidung zu eventuellem Zuspritzen erleichtern und stellt ein mögliches Hilfsmittel dar.

1.3. Zielsetzung

Das vorrangige Ziel der vorliegenden Studie war eine auf die individuelle PK (geschätzt nach bayesscher Statistik) maßgeschneiderte Substitutionstherapie bei Hämophilie A gravis im Klinikalltag zu etablieren und analysieren. Dies geschah auf dem Hintergrund, dass aufwändige PK-adaptierte Prophylaxekonzepte bisher gute Ergebnisse und eine Verbesserung zu vorherigen Regimen zeigten. Untersuchungen zum klinischen Outcome bei Schätzungen der PK über bayessche Statistikmethoden gibt es zurzeit keine. Um dies zu erreichen, wurde eine prospektive Kohortenstudie an erwachsenen Hämophilie A gravis Patienten durchgeführt.

Da sie zum Entwerfen eines PK-adaptierten Prophylaxeregimes essenziell sind, sollen folgende teils nicht geklärte Einflussfaktoren ebenfalls untersucht werden:

- Unterschiede in Labormethoden: einstufig versus chromogen
- PK-Einflussfaktoren: vWF-Antigen, Blutgruppen
- Einfluss von Thrombophilien auf den Phänotyp: Faktor V-Leiden, Prothrombin-Genvariante, Protein C&S

Im Rahmen von Vor- und Nachuntersuchung (durchschnittliche Studiendauer 10,5 Monate) sollten Veränderungen in verschiedenen Bereichen erkannt werden:

- Gelenksstatus (Bestimmt durch eine standardisierte Untersuchung)
- Lebensqualität (Bestimmt durch einen standardisierten Fragebogen)
- Blutungshäufigkeit (Bestimmt durch Auswertung der Substitutionskalender)
- Faktorverbrauch (Bestimmt durch Auswertung der Substitutionskalender)
- Therapieadhärenz (Bestimmt durch Auswertung der Substitutionskalender)

Unterschieden wurde dabei zuvor-on-demand- (OD) und zuvor-Prophylaxe-therapierte (P) Probanden.

Als Nebenpunkt sollte eruiert werden, ob die Therapie unter dem Einfluss von Sport (in unserem Fall Klettersport) suffizient bleibt. Hierzu wurde zwischen Teilnehmern am Klettersport (K) und nicht-Teilnehmern (nK) unterschieden.

Langfristig soll diese Studie zur Weiterentwicklung der individuellen Prophylaxetherapie beitragen.

2. Material und Methoden

2.1. Studienaufbau

Bei dieser Arbeit handelte es sich um ein PK- und Klettersport-Projekt des Hämophiliezentrums der LMU München. In dieser Arbeit liegt der Schwerpunkt auf der PK-adaptierten Prophylaxetherapie. Den Probanden wurde freigestellt ob sie neben dem PK-Projekt ebenfalls an dem Sportprojekt teilnehmen wollten. Bei beiden Teilen handelte es sich um klinische prospektive Längsschnittstudien ohne Kontrollgruppe. Der Studienzeitraum variiert zwischen den Probanden, abhängig von Terminfindung und Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

Zur Erstellung eines maßgeschneiderten PK-adaptierten Therapieplans mit Hilfe der individuellen T1/2 wurden zur Vor- wie Nachuntersuchung zwei bis vier Blutproben entnommen und die Restaktivität des F VIII im Plasma bestimmt. Dies geschah über zwei verschiedene Labormethoden – die einstufige, sowie chromogene Bestimmung. Diese Werte wurden dann anonymisiert entweder zur Berechnung der T1/2 per Mail zu Baxter (Wien) verschickt, oder über ein online zur Verfügung stehendes Tool selbst zur Berechnung der T1/2 verwendet. Auch mögliche PK-beeinflussende Faktoren, wie der vWF oder die Blutgruppe, wurden analysiert. Ebenfalls nach einer den Phänotyp möglicher Weise beeinflussenden Thrombophilie wurde gesucht.

Zur Analyse der Therapieplanung wurde untersucht:

- Die T1/2-Bestimmungen der Substituierten F VIII Konzentrate auf der Basis von zwei verschiedenen Labormethoden zur F VIII Aktivitätsbestimmung. Zur Vor- und Nachuntersuchung.
- PK-Einflussfaktoren (vWF, Blutgruppe) und Phänotyp-beeinflussende Faktoren (Thrombophilien)

Um die Etablierung der Pharmakokinetik (PK)-adaptierten Prophylaxe in der Behandlung der schweren Hämophilie A genauer zu untersuchen, sollte der Effekt auf verschiedene für den HP besonders wichtige Bereiche festgestellt werden (Abbildung 7).

Hierzu zählten:

- Die Erfassung des Gelenkstatus mit Hilfe des Hemophilia Joint Health Score 2.1 (HJHS). Zur Vor- und Nachuntersuchung.
- Die Erfassung der Lebensqualität mit Hilfe des Haemophilia-specific Quality of Life Scale (Haemo-QoL-A). Zur Vor- und Nachuntersuchung.

Des Weiteren wurden die Probanden dazu angehalten die üblichen Substitutionskalender mit besonderer Sorgfalt zu führen. Durch die Auswertung der Substitutionskalender am Ende der Studie sollte somit ermittelt werden:

- Die Blutungshäufigkeit, aufgeteilt in Gelenks- und andere Blutungen.
- Der Faktorverbrauch, aufgeteilt in Prophylaxe, Blutung und Trauma/Event (Operationen o.Ä.)
- Die Therapieadhärenz an das durch die Pharmakokinetik vorgegebene Spritzschema.

Als letztes sollte im Rahmen eines Sportprojekts geprüft werden, ob die Therapie unter Sporteinfluss suffizient bleibt und ob Klettersport für den HP eine geeignete Sportart ist.

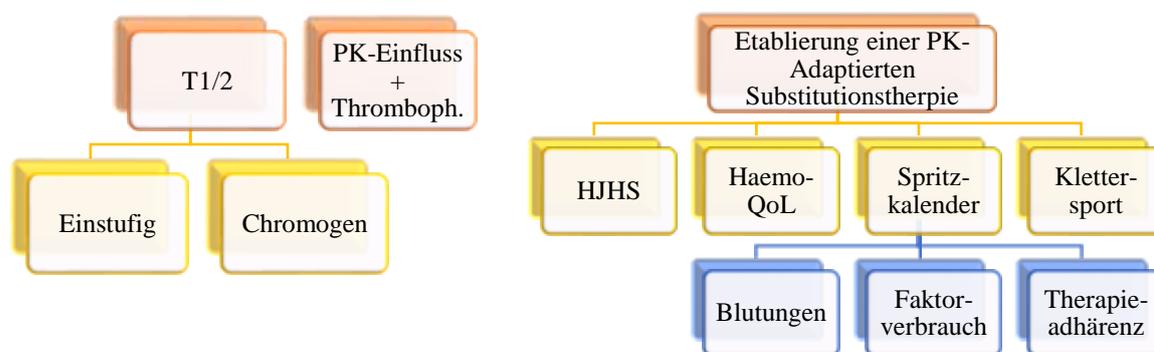


Abbildung 7 Schema Studiendesign

Für eine Analyse des klinischen Outcomes werden HJHS, Haemo-QoL und Substitutionskalender all jener Probanden ausgewertet, die auch nachuntersucht wurden. Nach unterschieden in den Labormethoden (einstufig und chromogen), PK-Einflussfaktoren und Phänotyp-bestimmenden Faktoren (Thrombophilien) wird bei jedem Probanden gesucht.

2.2. Patientenkohorte und Probandeneinschluss

Die Hämostaseologieambulanz der LMU-München ist zugleich das Hämophiliezentrum. Die hier geführten Patienten mit Hämophilie wurden von den Mitarbeitern in einer Excel-Datei aufgelistet. Hierin waren ebenfalls Geburtsdatum und Adresse enthalten. Aus diesem Patientenpool, welcher sich über den Großraum München hinaus erstreckt, wurden die Probanden akquiriert. Dabei achteten wir darauf, dass ein Mindestalter von 18 Jahren gegeben war, es sich um eine schwere Form der Hämophilie A handelte und die Patienten in einem maximalen Abstand von 60 km zu München wohnten. Aus zwei Gründen wurde dieser Abstand gewählt: Zum einen war die Teilnahme an unserer Studie mit mehreren Terminen in München zur Pharmakokinetikmessung verbunden, zum anderen wurde an jeden dieser Patienten auch eine Einladung zu unserem

Sportkletternprojekt versandt, was bei Teilnahme eine noch häufigere Anwesenheit in München vonnöten gemacht hätte. Eine Einschränkung des Einzugsgebiets erschien somit als sinnvoll. Die so gefilterten Patienten erhielten neben den neuen Substitutionskalendern für das nächste Jahr ein Infoblatt mit den wichtigsten Informationen zu unserer Pharmakokinetikstudie, die zu unterzeichnende Einverständniserklärung zur Pharmakokinetikstudie (s. Anhang), sowie eine Einladung zu unserem Sportprojekt auf postalischem Weg. Eine telefonische Rücksprache wurde mit jedem angeschriebenen Patienten versucht zu halten. Es wurde angezielt eine Probandenzahl von 30 Personen zu erreichen. Die Studiendauer wurde mit 2 Jahren angegeben. Solche Probanden, welche bereits im Sportprojekt vom Vorjahr akquiriert waren und in diesem Rahmen eine Pharmakokinetik adaptierte Prophylaxe erhielten, wurden nach telefonischer Rücksprache weitergeführt. Von über 100 angeschriebenen und angerufenen Patienten ergab sich eine Probandenzahl von vorerst 37 HP. Davon 13 zusätzlich im Kletterprojekt. Die jeweiligen Termine zur Vor- und Nachuntersuchung wurden abhängig vom Patienten gewählt. Somit ergaben sich unterschiedliche Studienzeiträume.

In der Kohorte wurden 9 verschiedene Präparate von jeweils 1-9 Probanden verwendet. Bei nur einem Probanden wurde das Präparat zu Studienbeginn gewechselt.

2.3. Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Teilnahme an der Studie berechtigt waren alle Patienten, die an einer schweren Hämophilie A leiden, die bisher vorbeugend oder bedarfsweise Faktor VIII erhalten haben und zum Zeitpunkt des Studienstarts mindestens 18 Jahre alt waren. Außerdem wurde die Unterschrift auf der Einverständniserklärung verlangt.

Nicht an der Studie teilnehmen konnten solche Patienten, die bei der Erstuntersuchung einen Faktor VIII Hemmkörper von über 0,6 BU/ml aufwiesen und solche die unter einer Immuntoleranztherapie (eine Hemmkörpertherapie bei der hochdosiert Faktor VIII substituiert wird) standen. Bereits im Vorfeld wurden die Probanden darauf hingewiesen 3 Tage vor der Untersuchung keinen Sport zu treiben, oder sich übermäßig körperlich zu betätigen. Dies sollte mögliche Störungen bei der T_{1/2}-Bestimmung verhindern. Sollte es im Zeitraum von 2 Wochen vor der Untersuchung zu einer Blutung gekommen sein, baten wir den Patienten darum den Termin zu verschieben, ebenfalls um Fehlerquellen zu minimieren.

Zusätzlich wurde der Proband nach kürzlich zurückliegenden Erkrankungen befragt, die Ergebnisse der Voruntersuchung gesichtet und ein möglicher Studieneinschluss kritisch hinterfragt. Für eine Grunduntersuchung wurde die erste Blutprobe der PK-Messung verwandt. So wurde bei einer Erhöhung der Entzündungswerte (CRP, Leukozyten), oder einer Erhöhung der CK der Studieneinschluss verschoben und eine erneute Untersuchung angesetzt, um mögliche Interaktionen mit der F VIII-Aktivität zu verhindern.

2.4. Beschreibung des Standardvorgehens und erhobene Parameter

Nach der Patientenakquirierung und dem ersten kritischen Testen der Ein- und Ausschlusskriterien wurden mit dem Patienten die Untersuchungstermine vereinbart. Da sich die Terminfindung häufig problematisch gestaltete, mussten wir in Ausnahmen von der geplanten Untersuchungsreihenfolge abweichen. Dies war meist dadurch bedingt, dass eine Bestimmung über vier Termine / zwei Tage nicht in den Arbeitsalltag des Patienten zu integrieren war und eine Studienteilnahme somit nicht in Frage kam. Zur Lösung dieses Problems stellten wir jedem Probanden zwei Modelle vor:

- Gemäß dem Studienprotokoll wurde der Proband für zwei aufeinanderfolgende Tage einbestellt, wobei der erste Tag so gewählt sein musste, dass nach angewandtem Spritzschema auf diesen Tag auch die Substitution gefallen wäre. Für die PK-Messung wurden drei Blutproben genommen, plus einer prä-Infusion Entnahme, aus welcher der Talspiegel und die Grunduntersuchung erfolgte. Für die drei Proben galten die groben Zeitpunkte $\geq 6h$, 24h und 32h post-Infusion. Die erste Entnahme sollte mindestens 4h nach Infusion stattfinden, letzten beiden Entnahmen durften variieren, sofern ein Mindestabstand von 4 h eingehalten wurde.
- Um den Aufwand für den Probanden zu minimieren, wurde ein zweites Konzept angeboten, was sich auf zwei Blutentnahmen an zwei Terminen an einem Tag beschränkte. Hierbei war zu beachten, dass der Untersuchungstag genau der Folgetag einer üblichen Substitution (nach vorherigem Schema) sein musste. Diese Substitution musste minutengenau dokumentiert werden, am besten mit einer Uhr, die zum Untersuchungstag mitgebracht werden konnte. Demnach entfiel hierbei die prä-Infusions-Blutentnahme und die Entnahme $\geq 6h$ post-Infusion. Ein Mindestabstand von 4 h war auch hier einzuhalten.

Bei beiden Methoden musste die letzte Substitution (die noch nicht zur PK-Messung genutzt wurde) genau dokumentiert werden. Jedem Probanden wurde zur ersten Methode geraten und auf eine höhere Genauigkeit verwiesen. Dieses Modell basierte auf der Arbeit von Björkman und Collins (2013) zur PK-Bestimmung in klinischer Routine [47].

Meist am ersten Untersuchungstag wurden die Probanden anamnestiziert, die Blutproben wurden einer Grunduntersuchung unterzogen, es wurde eine körperliche Untersuchung mittels HJHS durchgeführt, das psychische Wohlbefinden mittels Häm-QoL-A erfasst und im Anschluss die Substitutionskalender auf Blutungen, Faktorverbrauch und Therapieadhärenz ausgewertet. Die bestimmten F VIII-Aktivitäten wurden zur Berechnung verwendet und im Anschluss ein PK-adaptiertes Therapiemodell entworfen. Alle Untersuchungen wurden zum Ende der Studie, also zur Nachuntersuchung wiederholt.

Genauer zu diesen Schritten in den folgenden Kapiteln.

2.4.1. Anamnese

Die Anamnese zum Studieneinschluss verlief mit Hilfe eines eigens für die Studie entworfenen Anamnesebogens. Neben der allgemeinen Anamnese (aktuelle-, System-, Sozial-, Medikamenten- und Familienanamnese) wurde auch eine spezielle Hämophilie Anamnese durchgeführt. Hierzu zählten Informationen bezüglich:

- Erstdiagnose (in welchem Alter)
- Bisherige Substitutionstherapie (Schema, Präparat, Dosierung)
- Blutungsanamnese (eingeteilt in Gelenksblutungen, schwere Blutungen und andere Blutungen)
- Arthropathie (welche Gelenke sind seit wann betroffen? OPs?)
- Informationen zu genetischen Untersuchungen (sind genaue Mutationen bekannt?)
- Anamnese zur Serologie (HIV, Hep A/B/C)

Zusätzlich wurden Informationen zu sportlicher Aktivität, sowie beruflicher körperlicher Belastung erhoben und die Blutgruppe wurde erfragt. Zuletzt wurde das favorisierten Prophylaxe-Intervall erhoben (fixe Tagesabstände oder fixe Wochentage), wonach im Weiteren, falls möglich, das PK-Adaptierte Modell erstellt wurde.

2.4.2. Blutentnahmen und Labormethoden

Im Rahmen der ersten Blutentnahme zur PK-Messung gemäß 2.4 wurde eine Grunduntersuchung der Blutprobe vorgenommen. Diese beinhaltete die Bestimmung eines großen Blutbilds, CRP, CK-gesamt, sowie einer Gerinnungsanalyse mittels aPTT, Quick/INR, Fibrinogen, AT III. Auch die Blutgruppe (falls nicht bekannt) wurde bestimmt.

Zur Ermittlung möglicher Faktoren, welche die Halbwertszeit des F VIII beeinflussen könnten (gemäß Kupa et. al. 2015 [53]), wurden vWF-Antigen, -Aktivität und -Ristocetin-Aktivität, sowie Protein C und S bestimmt. Des Weiteren wurde eine Thrombophilie-Diagnostik mittels genetischer Untersuchung auf Faktor V Leiden-Mutationen und Prothombin-Variante durchgeführt. Diese Untersuchungen wurden auf Grund dessen geplant, da der klinische Phänotyp zwischen HP mit gleicher Mutation und gleichen Faktoraktivitäten deutlich variieren kann [69]. Die Thrombophilie zählt als mögliche Ursache, eine Evaluation soll somit möglich sein.

Die bestimmten Blutwerte wurden gemäß 2.3 kritisch bezüglich eines möglichen Studienausschlusses hinterfragt. Des Weiteren wurde (falls noch nicht vorhanden) eine genetische Hämophilie-Diagnostik komplettiert.

Die Citrat-Proben zur Bestimmung der F VIII-Aktivität wurden zentrifugiert, abpipettiert und abgefroren. Somit wurde es möglich, die gesammelten Proben an einem Tag zu untersuchen und mögliche Fehler auf Grund von Kalibrierungsunterschieden zu minimieren. Alle Faktoraktivitäten wurden mittels zwei verschiedener Labormethoden bestimmt, einer einstufigen und einer chromogenen Methode. Diese Daten wurden zur Berechnung der T_{1/2} herangezogen (genauer hierzu unter 2.4.6), wodurch wir für jede Untersuchung zwei Halbwertszeiten erhielten. Hieraus sollten sich Rückschlüsse darüber ziehen lassen, ob eine Labormethode für unserer Fragestellung gegenüber der anderen im Vorteil ist. Tabelle 6 listet die wichtigsten verwendeten Labormethoden auf.

Tabelle 6 Labormethoden [3]

Auflistung der verwendeten Laboruntersuchungen, mit Geräte- und Reagenzbezeichnung, sowie Testprinzip. Die vWF-Untersuchung wurde im Rahmen der einstufigen F VIII-Bestimmung durchgeführt. Proben wurde gesammelt und gemeinsam untersucht, um Kalibrierungsfehler möglichst gering zu halten. Molekularbiologische Untersuchungen des F VIII wurden in Würzburg nach Einverständniserklärung des Patienten durchgeführt.

Untersuchung	Gerätename (Hersteller)	Reagenz (Hersteller)	Testprinzip
F VIII (einstufig)	ACL Top 500 (Instr. Laboratory)	HemosIL - Factor VIII deficient plasma (IL)	Ein verdünntes Patientenplasma wird mit Mangelplasma gemischt. Die Verkürzung der Gerinnungszeit ist proportional zum F VIII-Gehalt (Aktivität in %)
F VIII (chromogen)	ACL Top 500 (IL)	HemosIL - Electrachrome Factor VIII (IL)	F Xa (bei Testbedingungen proportional zu F VIIIa) im Patientenplasma hydrolysiert ein chrom. Substrat. Die chrom. Zunahme ist proportional zum F VIII-Gehalt.
vWF-Antigen	ACL Top 500 (IL)	HemosIL - vWF-Antigen (IL)	Latexverstärkter Immunoassay zur Quantifizierung des vWF-Ag im Plasma
vWF-Aktivität	BCS (Siemens)	INNOVANCE vWF Ac (Siemens)	Immunoassay zur Charakterisierung der vWF-Aktivität im Plasma.
vWF-Risto- Kofaktor- aktivität	BCS (Siemens)	BC vW-Reagenz (Siemens)	vWF der Probe führt durch Ristocetin zur Agglutination der Thrombozyten im Reagenz. Veränderungen werden chromogen erfasst.
Protein C (clotting)	ACL Top 500 (IL)	HemosIL ProClot (IL)	Aktivitätsbestimmung über Aktivierung des PC der Probe und Hinzugeben von PC-freiem Faktorkonzentrat. Verlängerung der aPTT proportional zu PC.
Protein C (chromogen)	BCS (Siemens)	Berichrom Protein C (Siemens)	Quantifizierung mittels chromogener Bestimmung in kinetischem Test.
Protein S (Free)	ACL Top 500 (IL)	HemosIL - Freies Protein S (IL)	Latexverstärkter Immunoassay zur Quantifizierung des freien Protein S im Plasma.
Protein S Aktivität	ACL Top 500 (IL)	Hemosil – ProS (IL)	Nach Aktivierung des Protein S wird die Verlängerung der Gerinnungszeit gemessen. Über eine Kalibrationskurve gelangt man zur Aktivität.
Thrombophi- lie-Genetik	Die genetische Untersuchung auf Thrombophilien wurde in dem Zentrallabor der LMU München durchgeführt		
Hämophilie- Genetik	Die genetische Hämophiliediagnostik wurde im Zentrum für medizinische Genetik in Würzburg durchgeführt		

BCS = Behring Coagulation System, Risto = Ristocetin (nicht mehr gebräuchliches Antibiotikum), PC = Protein C, PS = Protein S, IL = Instrumentation Laboratory

2.4.3. Körperliche Untersuchung mit HJHS

Der „Haemophilia Joint Health Score“ (HJHS) ist ein Hilfsmittel zur körperlichen Untersuchung eines HP, welches sensitiv genug ist um frühe subtile Gelenksschäden zu detektieren [76]. Es ist eine geeignete Methode um Gelenksveränderungen im Verlauf zu erkennen, oder die Effektivität eines Therapieregimes zu erfassen, für beide Therapieformen, on demand und Prophylaxe [76]. Der HJHS wird routinemäßig in der Hämostaseologischen Ambulanz der LMU München verwendet und wurde daher auch hier verwandt. Für die genaue Durchführung standen schriftliche Anleitungen sowie Lehrvideos bereit, welche von allen Untersuchern gesichtet wurden. Ein Goniometer wurde zur Winkelbestimmung verwendet.

Hemophilia Joint Health Score 2.1 – Zusammenfassendes Bewertungsblatt

	Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Schwellung	<input type="checkbox"/> NE					
Dauer (Schwellung)	<input type="checkbox"/> NE					
Muskelatrophie	<input type="checkbox"/> NE					
Reibegeräusch (Crepitatio) bei Bewegung	<input type="checkbox"/> NE					
Beugungsverlust	<input type="checkbox"/> NE					
Streckungsverlust	<input type="checkbox"/> NE					
Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/> NE					
Kraft	<input type="checkbox"/> NE					
Gelenk insgesamt						

Summe der Werte für Gelenk insgesamt **+** NE - nicht evaluierbar

Globale Gangbewertung **+**
(NE in Gang-Elementen enthalten)

HJHS-Gesamtbewertung **=**

Abbildung 8 HJHS, Auszug aus dem zusammenfassenden Bewertungsblatt

Nach dem Ausfüllen der Untersuchungsblätter, wurden die Ergebnisse zur Auswertung auf das Bewertungsblatt übertragen. Eine Einteilung erfolgte in Gelenke und acht weitere Kategorien.

Abbildung 8 zeigt einen Auszug aus dem zusammenfassenden Bewertungsblatt. Es wurden also sechs Gelenke (drei Gelenkpaare) in jeweils acht Kategorien untersucht und die Ergebnisse in Zahlenwerten erfasst. Der beste Einzelscore null wurde bei unauffälligem Befund vergeben. Der höchstmögliche/schlechteste Score im Einzelnen war unterschiedlich: eins für Dauer der Schwellung, zwei für Muskelatrophie, Gelenkschmerzen und Reibegeräusche, drei für Schwellung, Beuge- und Streckverlust, vier für Kraft und Globale Score (GS). Beim GS handelte es sich um eine Bewertung einzelner Bewegungsarten (Gehen, Treppensteigen, Laufen, Hüpfen auf einem Bein), wobei eine Auffälligkeit pro Bewegungsart den Score um eins erhöhte. Die HJHS-Gesamtbewertung wurde dann durch Addition der Einzelwerte ermittelt.

Ausgewertet wurden die Veränderungen über den Studienzeitraum in den Gelenkgruppen,

- Sprunggelenke, Kniegelenke und Ellenbogengelenke

in den einzelnen Kategoriegruppen,

- Schwellungsparameter (summiert aus Schwellung und Schwellungsdauer)
- Kraftparameter (summiert aus Muskelatrophie und Kraft)
- Bewegungsverlust (summiert aus Beuge- und Streckverlust)
- Arthroseparameter (summiert aus Krepitation (Reibegeräusche) und Gelenkschmerz)

sowie in der Gesamtbewertung.

2.4.4. Haemo-QoL-A

Zur psychometrischen Evaluation wurde der standardisierte Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A (Haemophilia-specific health-related quality of life questionnaire for adults) herangezogen. Dieses Instrument ist von Rentz et. al. (2008) [77] speziell für erwachsene HP entworfen worden und stellte ein valides und zuverlässiges Hilfsmittel da. Es wurde bereits erfolgreich in internationalen Studien angewandt (ESCHQoL – a multinational European observational study investigating clinical, health-economic, and quality of life outcomes in haemophilia treatment) [77]. Die Probanden sollten den Fragebogen in Ruhe in der Ambulanz, oder zu Hause auszufüllen. Er bezog sich auf die letzten vier Wochen vor dem jeweiligen Untersuchungstag. Jede Frage war mit null (nie) bis fünf (immer) zu beantworten.

Im Haemo-QoL-A unterteilten sich die insgesamt 41 Fragen in vier Gruppen:

- Gruppe 1: Wie wirkt sich die Hämophilie auf Ihre täglichen Aktivitäten aus?
- Gruppe 2: Wie wirkt sich die Hämophilie auf Ihre Stimmung und Ihre Gefühle aus?
- Gruppe 3: Wie wirkt sich Ihre Hämophilie auf Ihr Arbeits- bzw. Schulleben, Ihr Familien- und Sozialleben aus?
- Gruppe 4: In den folgenden Fragen geht es um Ihre Erfahrungen mit Ihrer Hämophilie-Behandlung.

Zur Auswertung wurden die Fragen unabhängig von den vier Gruppen in sechs andere Gruppen unterteilt:

- Physical Functioning (gebildet aus neun Fragen)
- Role Functioning (gebildet aus elf Fragen)
- Worry (gebildet aus fünf Fragen)
- Censequences of Bleeding (gebildet aus sieben Fragen)
- Emotional Impact (gebildet aus sechs Fragen)
- Treatment Concern (gebildet aus drei Fragen)

In diesen Gruppen wurde jeweils das arithmetische Mittel aus den Antworten gebildet, welches den Gruppenscore bildete (also von null bis fünf). Diese Gruppen addierten sich zum Gesamtscore (also von null bis 30).

Ausgewertet wurden die Veränderungen über den Studienzeitraum in den sechs Gruppen sowie in dem Gesamtscore.

2.4.5. Substitutionskalenderauswertung

Der Substitutionskalender ist ein von vielen HP verwendetes Hilfsmittel, in das jede Substitution mit Chargennummer, Begründung, Uhrzeit und Faktormenge eingetragen werden sollte. Somit ließen sich Blutungen, Faktorverbrauch und Therapieadhärenz aus dieser Dokumentation ablesen. Einige Probanden führten ein solches Buch vor Studieneinschluss nicht. Das Eintragen einer Uhrzeit war eher unüblich. Insgesamt schwankte die Genauigkeit der Buchführung erheblich, weshalb wir jeden Probanden bei Studieneinschluss zu einer genauen Dokumentation ermutigten. Außerdem wurde gebeten sportliche Aktivität, sowie größere körperliche Belastung festzuhalten, um bei Blutungen Rückschlüsse ziehen zu können, Abbildung 9 zeigt einen Auszug aus dem entsprechenden Informationsblatt.

Um ein Prä-/Post-PK-Projekt-Vergleich treffen zu können, wurde die Zeitspanne von einem Jahr vor der Voruntersuchung dem Zeitraum zwischen Vor- und Nachuntersuchung gegenübergestellt. Nur die Therapieadhärenz wurde lediglich im Studienzeitraum analysiert. Es wurden nur solche Kalendermonate ausgewertet, denen auch eine Dokumentation vorlag, hier wurde jede einzelne Substitution erfasst.

November 2013		Therapie					Ort der Blutung					Körpergewicht				
Präparat:												kg				
Einheiten (I.E.)	Chargennummer	Prophylaxe	Blutung	Operation	Wirkstoff	Schmerzmittel	Hand	Arm	Bein	Brust	Andere	Uhrzeit	Bemerkungen			
1. Fr.													Altenheim (E, A)			
2. Sa	2000	Beriate® 1000 20.10.13	X									morgens	5+ 18:00	Sie waren abends Klettern		
3. So																
4. Mo	2000	Beriate® 1000 21.10.13	X									morgens				
5. Di													K 10:00	Sie haben morgens leichte Gartenarbeit verrichtet		
6. Mi	2000	Beriate® 1000 22.10.13	+									morgens				
7. Do																
8. Fr	2000	Beriate® 1000 23.10.13	+									morgens				
9. Sa																
10. So	2000	Beriate® 1000 24.10.13	X									morgens	K 10:00, S 15:00	morgens ausgiebige Hausarbeit, nachmittags Krankengymnastik		
11. Mo																
12. Di	2000	Beriate® 1000 25.10.13	X									morgens				

Abbildung 9 Substitutionskalenderbeispiel - Auszug aus einem Informationsblatt

Dies ist eine Kopie aus dem Substitutionskalender eines Probanden. Substituiert wurde in einem Zweitageschema mit 2000 IU Beriate. Dieses Informationsblatt wurde ausgeteilt, um an eine detaillierte Protokollierung von Substitutionen und körperlicher Aktivität zu erinnern.

2.4.5.1. Blutungen

Eine Blutung wurde als solche erfasst, wenn mindestens eine Substitution unter der Rubrik „Blutung“ eingetragen wurde. Lagen zwischen zwei blutungsbedingten Substitutionen nur ein Tag Substitutionspause und wurde die Blutung am selben Ort angegeben, so wurde es als eine Blutung angesehen. In diesem Fall gingen wir davon aus, dass es sich nicht um eine neue Blutung handelte, sondern lediglich um eine nicht ausreichend therapierte. Eine Einteilung erfolgte in Gelenks- und andere Blutungen und wurden in Blutungen pro Monat angegeben.

2.4.5.2. Therapieadhärenz

Bestehende Verfahren zur Bewertung der Therapieadhärenz im Rahmen einer Substitutionstherapie bei Hämophilie A gravis gingen nicht im ausreichenden Maße auf die Pharmakokinetik ein. Das von Du Treil et. al. (2007) [78] beschriebene Verfahren zählte die substituierten Einheiten pro Woche und stellte diese einem fixen Sollwert gegenüber. Hätte der Patient also auf Grund von sportlicher Aktivität oder bevorstehender körperlicher Belastung eine Substitution vorgezogen, so hätte sich dies negativ auf die Adhärenzberechnung ausgewirkt, obwohl es dem grundsätzlich empfohlenen Verhalten unter individualisierter Prophylaxe entspricht. Der VERITAS-Pro Fragebogen, entwickelt von Duncan et. al. (2010) [79], ermittelt die Therapieadhärenz einerseits durch

eine einfache Skaleneinteilung (0-10) seitens des Patienten und des behandelnden Arztes, andererseits durch eine Substitutionskalenderauswertung. Diese berücksichtigt jedoch nicht die zu spät substituierten Einheiten, oder die Verzerrung durch gegebenenfalls aufgetretene Blutungsepisoden oder Operationen. Die von Ho et. al. (2014) [80] entwickelte Methode macht ebenfalls Abzüge in der Therapieadhärenz beim Sport- oder Belastungsbedingtem zusätzlichen Substituieren und kam somit für uns nicht in Frage. Insgesamt mussten wir eine eigene Methode entwickeln, welche begründet vorgezogene Substitutionen nicht als negativ bewertete, Verzerrungen durch Blutungsepisoden oder chirurgische Eingriffe möglichst geringhielt und die Abstände zwischen zwei Substitutionen auf die pharmakokinetische Grundüberlegung hin bewertet.

Bei der Erfassung der Therapieadhärenz wurden die Substitutionen gezählt. Basis der Analyse war das empfohlene Spritzschema. Dabei achteten wir auf den Abstand zwischen zwei Substitutionen (war dieser zu kurz / korrekt / zu lang (aufgeteilt in 1/2/>2 Tage?)) und die Substitutionsmenge (war diese zu gering / passend / zu hoch?). Jeder Substitution wurde die Einteilung in nur einer Spalte zuteil, demnach hatte der Substitutionszeitpunkt höhere Priorität als die Menge (Bsp.: War eine Substitution zu spät und in zu geringer Menge erfolgt, wurde diese als „zu spät“ erfasst). Bei zu hoher Menge, oder zu geringem Zeitabstand, wurde diese als „zugespritzt“ eingeteilt und einer Begründung zugeordnet (Blutung, Trauma, OP, Sport/körperliche Belastung, Beruf). Zusätzlich wurde ein grober Sollwert aus Studiendauer und PK-adaptiertem Spritzschema berechnet (Bsp.: Studienzeitraum 17,27 Monate bei einer Therapie von 3000 IU / 2 Tage ergibt 263 Substitutionen, siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 Therapieadhärenz – Beispiel

Auflistung der Substitutionen im Studienzeitraum am Beispiel eines Probanden.

Patient	Therapie	Zeitraum (Mon)	Soll	Real											
				ges	mehr / Zugespritzt					gleich	weniger				
					Blutung	Trauma	OP	Sport (o.ä.)	Beruf		iE/Menge	Zeit ↑ 1d	Zeit ↑ 2d	Zeit ↑ >2d	
01-01 HA	3000 / 2d	17,27	263	171	12	16	0	11	5	88	0	33	4	2	

Aus dem so zusammengefassten Spritzverhalten der Probanden wurde berechnet, an wie vielen Tagen im Monat ein adäquater Schutz vorlag. Hierzu nahmen wir die zu spät verabreichten Substitutionen zu Hilfe und errechneten so die ungeschützten Tage im Studienzeitraum. Einen Tag zu spät gespritzt wurde einfach gewertet, zwei Tage zu spät zweifach und größer zwei Tage zu spät dreifach (Am Beispiel aus Tabelle 7: 33 + 4*2 +

$2 \cdot 3 = 47$). Nun wurden die errechneten ungeschützten Tage durch die Studiendauer in Monaten geteilt, wir erhielten die ungeschützten Tage pro Monat. Diese subtrahierten wir von 30, wir erhielten die geschützten Tage pro Monat (Am Beispiel aus Tabelle 7: $(30 - (47/17,27)) = 27,3$). Die Adhärenz konnte somit im Bereich von 0-30 angegeben werden.

2.4.5.3. Faktorverbrauch

Der Faktorverbrauch wurde anhand der eingetragenen substituierten Injektionseinheiten im Substitutionskalender ermittelt. Es erfolgte eine Einteilung in Faktorverbrauch für Prophylaxe, für Blutungen, für Traumata und für Events (hierzu zählten wir Operationen, Arztbesuche, o.Ä.). Zur Bestimmung des Gesamtverbrauchs (in IU pro Monat und kg) wurden dann nur blutungsbedingte Substitutionen, sowie solche prophylaktischer Art herangezogen.

2.4.6. Pharmakokinetik

Nach den Blutentnahmen gemäß 2.4, wurde an Baxter (Wien) die Subject ID (zweistellige Krankenhausnummer und eine Zweistellige Patientenummer), das Körpergewicht (in kg) und das Alter (in Jahren) übermittelt. Zusätzlich die ermittelten FVIII Konzentrationen mit den minutengenauen Zeiten (prä-/post-Infusion). Dies geschah nach dem in Abbildung 10 gezeigten Schema.

Information provided by the center								
Subject ID	Weight (kg)	Age (years)	Total Dose (IU)	Timepoint	Date (dd.mmm.yyyy)	Time 24h clock (hh:mm)	Time elapsed before/after infusion (hh:mm)	FVIII conc. (IU/dl)
01-18	71,0	22	2.000	Infusion	5. Mrz. 2014	10:46	0:00	
Lot Number: <input type="text"/>				Pre-Infusion Sample	5. Mrz. 2014	10:45	0:01	5,0
				Post-Infusion Sample 1	5. Mrz. 2014	16:29	5:43	36,0
				Post-Infusion Sample 2	6. Mrz. 2014	9:17	22:31	14,0
				Post-Infusion Sample 3	6. Mrz. 2014	12:42	25:56	12,0

Abbildung 10 PK-Datenübermittlung - Beispiel

Auflistung von F VIII-Leveln im Rahmen einer Untersuchung zur PK-Schätzung. Hierbei wurden vier Proben entnommen, entsprechend der empfohlenen Zeiträume.

Die individuelle FVIII PK wurde von Statistikern von Baxter in Wien bestimmt. Das online-Tool stand erst zur Nachuntersuchung zur Verfügung. Damit ein einheitlicher Datensatz entstand, wurden auch alle Daten der Voruntersuchung mittels Tools nachberechnet.

Das Tool wurde für das Faktorpräparat Advate von Baxter validiert, welches 10 Probanden erhielten. Andere verwendete Präparate waren: Helixate, Kogenate, Beriate, Fanhdi, Haemoctin, Immunate, Haemate, Refacto AF (genaueres unter **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die von den Herstellern angegebenen Halbwertzeiten (Mittelwerte) schwankten zwischen 12 und 14,8 Stunden [81-89]. Mehrere Studien zeigten, dass sich die mediane T_{1/2} zwischen rekombinanten und plasmatischen Faktorpräparaten schwach [90] bis gar nicht [91] unterscheiden. Ein Vergleich von drei rekombinanten Faktorpräparaten (Kogenate, Recombinate und Refacto) zeigte gering schwankende mediane Halbwertzeiten (15,8/14,7/14 h) und eine gleichwertige Sicherheit und Effektivität bei sehr ähnlichen Therapieregimen [92]. Studien zur Pharmakokinetik neuerer Präparate reihen sich hierin ein. So werden die T_{1/2} eines rekombinanten Sucrose-gebundenen F VIII Präparats voller Länge (rFVIII-FS) [93] und eines rekombinanten zweitgenerations BDD F VIII (r-VIII SQ) [55] ähnlich der eines üblichen rekombinanten F VIII angegeben. Studien zu den Präparaten turoctocog alfa [94] und N8 [95] brachten vergleichbare Ergebnisse hervor. Dieser Studienlage nach hielten wir es für vertretbar, die von Baxter bzw. vom Tool berechneten T_{1/2} als näherungsweise korrekt anzusehen. Bei Präparaten, die mit vWF versetzt sind, war beim Therapieentwurf besondere Vorsicht geboten (Immunate und Haemate - zusammen zwei Probanden). Es sind längere T_{1/2} anzunehmen [53] (siehe auch 1.2.6.3).

2.4.7. Entwerfen des Therapieplans

Es wurde angestrebt den PK-adaptierten Therapieplan binnen vier Wochen nach der Voruntersuchung fertigzustellen. Patienten, die sich lediglich on demand substituierten, wurden angehalten vorerst ein Prophylaxe-Regime nach dem Schema 20-40IU/kg alle 2-3 Tage einzuhalten, welches nach der PK-Schätzung adaptiert wurde. Ein Talspiegel von 3% wurde angestrebt. Solche, die sich bereits prophylaktisch spritzten, sollten auf ihrem Standard Prophylaxe-Regime bleiben, bis die PK-Daten bestimmt wurden.

Nach der T_{1/2}-Berechnung wurde eine Graphik zum individuellen Faktorabbau erstellt. Hierzu wurde die Faktoraktivität logarithmisch auf die Zeit aufgetragen. Anhand des T_{1/2} ließ sich nun der Faktoraktivitätsverlauf darstellen (siehe Abbildung 11). Mit zu Hilfenahme dieses Schaubilds wurde die Therapie folgender Maßen angepasst:

- Patienten mit ≤ 1 klinisch relevanten Blutung pro Jahr und einem Talspiegel $\leq 3\%$: keine Veränderung der Prophylaxe.

- Patienten mit ≤ 1 klinisch relevanten Blutung pro Jahr und einem Talspiegel $> 3\%$: Prophylaxe wird angepasst (erst Frequenz, dann Dosis), auf ein Talspiegel von 3%
- Patienten mit > 1 klinisch relevanten Blutung pro Jahr und einem Talspiegel $\leq 3\%$: Prophylaxe wird angepasst (erst Frequenz, dann Dosis), auf ein Talspiegel von 3%
- Patienten mit > 1 klinisch relevanten Blutung pro Jahr und einem Talspiegel $> 3\%$: Prophylaxe wird angepasst (erst Frequenz, dann Dosis), auf ein Talspiegel von 5%, oder höher.

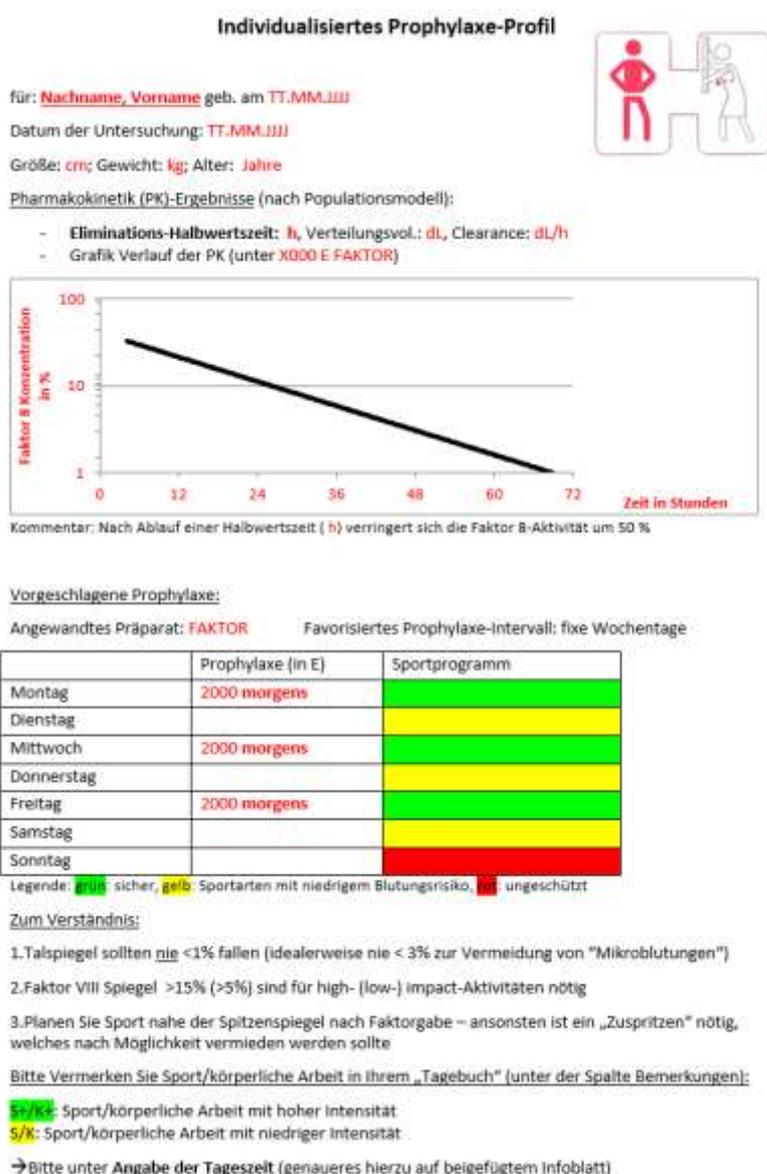


Abbildung 11 Individualisiertes Prophylaxe-Profil - Beispiel

Abbildung der zur Erstellung eines individualisierten Prophylaxe-Profiles verwendeten Maske. Ein solches Dokument wurde an jeden Probanden ausgehändigt.

Der Plan wurde zugeschickt, oder persönlich übergeben (sofern ein Besuch in der Ambulanz geplant war) und zusätzlich telefonisch besprochen. Wie Abbildung 11 zeigt, waren neben allgemeinen Informationen zum Probanden, auch PK-Informationen sowie das anzuwendende Spritzschema enthalten. Außerdem wurden unter „Zum Verständnis“ wichtige Informationen bezüglich der Sicherheit beim Sport gegeben. Dies sollte die Probanden dazu ermutigen anhand der enthaltenen Graphik entsprechend ihrer persönlichen F VIII PK bei Bedarf über zusätzliche Substitutionen zu entscheiden.

2.5. Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit Microsoft Excel 2016 für Microsoft Windows und dem Statistikprogramm SPSS Statistics Version 21 für Microsoft Windows von IBM. Falls für den untersuchten Punkt sinnvoll, wurden die Probanden unterschieden in Kletterer (K) und nicht Kletterer (nK), sowie zuvor Prophylaxe-Therapiert (zP) und zuvor on-demand-Therapiert (zOD). Die deskriptiven Daten wurden mittels Mittelwertes und Standardabweichung dargestellt. Zur Verdeutlichung dienten Boxplot-Diagramme und Punktediagramme mit Trendlinien. Bei somit angedeuteten Veränderungen innerhalb einer Gruppe zwischen Vor- und Nachuntersuchung (VU/NU), wurden mittels Wilcoxon-Rang Test (nicht-parametrischer Test für zwei verbundene Stichproben) auf Signifikanz überprüft (Beispiel: Gelenksblutungen vorher versus nachher). Sollte der Unterschied zwischen zwei Gruppen auf Signifikanz untersucht werden, wurde der Mann-Whitney-U-Test (nicht-parametrischer Test für nicht-verbundene Stichproben) verwendet (Beispiel: Ist die Abnahme von Gelenksblutungen bei Probanden höher, die zuvor on-demand spritzten, als bei zuvor prophylaktisch spritzenden Probanden?). Das Signifikanzniveau wurde auf 5% (entsprechend einem p-Wert von $<0,05$) festgelegt. Sollte eine Korrelation zwischen Veränderungen in zwei verschiedenen Untersuchungsarten erfolgen, wurde der Rangkorrelationskoeffizient von Spearmans verwendet (Spearmans Rho) (Beispiel: Korreliert die Therapieadhärenz mit einer Blutungsabnahme?).

2.6. Datensicherheit

Nur die Klinikmitarbeiter hatten Zugriff zu den nicht-verblindeten vertraulichen Patientendaten. Der weitere Gebrauch wird sich pseudonymisiert rein auf statistische

Zwecke beschränken. Erstellte Statistiken werden für das PK-Populationsmodell herangezogen und dieses erweitert.

3. Ergebnisse

3.1. Probandenpool

Nach kritischer Anwendung der Ausschlusskriterien wurden sechs der 37 Probanden ausgeschlossen. Bei Proband 20, 30 und 35 konnte ein Studieneinschluss aus logistischen Gründen nicht abgeschlossen werden. Proband 33 und 34 wünschten aus privaten Gründen keinen Studieneinschluss. Proband 24 war bereits in einer anderen PK-Studie mit neuem Faktorpräparat verlängerter T1/2 eingeschlossen und wurde daher exkludiert.

Tabelle 8 Probandenpool

Auflistung der 31 Studienteilnehmer nach Studienausschluss von sechs Probanden. Rot hinterlegt wurden die 13 Teilnehmer des Kletterprojekts. Der Studienzeitraum bezog sich auf den Zeitraum zwischen VU und NU. Sollte keine NU stattgefunden haben, so wurde das Auswertungsdatum der Substitutionskalender gewählt, sofern eine Dokumentation vorlag. War auch dies nicht möglich, wurde kein Studienzeitraum angegeben („keine NU“)

Proband	Alter (in a)	Gewicht (in kg)	Studienzeitraum (in Mon)	vorherige Therapie	Therapieregime	F VIII-Genetik
01-01 HA	30	81,5	10,17	P	2000 IE alle 3 Tage	Missensemutation
01-02 HA	30	70	10,70	P	2000 IE alle 3 Tage	Intron 1-Inversion
01-03 HA	25	67,5	6,33	o.d.	2000 IE 2x / Woche	NE
01-04 HA	26	115	10,63	o.d.	4000 IE alle 2 Tage	Missensemutation
01-05 HA	17	60,5	8,53	P	1000 IE 3x / Woche	NE
01-06 HA	35	74	9,70	P	2000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-07 HA	33	69,5	16,60	P	2000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-08 HA	55	104,5	9,30	P	2000 IE 2x / Woche	Missensemutation
01-09 HA	21	110	keine NU	P	2000 IE alle 2 Tage	NE
01-10 HA	47	87,6	19,80	o.d.	2000 IE alle 2 Tage	Missensemutation
01-11 HA	50	87	15,23	o.d.	2000 IE 3x / Woche	Exon 14-Insertion
01-12 HA	43	82	14,47	P	3000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-13 HA	32	65	9,20	P	3000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-14 HA	18	93	14,47	P	2000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-15 HA	26	61	keine NU	P	2000 IE alle 2 Tage	Exon 8-Duplikation
01-16 HA	26	64	keine NU	P	2000 IE alle 2 Tage	Insertion in Exon 8
01-17 HA	43	58	6,00	P	2000 IE 2x / Woche	Intron 22-Inversion
01-18 HA	22	71	5,97	P	2000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-19 HA	53	87,5	15,03	o.d.	2000 IE alle 3 Tage	Exon 14-Deletion
01-21 HA	24	78	8,53	P	2000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-22 HA	45	108	5,30	o.d.	2000 IE alle 3 Tage	Exon 18-Insertion
01-23 HA	20	110	8,47	P	2000 IE alle 2 Tage	Intron 22-Inversion
01-25 HA	43	75,5	12,87	P	2000 IE alle 2 Tage	Missensemutation
01-26 HA	24	81	9,20	P	1000 IE alle 2 Tage	Missensemutation
01-27 HA	65	88	11,27	o.d.	2000 IE alle 3 Tage	Intron 22-Inversion
01-28 HA	50	68	10,00	o.d.	2000 IE alle 3 Tage	Intron 1-Inversion
01-29 HA	56	95	10,17	P	2000 IE alle 3 Tage	Missensemutation
01-31 HA	54	69	10,03	P	2000 IE 3x / Woche	NE
01-32 HA	40	88	8,91	o.d.	2000 IE alle 3 Tage	NE
01-36 HA	58	70,5	10,88	o.d.	2000 IE alle 3 Tage	Intron 22-Inversion
01-37 HA	34	77,8	6,27	P	2000 IE alle 3 Tage	NE
Mittelwert	36,9	81,7	10,50			
± SA	± 13,4	± 38,7	± 3,42			

P = Prophylaxetherapie, o.d. = on demand-Therapie, keine NU = weder Nachuntersuchung noch Substitutionskalender liegen vor, NE = nicht evaluiert, SA = Standardabweichung

Tabelle 8 listet die verbleibenden 31 Studienteilnehmer auf. Davon substituierten sich zehn Probanden zuvor on demand und 21 prophylaktisch. 13 nahmen zusätzlich am Kletterprojekt teil (rot hinterlegt). Es ergab sich ein Durchschnittsalter von 36,9 Jahren und ein Durchschnittsgewicht von 81,7 kg. Die Studiendauer lag im Mittel bei 10,50 Monaten. Die aufgeführten Therapieregime wurden anhand der PK-Untersuchungen in der Eingangsuntersuchung erstellt und meist im Studienzeitraum eingehalten.

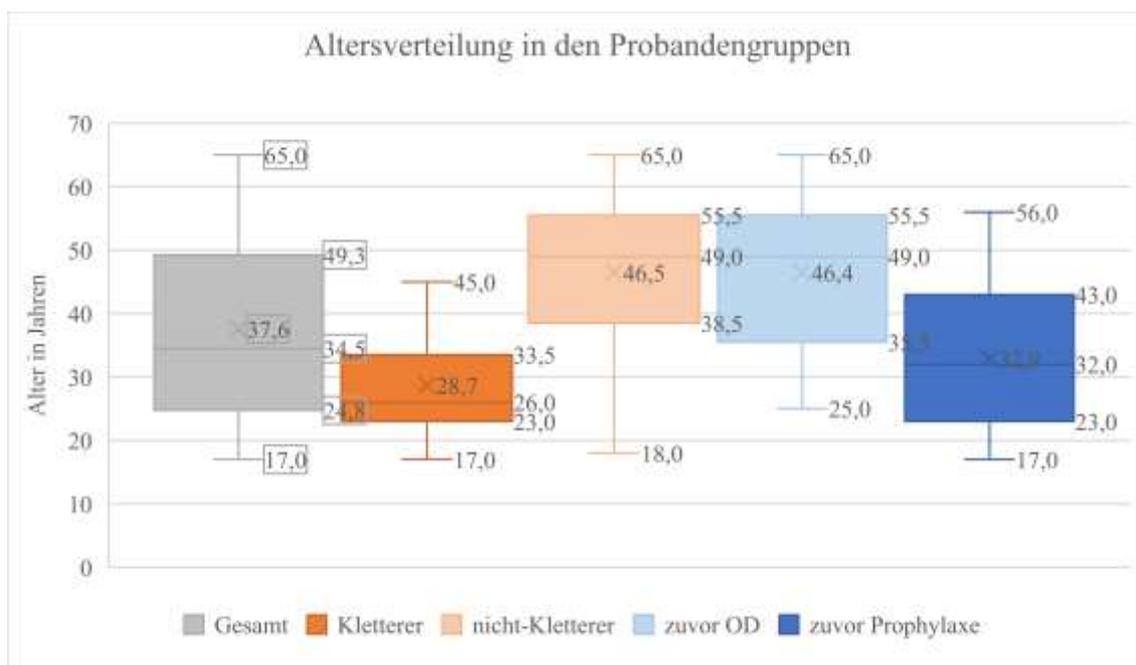


Abbildung 12 Altersverteilung in den Probandengruppen

Das Durchschnittsalter in den Probandengruppen unterschied sich deutlich. Besonders K und zP waren jünger.

Die Altersverteilung in den untersuchten Altersgruppen unterschied sich deutlich. Abbildung 12 verdeutlicht, dass besonders K und zP um durchschnittlich 17,8 bzw. 13,5 Jahre jünger waren. Betrachtet man die Verteilung der Untersuchungszeitpunkte auf ein Jahr, so lag diese nahezu gleichmäßig über die Monate verteilt. Voruntersuchungstermine (VU) waren in den Wintermonaten (Dezember bis Februar) etwas häufiger. Nachuntersuchungstermine (NU) dagegen in den Sommermonaten. Vergleiche hierzu Abbildung 13.

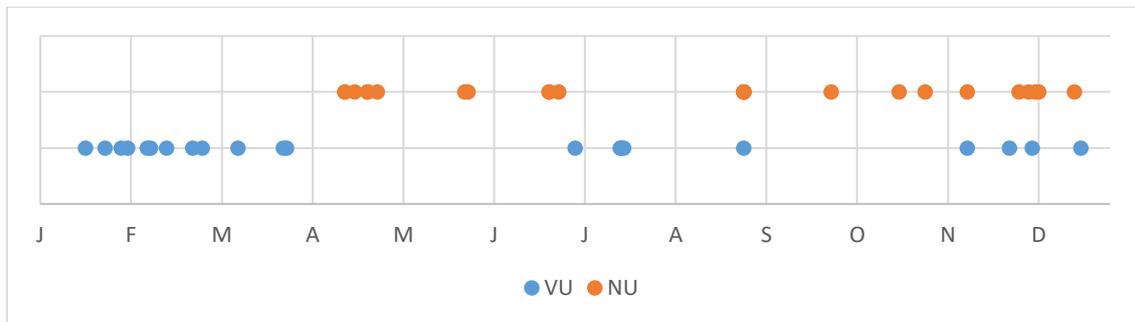


Abbildung 13 Verteilung der Vor- und Nachuntersuchungen auf die Jahreszeiten

Das Auftragen der Untersuchungszeitpunkte auf ein Jahr machte deutlich, dass in den Sommermonaten häufiger nachuntersucht (orangene Punkte), in den Wintermonaten hingegen häufiger voruntersucht (blaue Punkte) wurde.

3.2. Therapieoutcome

Proband 09 gab an, das individualisierte PK-Protokoll nie erhalten zu haben, Proband 31 ließ sein zu schwaches Prophylaxeregime unverändert und Proband 32 spritzte sich weiterhin on demand. Proband 15 und 16 führten keine Dokumentation und Termine zur Nachuntersuchung wurden nicht eingehalten. Da somit keine Aussage bezüglich des Therapieoutcomes getroffen werden konnte, wurden sie aus dieser Auswertung ausgeschlossen. Bezüglich der Analyse von Pharmakokinetik und Labormethoden, PK-Einflussfaktoren und der Beeinflussung durch Thrombophilien wurden keine weiteren Probanden ausgeschlossen.

3.2.1. HJHS

3.2.1.1. Allgemeines und Altersverteilung

Der HJHS wurde standardisiert von jedem Probanden zur Vor- und Nachuntersuchung erhoben. Eine Auswertung der Einzelgelenke und Einzelqualitäten erfolgte ebenso wie die Ermittlung der Gesamtscore. Zu Beginn sollen allgemeine Auswertungen und ein Aufzeigen der Altersverteilung erfolgen.

Unter den ausgewerteten 26 Probanden steigerte sich der HJHS bei zehn Teilnehmern, bei einem blieb er unverändert und bei 15 ist eine Reduzierung zu beobachten. Es ergab sich in der VU eine Gesamtscore (Durchschnitt) von $22,2 \pm 14,7$, in der NU von $21,0 \pm 14,0$. Diese Verbesserung ist bei einem p-Wert von 0,25 nicht signifikant. Durchschnittlich waren $4 \pm 1,7$ der sechs untersuchten Gelenke betroffen, darunter die SPG am häufigsten und stärksten (Siehe Tabelle 9).

Tabelle 9 HJHS-Übersicht

Hier wurden die Untersuchungsergebnisse der Gesamtscore des HJHS von Vor- und Nachuntersuchung aufgeführt (VU, NU). Zusätzlich sind die betroffenen Gelenke in absteigender Intensität aufgelistet. Das am stärksten betroffenen Gelenk war meist das SPG (15 Probanden), gefolgt vom Knie (6 Probanden) und dem EB (5 Probanden). Die Anzahl der betroffenen Gelenke bildet sich aus dem Mittelwert aus VU und NU.

Proband	Alter (in a)	VU	NU	Betroffene Gelenke (in absteigender Intensität)	Anzahl betroffener Gelenke
01-01 HA	30	11	10	SPG li, Knie li (+re NU)	2,5
01-02 HA	30	8	3	SPG (li = re)	2
01-03 HA	25	9	3	EB li	1
01-04 HA	26	18	12	SPG li+re, (NU Knie li+re)	2
01-05 HA	17	2	11	SPG li	1
01-06 HA	35	22	16	SPG re, EB li, Knie re, (Knie li 2013)	3,5
01-07 HA	33	15	23	EB re+li, (SPG li+re NU)	3
01-08 HA	55	41	30	SPG (li=re), EB (li=re), Knie li+re	6
01-10 HA	47	27	33	Knie re, SPG li+re	3,5
01-11 HA	50	22	16	SPG li+re, EB li, Knie li+re	5
01-12 HA	43	15	15	SPG re, Knie li+re, EB li+re	5
01-13 HA	32	33	29	EB re, Knie re, SPG re+li, Knie li	5
01-14 HA	18	11	9	SPG re+li, Knie li+re	4
01-17 HA	43	49	44	SPG re, EB re, Knie li+re, EB li	5
01-18 HA	22	2	1	SPG (li=re)	2
01-19 HA	53	45	44	Knie re, EB li, Knie li, SPG re+li, EB li	6
01-21 HA	24	6	8	SPG re+li, EB re	3
01-22 HA	45	37	28	SPG li, Knie re, SPG re, Knie li, EB re	5
01-23 HA	20	4	5	Knie (re=li) = SPG re	3,5
01-25 HA	43	37	31	EB li, SPG re, Knie li+re, SPG re, EB re	6
01-26 HA	24	3	4	Knie re+li	2
01-27 HA	65	42	36	Knie li, SPG re, EB re+li, Knie re, SPG li	6
01-28 HA	49	28	29	EB li, SPG re, Knie li, SPG li, EB re, Knie re	6
01-29 HA	56	34	47	SPG li+re, Knie re+li, EB li+re	6
01-36 HA	58	39	40	Knie li+re, EB re, SPG li, EB li, SPG re	6
01-37 HA	34	16	19	SPG re, EB li, Knie re+li	4
Mittelwert	37,6	22,2	21,0	„target joint“:	4,0
± SA	13,5	14,7	14,0	15 SPG, 6 Knie, 5 EB	1,7

SPG = Sprunggelenk, EB = Ellenbogengelenk, Knie = Kniegelenk, VU = Voruntersuchung, NU = Nachuntersuchung, SA = Standardabweichung

Trug man den HJHS-Gesamtscore für VU und NU auf das Alter auf, so war ein Anstieg mit dem Alter zu beobachten (vergleiche Abbildung 14). Die Ausgleichsgerade der NU verläuft bei gleichem Startpunkt etwas flacher. Probanden höheren Alters oder Probanden mit stärkerer Gelenksaffektion (die meist älter sind) schienen bezüglich des Gelenkstatus mehr vom Therapiewechsel profitiert zu haben. Eine signifikante Korrelation zwischen Alter und HJHS-Verbesserung (nach Spearman-Rho) bestand nicht (Korrelationskoeffizient -0,185 bei $p=0,37$).

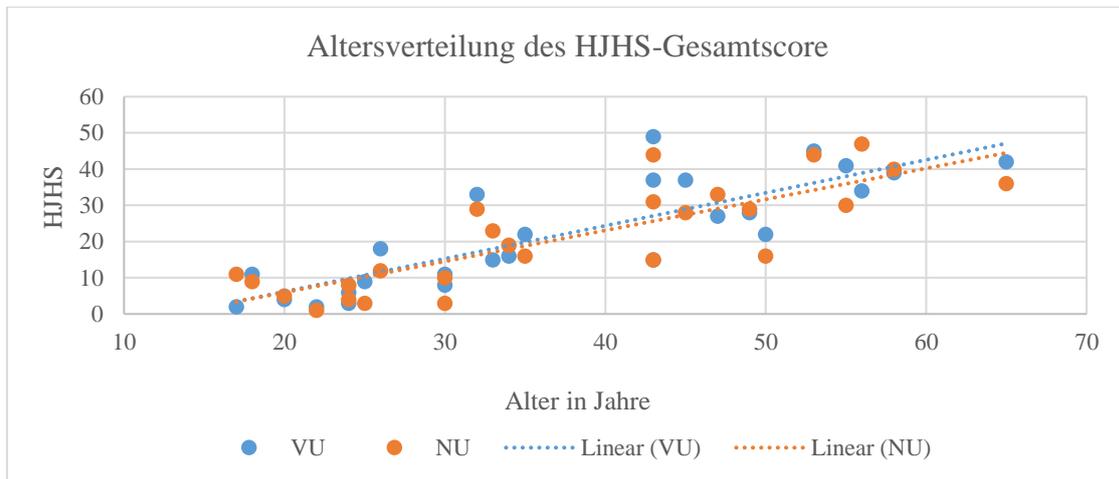


Abbildung 14 Altersverteilung des HJHS-Gesamtscore

Hier wurde der HJHS-Gesamtscore von VU und NU auf das Alter in Jahren aufgetragen. Beide Graphen wiesen eine positive Steigung auf. Ältere Probanden schienen in Bezug auf den Gelenkstatus mehr von einem Therapiewechsel profitiert zu haben.

Trug man die Veränderung im HJHS-Gesamtscore auf die Gesamtscore zur VU auf, so ergab sich der in Abbildung 15 dargestellte Graph. Mit steigendem Score in der VU stieg auch die erreichte Veränderung zur NU. Nach Korrelationstest nach Spearman-Rho ergab sich ein Korrelationskoeffizient von $-0,36$ bei einem Signifikanzniveau von $p=0,07$. Eine Tendenz war damit zu erkennen. Signifikanz lag nicht vor.

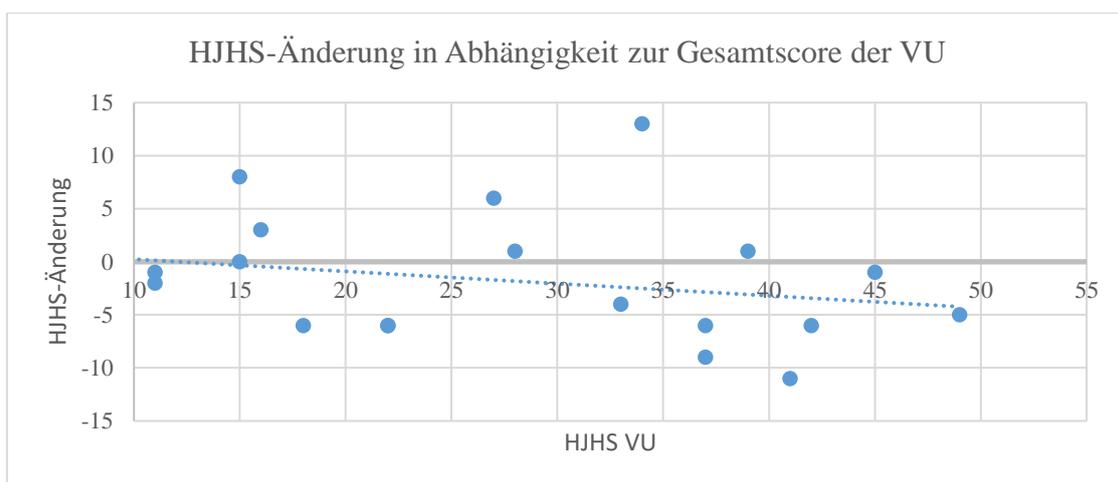


Abbildung 15 HJHS-Änderung in Abhängigkeit zur Gesamtscore der VU

Hier wurde die HJHS-Veränderung von VU zu NU graphisch auf den HJHS der VU aufgetragen. Der Graph deutete an, dass mit steigender Gelenksaffektion auch ein größerer Benefit aus einem Therapiewechsel gezogen werden konnte.

3.2.1.2. Probandengruppen

Zur genaueren Beschreibung der Gruppen, wurde in Abbildung 16 der erhobene HJHS-Gesamtscore bei Studieneinschluss graphisch dargestellt. Entsprechend der Altersverteilung lagen K und zP mit Mittelwerten von 15,7 und 18,2 unter dem Gesamtdurchschnitt von 22,2. nK und zOD lagen darüber.

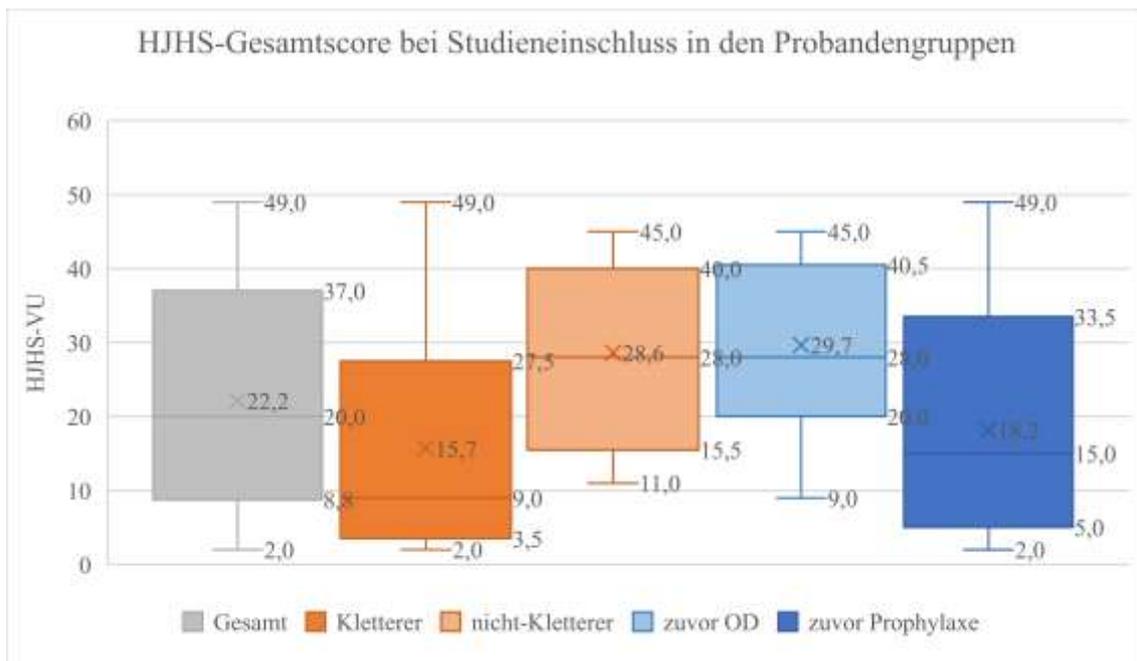


Abbildung 16 HJHS-Gesamtscore bei Studieneinschluss in den Probandengruppen

Die Auflistung der HJHS-Gesamtscore zum Studieneinschluss in den einzelnen Probandengruppen machte deutlich, dass Probanden, die am Kletterprojekt teilnahmen und solche die bereits zuvor eine Prophylaxetherapie erhielten, geringere Gelenksaffektionen aufwiesen.

Wie oben beschrieben, war eine Verbesserung von VU zu NU in den Mittelwerten zu erkennen, wenn auch ohne statistisch Signifikanz. Um dies genauer zu untersuchen, wurden die Probandengruppen einzeln betrachtet. In Abbildung 17 wurde dies graphisch dargestellt. K und zOD schienen stärker zu profitieren (Mittelwerte -2,3 und -2,9), wohingegen kaum Veränderung in der Gruppe der nK bzw. zP vorlag (Mittelwerte 0,0 und -0,2).

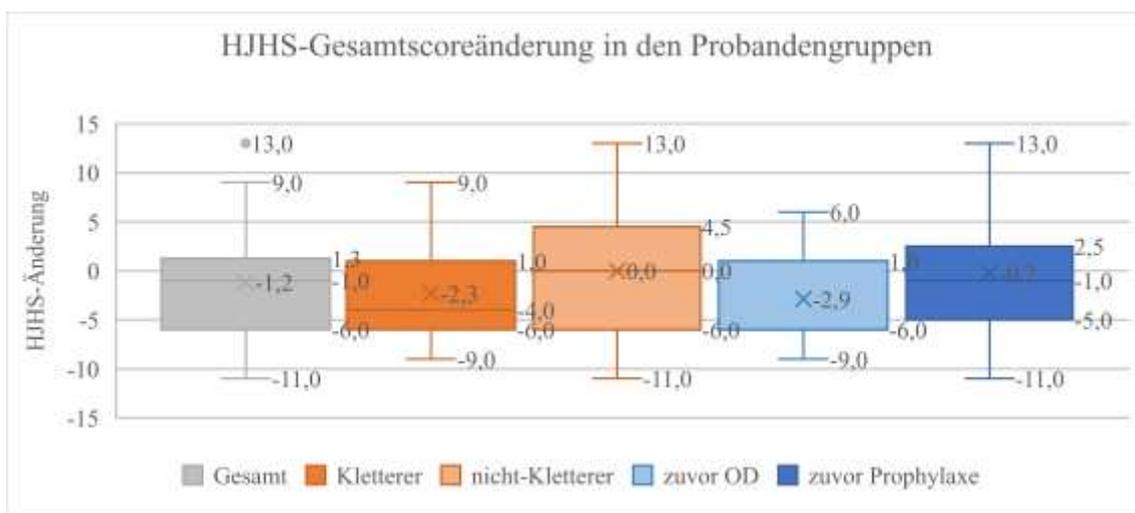


Abbildung 17 HJHS-Gesamtscoreänderungen in den Probandengruppen

Das Boxplot-Diagramm der HJHS-Gesamtscoreänderungen in den Probandengruppen zeigte Unterschiede im Therapieoutcome. Auch wenn der Interquartilsabstand nur geringe Schwankungen aufwies, waren die Mittelwerte besonders bei Kletterern und zuvor OD Therapierten niedriger.

Die Prüfung der HJHS-Änderungen innerhalb einer Gruppe auf Signifikanz erfolgte mittels Wilcoxon-Tests (siehe Tabelle 10). Die Verbesserung in der Gruppe der K ließ bei einem p-Wert von 0,11 maximal eine Tendenz erahnen. Signifikante Verbesserungen waren nicht nachweisbar.

Tabelle 10 Signifikanzprüfung der Veränderungen im HJHS von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests

Hier wurden die Veränderungen der HJHS-Gesamtscore, sowie der Gelenks- und Qualitätengruppen bezogen auf die Probandengruppen mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz überprüft. Signifikante Veränderungen sind grün hervorgehoben, solche mit Tendenz gelb.

Wilcoxon-Test HJHS - VU vs. NU	Gesamt		K		nK		zOD		zP	
	Z-Wert	p-Wert								
HJHS-Ges.	-1,15	0,25	-1,62	0,11	-0,04	0,97	-1,51	0,13	-0,39	0,70
EB	-2,16	0,03	-1,83	0,07	-1,20	0,23	-2,06	0,04	-0,95	0,34
Knie	-1,63	0,10	-0,65	0,52	-1,41	0,16	-0,68	0,50	-1,57	0,12
SPG	-1,40	0,16	-1,64	0,10	-0,40	0,69	-1,42	0,16	-0,69	0,49
Schwellungspar.	-1,63	0,10	-1,88	0,06	-0,63	0,53	-2,23	0,03	-0,54	0,59
Beweglichkeitspar.	-0,77	0,44	-1,79	0,07	-0,27	0,79	-1,10	0,27	-0,07	0,94
Kraftparameter	-1,35	0,18	-0,37	0,72	-1,55	0,12	-1,41	0,16	-0,78	0,43
Arthroseparameter	-0,81	0,42	-1,67	0,10	-0,48	0,63	-1,02	0,31	-0,14	0,89

Verglichen wir nun die Gruppen untereinander mittels Mann-Whitney-U-Test, so ließ sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen K und nK erkennen ($p=0,41$). Gleiches galt für zOD und zP ($p=0,20$).

3.2.1.3. Gelenkgruppen

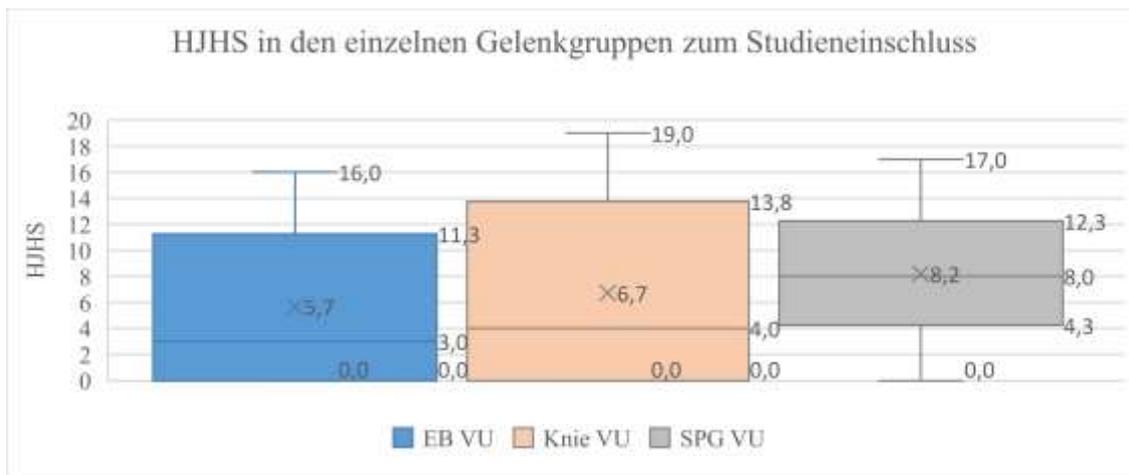


Abbildung 18 HJHS in den einzelnen Gelenkgruppen zum Studieneinschluss

Die Sprunggelenke waren mit einem durchschnittlichen Score von 8,2 am stärksten betroffen. An zweiter und dritter Stelle folgten Kniegelenke und Ellenbogengelenke mit einem Scoremittelwert von 6,7 und 5,7.

Um weiter zu differenzieren, wurde eine Aufteilung in die einzelnen Gelenkpaare vorgenommen. Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse zum Studienstart. Die Schwankungen im Teilbereich des HJHS reichten von null bis 19, die Sprunggelenke waren am stärksten betroffen. Über die jeweilige Veränderung des HJHS in den Einzelgelenken im Studienzeitraum gibt Abbildung 19 Aufschluss. Eine Verbesserung war im Mittelwert in jeder Gelenkgruppe ersichtlich.

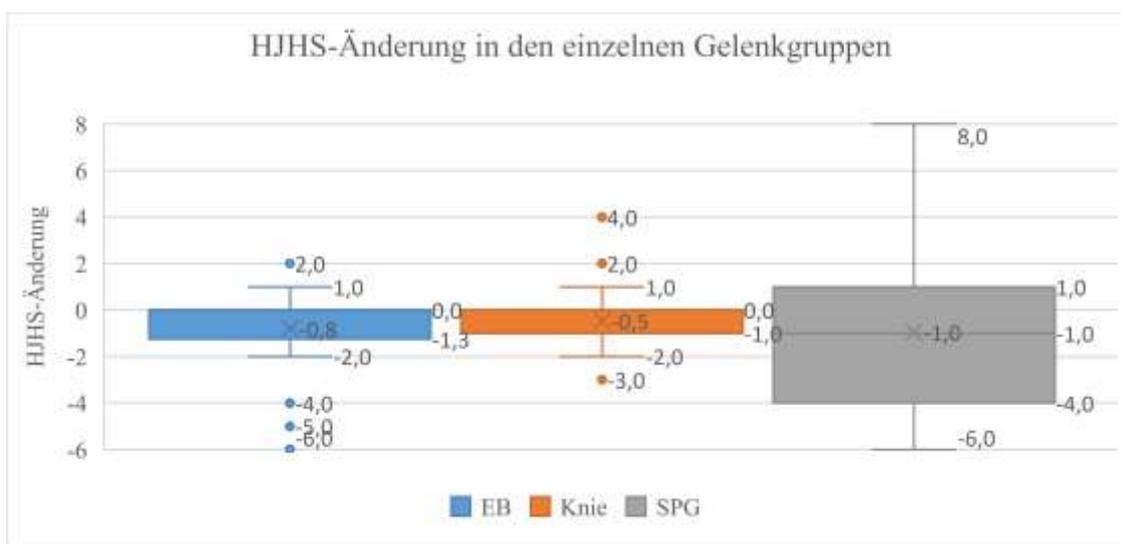


Abbildung 19 HJHS-Änderung in den einzelnen Gelenkgruppen

Eine Verbesserung war in jeder Gelenkgruppe ersichtlich. Besonders stark schienen Probanden in den SPG zu profitieren, wenngleich eine starke Streuung vorlag.

Im Folgenden wurde jede Gelenkgruppe einzeln in den Probandengruppen betrachtet. Abbildung 20 listet die Differenzen zwischen VU und NU in den Ellenbogenuntersuchungen auf. Eine Verbesserung war in der Gesamtheit sowie in jeder Einzelgruppe zu erkennen, besonders aber bei K und zOD.

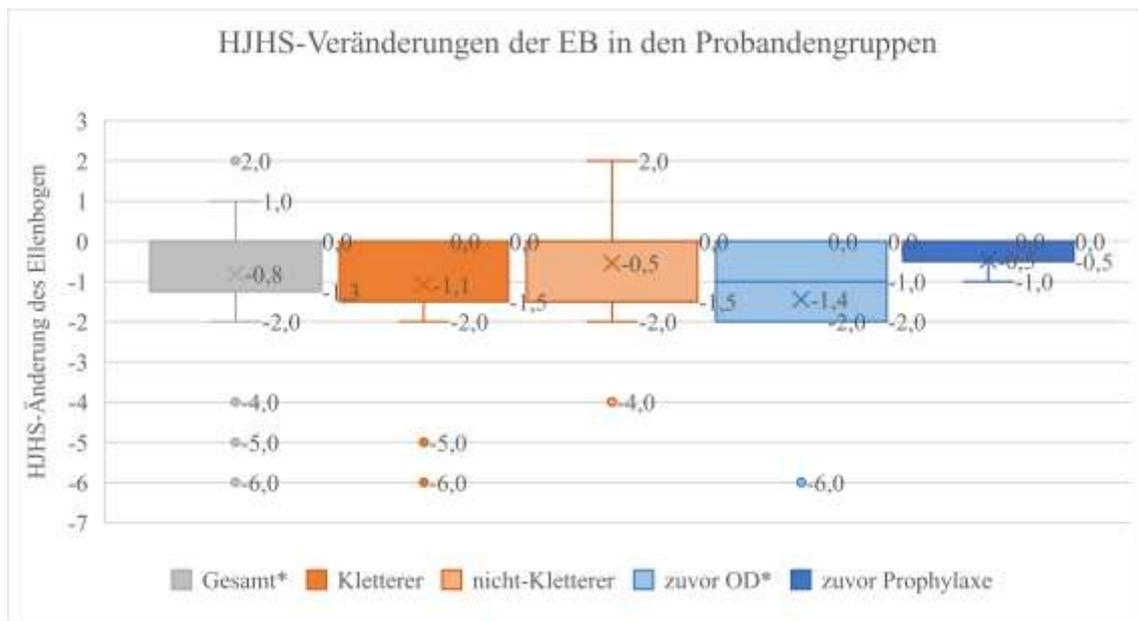


Abbildung 20 HJHS-Veränderungen der EB in den Probandengruppen

In allen Probandengruppen konnte eine Verbesserung erkannt werden. Ähnlich der Ergebnisse zur Gesamtscore profitierten besonders Kletterer und zuvor OD Therapierte. Mit * markierte Gruppen wiesen signifikante Veränderungen auf.

Prüfte man die Verbesserungen mit dem Wilcoxon-Test auf Signifikanz, so ergab sich bezogen auf die EB eine statistisch Signifikante Verbesserung in der Gesamtpopulation, sowie unter den zOD (p-Werte 0,03 und 0,04). Eine statistische Tendenz war mit einem p-Wert von 0,07 unter K zu finden (siehe Tabelle 10)

Abbildung 21 listet die Differenzen zwischen VU und NU in den Knieuntersuchungen auf. Eine Verbesserung war in der Gesamtheit zwar zu erkennen, jedoch schwächer ausgeprägt. Im Gegensatz zu den obigen Ergebnissen, war bei K und zOD die Verbesserung geringer als bei nK und zP.

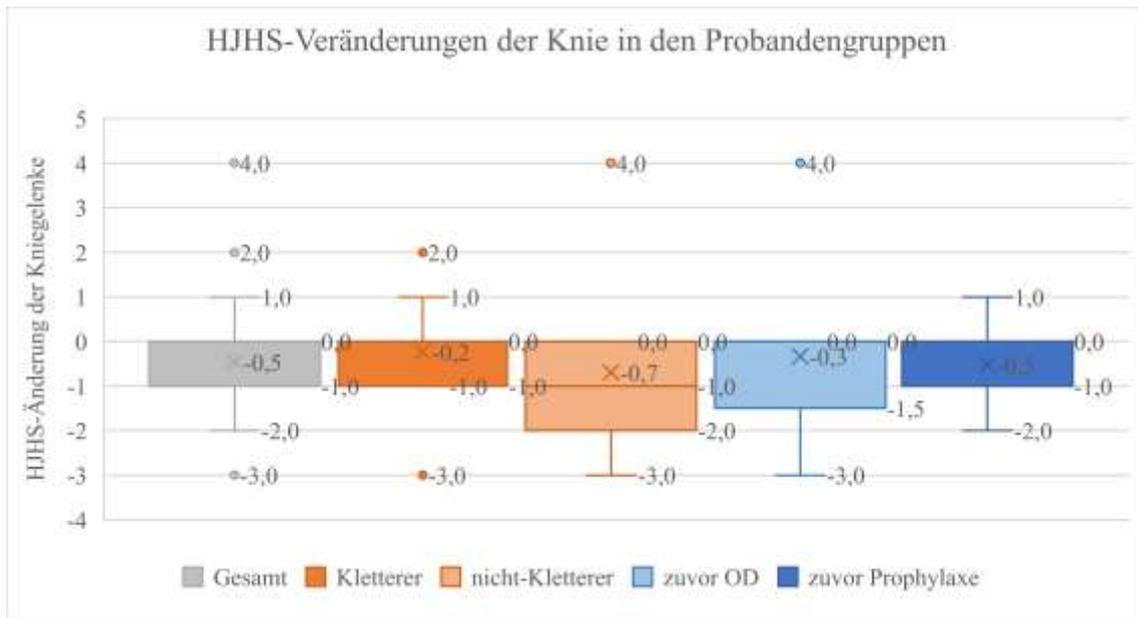


Abbildung 21 HJHS-Veränderungen der Knie in den Probandengruppen

In allen Probandengruppen konnte eine Verbesserung erkannt werden. Im Gegensatz zu den Ergebnissen zur Gesamtscore und den EB-Untersuchungen profitierten besonders nK und zP.

Prüfte man die Ergebnisse mit dem Wilcoxon-Test (siehe Tabelle 10), so ergab sich für keine Gruppe eine Signifikante Verbesserung. Lediglich für die Probandengesamtheit lässt sich eine Tendenz erkennen (p-Wert 0,10).

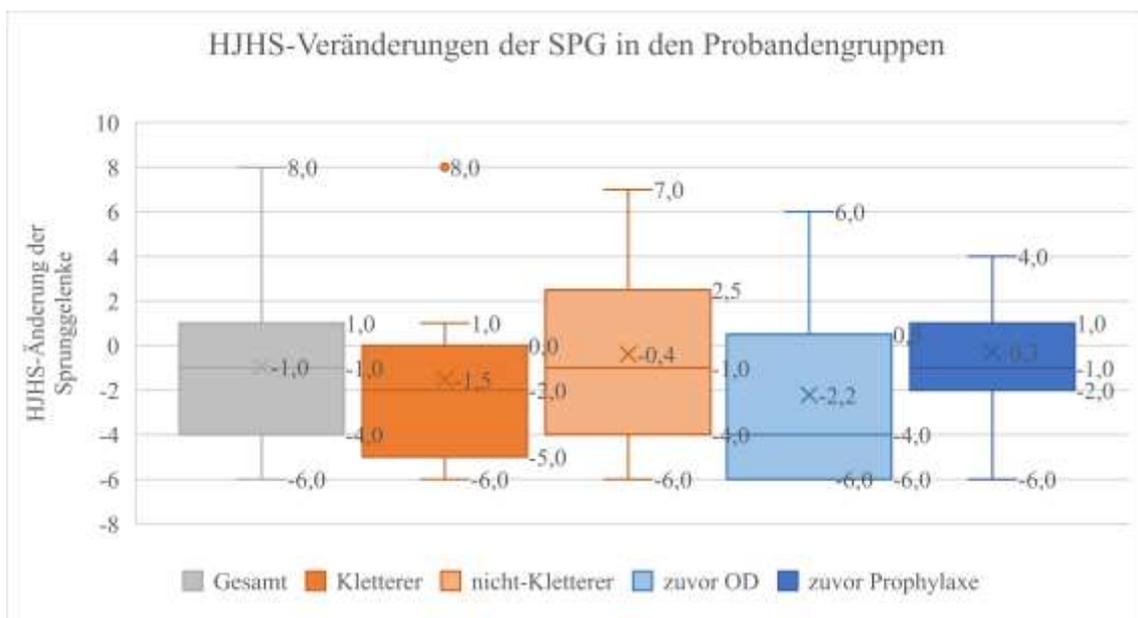


Abbildung 22 HJHS-Veränderungen der SPG in den Probandengruppen

Eine Verbesserung war in jeder Teilgruppe wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Besonders hatten sich K und zOD verbessert.

Abbildung 22 listet die Differenzen zwischen VU und NU in den Sprunggelenksuntersuchungen auf. Eine Verbesserung war in der Gesamtheit sowie in jeder Einzelgruppe zu erkennen, besonders aber bei K und zOD. Es glich somit dem Charakter der EB-Untersuchung, die Veränderung des Mittelwerts waren jedoch stärker ausgeprägt. Bei einer statistischen Testung mittels Wilcoxon-Tests, ließ sich in keiner Gruppe eine signifikante Verbesserung nachweisen (siehe Tabelle 10). K wiesen eine Tendenz auf ($p=0,10$).

3.2.1.4. Qualitätengruppen

Zur weiteren Analyse wurden die Ergebnisse der Qualitätengruppen (Schwellungsparameter, Beweglichkeitsparameter, Kraftparameter, Arthroseparameter) untersucht. Begonnen wird mit den Änderungen der Schwellungsparameter (bestehend aus Schwellung und Dauer der Schwellung), die in den Probandengruppen dargestellt wurden (vergleiche Abbildung 23). Hier zeigte sich im negativen Mittelwert eine durchschnittliche Verbesserung in jeder Einzelgruppe, wie auch in der gesamten Studienpopulation.

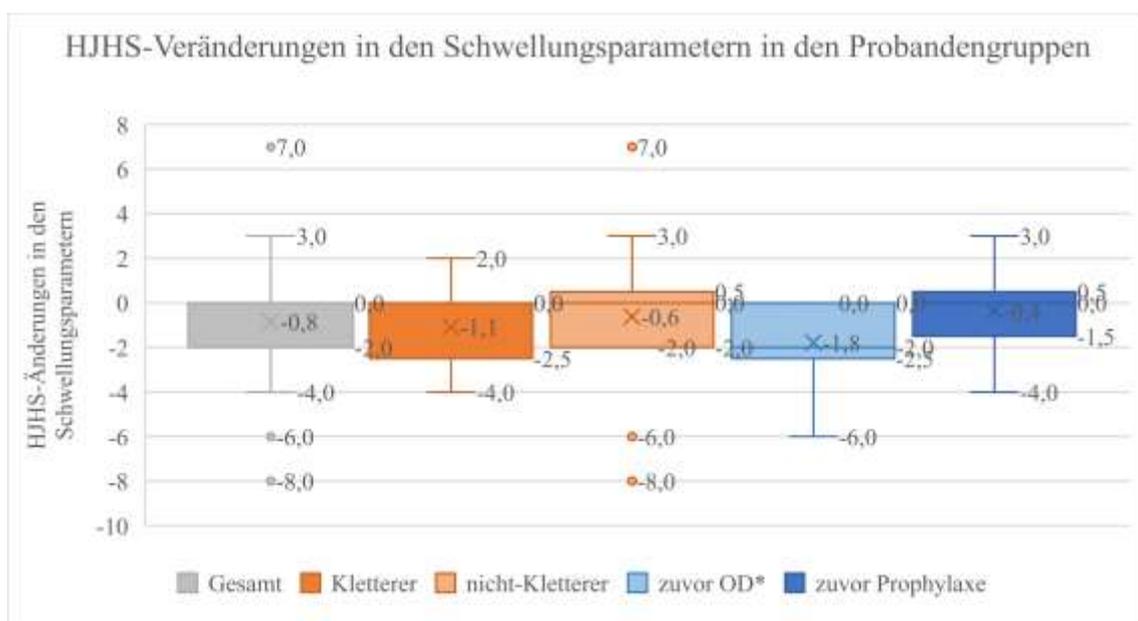


Abbildung 23 HJHS-Veränderungen in den Schwellungsparametern in den Probandengruppen

Eine Verbesserung war in jeder Teilgruppe, wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Besonders hatten sich Kletterer und zuvor OD Therapierte verbessert. Mit * markierte Gruppen wiesen signifikante Veränderungen auf.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests zeigte sich die Veränderung in der Gruppe der zuvor OD Therapierten als signifikant (p -Wert 0,03). Unter den Kletterern sowie der Gesamtpopulation war eine Tendenz zu erkennen (p -Wert 0,06 bzw. 1,10) (siehe Tabelle 10).

Bei der Auftragung der Veränderungen in den Beweglichkeitsparametern (Flexions- und Extensionsverlust) ergab sich das in Abbildung 24 ersichtliche Schaubild. In jeder Gruppe sowie in der Gesamtpopulation lag im Durchschnitt eine Verbesserung vor.

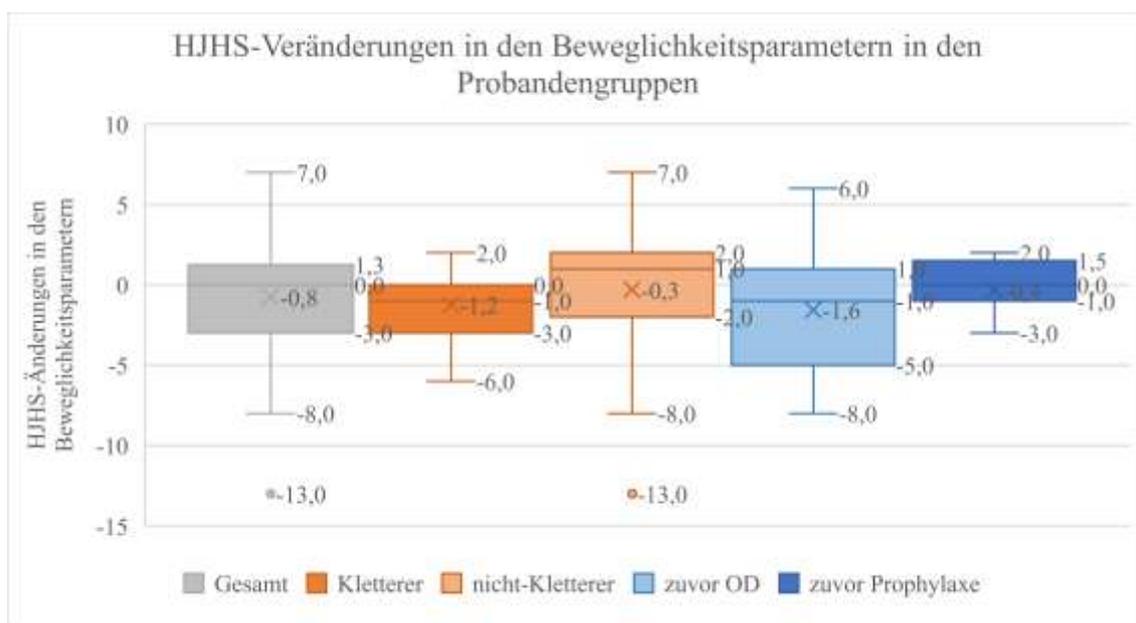


Abbildung 24 HJHS-Veränderungen in den Beweglichkeitsparametern in den Probandengruppen

Eine Verbesserung war in jeder Teilgruppe wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Besonders hatten sich Kletterer und zuvor OD Therapierte verbessert.

Die Verbesserungen waren nicht signifikant. Eine Tendenz war mit einem p -Wert von 0,07 in der Gruppe der Kletterer zu erkennen (siehe Tabelle 10).

Bei der Auswertung der Kraftparameter (Kraft und Muskelatrophie) konnten acht Probanden nicht eingeschlossen werden, da hier eine Prüfung der Kraft schmerzbedingt nicht möglich war. Dies betraf vor allem Probanden mit stärkerer Gelenksbeteiligungen. Davon waren sechs der nicht-Kletterer bzw. ebenfalls sechs der zOD Gruppe zuzuordnen. Abbildung 25 zeigt die Veränderungen in den Kraftparametern. Jede Gruppe wies eine durchschnittliche Abnahme in dem Score auf, wenngleich Vorsicht aufgrund der geringeren Fallzahl geboten war.

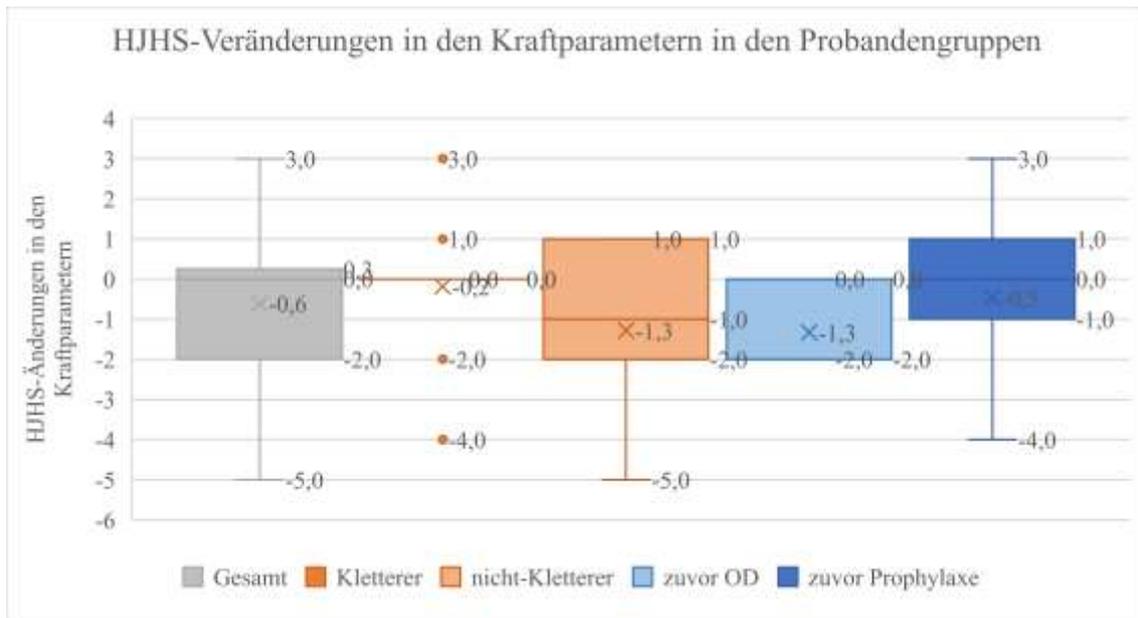


Abbildung 25 HJHS-Veränderungen in den Kraftparametern in den Probandengruppen

Eine Verbesserung war in jeder Teilgruppe wie auch in der Gesamtpopulation zu erkennen. Besonders hatten sich nicht-Kletterer und zuvor OD Therapierte verbessert, wenngleich dieses Ergebnis aufgrund von geringeren Fallzahlen mit Vorsicht zu bewerten waren.

Die Testung mittels Wilcoxon-Tests zeigte keine signifikanten Veränderungen oder Tendenzen (vergleiche Tabelle 10).

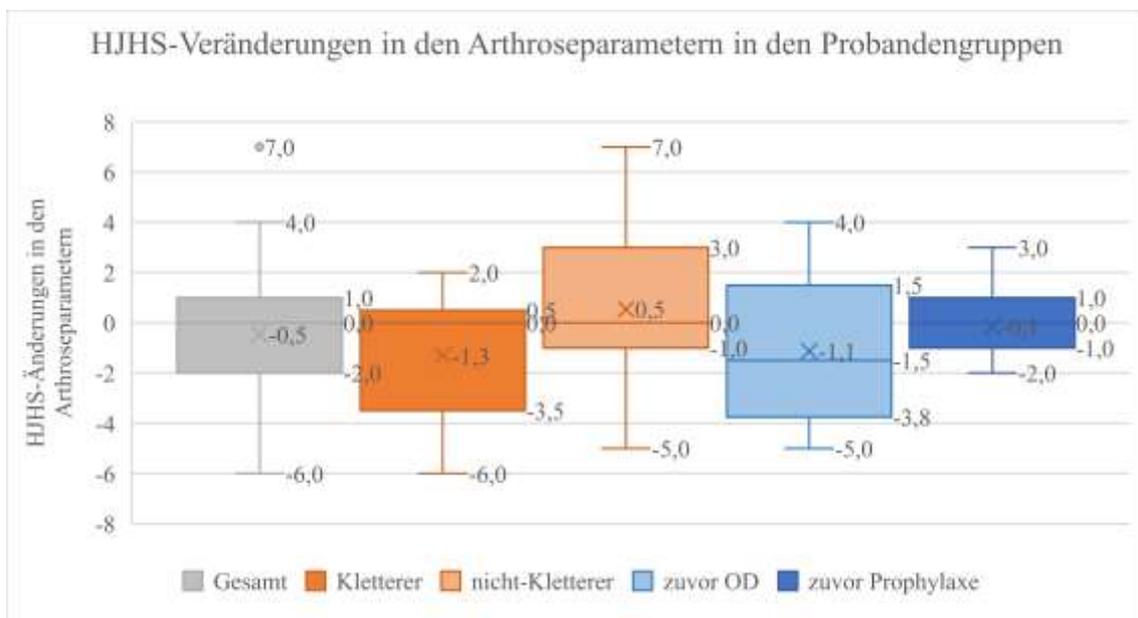


Abbildung 26 HJHS-Veränderungen in den Arthroseparametern in den Probandengruppen

In der Probandengruppe der nicht-Kletterer war eine durchschnittliche Verschlechterung der Arthroseparameter zu erkennen. In den anderen Gruppen, inklusive der Gesamtpopulation lag eine Verbesserung vor.

Als letzte Qualitätengruppe wurden die Arthroseparameter (Reibegeräusche (Krepitationen) und Gelenkschmerz) untersucht. In Abbildung 26 zeigte sich eine durchschnittliche Zunahme der Arthroseparameter unter den nicht-Kletterern. In den anderen Gruppen wie auch der Gesamtpopulation zeigte sich eine Verbesserung. Bei der statistischen Testung mittels Wilcoxon-Tests war keine Signifikanz nachzuweisen. Eine Tendenz lag mit einem p-Wert von 0,10 in der Kletterergruppe vor (siehe Tabelle 10).

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Probandengruppen lag in den einzelnen Qualitätengruppen nach Mann-Whitney-U-Test nicht vor.

3.2.1.5. Zusammenfassung

In der HJHS-Gesamtscore konnte eine Verbesserung ohne statistische Signifikanz oder Tendenz gezeigt werden, welche im Alter bzw. bei höherer Gelenksaffektion zum Studienstart (Tendenz erkennbar) zunahm. Auch die Gruppen untereinander wiesen zwar Unterschiede, hierin jedoch keine Signifikanz auf.

Bezüglich der Gelenksgruppen ließ sich in jeder Gelenksgruppe eine Verbesserung nachweisen. Signifikante Änderungen lagen jedoch nur bei den Ellenbogenuntersuchungen in der Gesamtpopulation sowie den zOD vor. Eine statistische Tendenz war unter K bei Ellenbogen- und Sprunggelenk-Score, sowie in der Gesamtpopulation in der Knie-Score feststellen.

Bei der Analyse der Qualitätengruppen war die Verbesserung der Schwellungsparameter zOD signifikant. Tendenzen zur signifikanten Verbesserung waren in der Gesamtpopulation unter den Schwellungsparametern und unter K in den Schwellungs-, Beweglichkeits- und Arthroseparametern ersichtlich.

Es ist zu erwähnen, dass in fast jeder Teilanalyse der Mittelwert der Änderungen zwischen VU und NU einer Verbesserung gleichkam. Einzige Ausnahme bildet die Probandengruppe nK, bei der sich die Arthroseparameter im Schnitt verschlechterten.

Diese Ergebnisse bestätigten die Annahme, dass eine Therapieumstellung auf eine PK-adaptierte Prophylaxe zu einer Verlangsamung in der Entstehung einer Hämophiliearthropathie führt. Es konnten sogar Anzeichen für eine Verbesserung gesammelt werden.

3.2.2. Hämo-QoL-A

3.2.2.1. Allgemeines und Altersverteilung

Das Hämo-QoL-A wurde standardisiert von jedem Probanden zur Vor- und Nachuntersuchung erhoben. Eine Auswertung der Einzelqualitäten erfolgte ebenso wie die Ermittlung der Gesamtscore. Zu Beginn sollten allgemeine Auswertungen und ein Aufzeigen der Altersverteilung erfolgen.

Unter den ausgewerteten 26 Probanden ergab sich in der VU eine Gesamtscore (Durchschnitt) von $23,0 \pm 5,1$, in der NU von $24,7 \pm 3,5$. Bei drei Probanden verschlechterte sich der Score, bei fünf blieb er unverändert. Die anderen 18 Probanden wiesen eine Verbesserung auf. Die Mittlere Differenz (NU-VU) betrug $1,7 \pm 2,7$. Diese Verbesserung war bei einem p-Wert von 0,002 statistisch signifikant (vergleiche Tabelle 13). Tabelle 11 gibt Aufschluss darüber.

Tabelle 11 Hämo-QoL-A-Gesamtscore

Auflistung der Hämo-QoL-A-Gesamtscore von Vor- und Nachuntersuchung. Drei Probanden verschlechterten sich, fünf blieben unverändert, 18 verbesserten sich. Der Mittelwert stieg um 1,7 Punkte.

Patient	Alter	Total			Patient	Alter	Total		
		VU	NU	Diff.			VU	NU	Diff.
Max. Score		30	30	-	Max. Score		30	30	-
01-01 HA	30	24,9	24,9	0	01-18 HA	22	28,6	30	1,4
01-02 HA	30	24,3	24,3	0	01-19 HA	53	20,6	22,8	2,2
01-03 HA	25	28,9	28,9	0	01-21 HA	24	29,3	30	0,7
01-04 HA	26	14,6	22,4	7,8	01-22 HA	45	9,8	15,8	6
01-05 HA	17	26,7	26,7	0	01-23 HA	20	28,3	28,5	0,2
01-06 HA	35	27,2	27,2	0	01-25 HA	43	11,2	15,8	4,6
01-07 HA	33	22,7	22,9	0,2	01-26 HA	24	21	24,3	3,3
01-08 HA	55	26,3	24,6	-1,7	01-27 HA	65	22	21,5	-0,5
01-10 HA	47	23	24,6	1,5	01-28 HA	49	24,9	25,5	0,5
01-11 HA	50	27,8	28	0,2	01-29 HA	56	21,1	21,4	0,2
01-12 HA	43	24,9	26,2	1,3	01-36 HA	58	15,3	25,6	10,3
01-13 HA	32	25,2	25,9	0,7	01-37 HA	34	22	25,8	3,9
01-14 HA	18	25,8	26,6	0,8	Durchschnitt	37,6	23	24,7	1,7
01-17 HA	43	21,8	21,4	-0,4	SA	13,5	5,1	3,5	2,7

SPG = Sprunggelenk, EB = Ellenbogengelenk, Knie = Kniegelenk, VU = Voruntersuchung, NU = Nachuntersuchung, SA = Standardabweichung

Die QoL-Gesamtscore ist in Bezug auf die Altersverteilung in Abbildung 27 graphisch dargestellt. Ältere Probanden schienen einen geringeren Score aufzuweisen, wobei

Verbesserungen in jedem Altersbereich gleichermaßen vorlagen. Die Ausgleichsgeraden zu VU und NU verlaufen näherungsweise parallel.

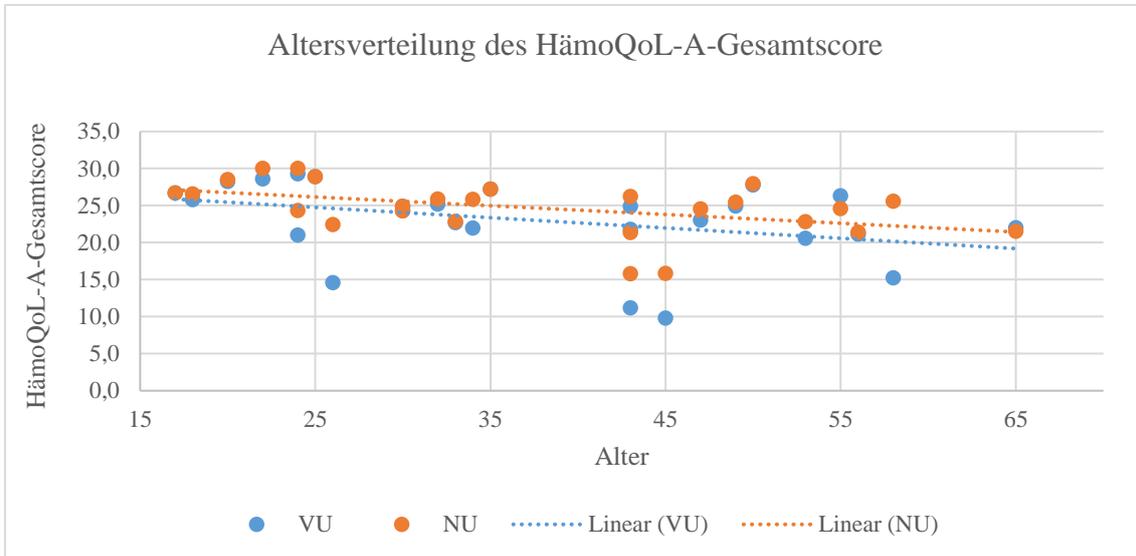


Abbildung 27 Altersverteilung des HämQoL-A-Gesamtscore

Probanden in höherem Alter wiesen einen geringeren Score im HämQoL-A auf. Die Ausgleichsgeraden der VU und NU verlaufen annähernd parallel, wobei die NU (orange) höhere Werte aufwies.

Analog zur Auswertung der Gelenksuntersuchungen wurden die Veränderungen von VU zu NU auf die Ergebnisse der VU aufgetragen (siehe Abbildung 28).

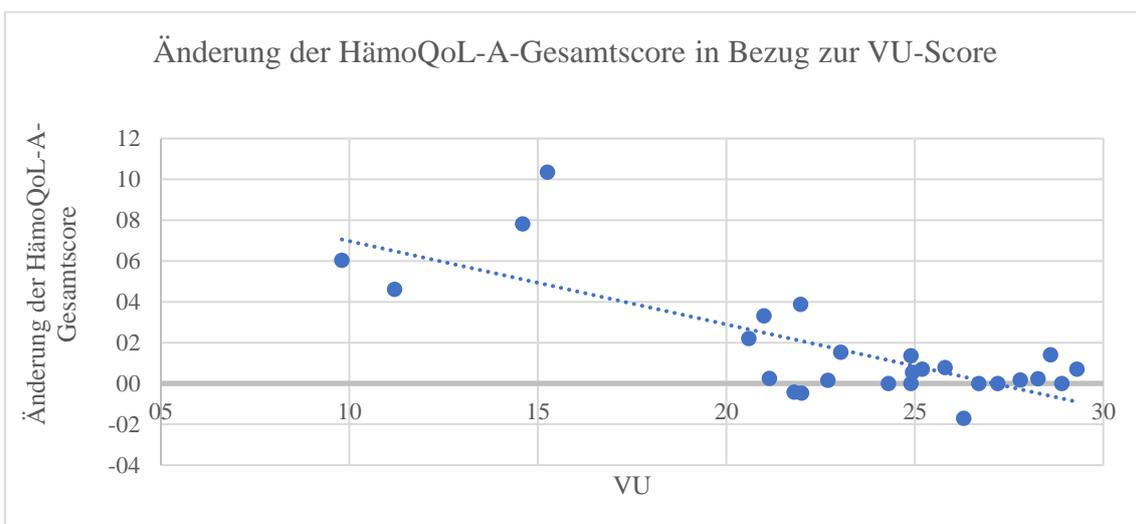


Abbildung 28 Änderung der HämQoL-A-Gesamtscore in Bezug zur VU-Score

Dies Ausgleichsgerade zeigt einen deutlich fallenden Verlauf. Mit niedrigerer Gesamtscore im HämQoL-A treffen höhere Verbesserungen zusammen. Dies war statistisch signifikant.

Niedrigere VU Werte korrelierten hier signifikant mit höheren Verbesserungen in der Hämo-QoL-A-Score (Korrelationskoeffizient nach Spearman-Rho $-0,513$ bei p -Wert $0,007$) (vergleiche Tabelle 12).

Tabelle 12 Korrelation von QoL-VU-Score und Veränderung von VU zu NU mittels Spearman-Rho

Die Berechnung zeigte eine signifikante negativ-Korrelation zwischen QoL-Score der VU und dem Ausmaß der Verbesserung im Studienverlauf.

Korrelationen

			QoL_Gesamt_VU
Spearman-Rho	Diff	Korrelationskoeffizient	-,513*
		Sig. (2-seitig)	,007
		N	26

*. Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.2.2.2. Probandengruppen

Zur genaueren Beschreibung der Probandengruppen, wurde in Abbildung 29 der erhobene Hämo-QoL-Gesamtscore bei Studieneinschluss graphisch dargestellt. Ähnlich der Altersverteilung und der HJHS zur VU lagen auch hier K und zP über dem Durchschnitt der Gesamtpopulation. nK und zOD hingegen lagen darunter. Besonders gut schnitten hier die zP ab. Neben dem höchsten Mittelwert (24,2), war auch die Spannweite gering und lag insgesamt in höheren Werten.

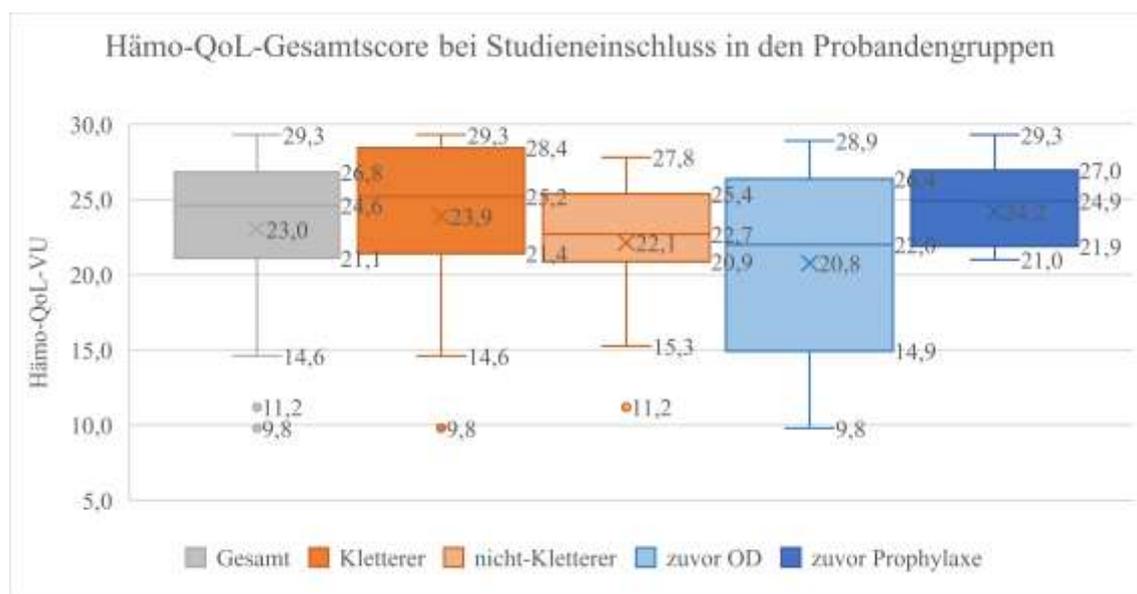


Abbildung 29 Hämo-QoL-Gesamtscore bei Studieneinschluss in den Probandengruppen

Es zeigte sich eine Alters- und HJHS-entsprechende Verteilung. K und zP schnitten besser ab, wohingegen nK zOD schlechtere Werte aufwiesen.

Die Gruppen untereinander wiesen bezüglich der Unterschiedlichen Werte in der VU keine statistische Signifikanz auf (Nach Mann-Whitney-U Test p-Wert $\text{Kletterer/nicht-Kletterer}$ 0,20, p-Wert OD/Proph. 0,10).

Wie oben beschrieben, war eine statistisch signifikante Verbesserung von VU zu NU in der Gesamtpopulation zu erkennen. Um dies genauer zu untersuchen, wurden die Probandengruppen einzeln betrachtet (Abbildung 30). In jeder Gruppe war im Mittel ein Anstieg der Hämo-QoL-Score zu erfassen. zOD zeigten die deutlichste Verbesserung (Mittelwerte 3,1). Die geringste Veränderung lag bei zP vor (Mittelwert 0,9).

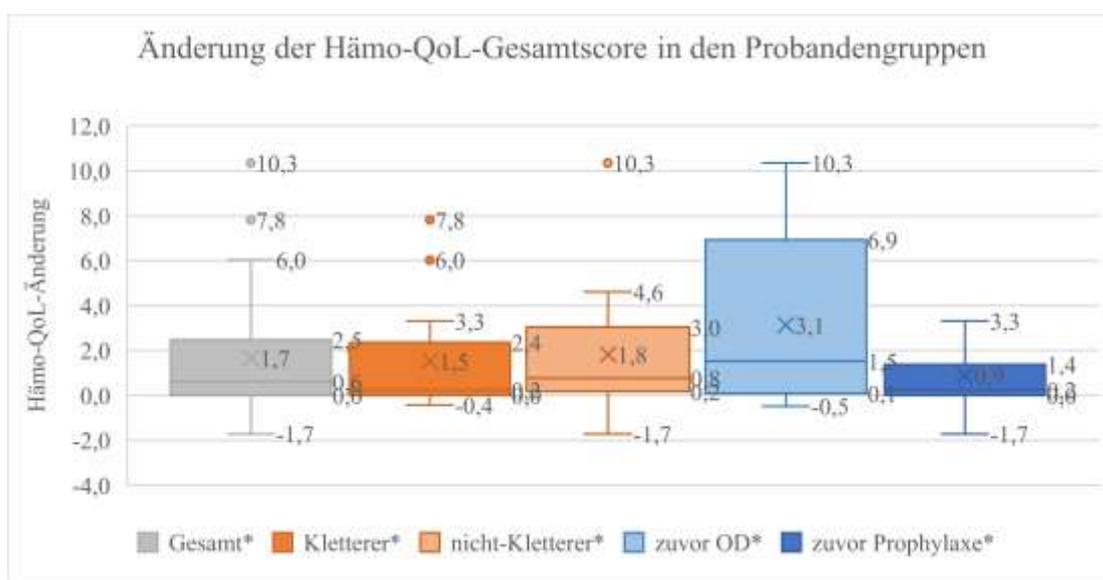


Abbildung 30 Änderung der Hämo-QoL-Gesamtscore in den Probandengruppen

Das Boxplot-Diagramm der Hämo-QoL-Gesamtscoreänderungen in den Probandengruppen zeigte Unterschiede im Therapieoutcome. Besonders die Gruppen zOD und zP schienen sich deutlich zu unterscheiden. Mit * markierte Gruppen wiesen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Die Prüfung der Hämo-QoL-Änderungen innerhalb einer Gruppe auf Signifikanz erfolgte mittels Wilcoxon-Tests (siehe Tabelle 13). Eine signifikante Verbesserung von VU zu NU konnte in jeder Gruppe gezeigt werden. Die Gruppen untereinander wiesen diesbezüglich aber keinen statistisch signifikanten Unterschied auf (Nach Mann-Whitney-U Test p-Wert K/nK =0,45, p-Wert zOD/zP =0,20).

Tabelle 13 Signifikanzprüfung der Veränderungen im Häm-QoL-Fragebogen von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests

Hier wurden die Veränderungen des Häm-QoL-Fragebogens, sowie dessen Qualitätengruppen bezogen auf die Probandengruppen mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz überprüft. Signifikante Veränderungen sind grün hervorgehoben, solche mit Tendenz gelb.

Wilcoxon-Test HämQoL - VU vs. NU	Gesamt		K		nK		zOD		zP	
	Z-Wert	p-Wert								
HämQoL-Ges.	-3,15	0,00	-2,24	0,03	-2,27	0,02	-2,24	0,03	-2,20	0,03
Physical Functioning	-2,13	0,03	-1,35	0,18	-1,61	0,11	-2,68	0,01	-0,48	0,64
Role Functioning	-2,40	0,02	-1,81	0,07	-1,76	0,08	-1,47	0,14	-1,93	0,05
Worry	-3,36	0,00	-1,81	0,07	-2,97	0,00	-2,54	0,01	-2,26	0,02
Consequence of Bleeding	-1,59	0,11	-0,90	0,37	-1,48	0,14	-1,40	0,16	-0,84	0,40
Emotional Impact	-2,04	0,04	-1,34	0,18	-1,74	0,08	-2,31	0,02	-0,56	0,58
Treatment Concern	-1,56	0,12	-1,89	0,06	-0,21	0,83	-0,63	0,53	-1,37	0,17

3.2.2.3. Qualitätengruppen

Zur weiteren Analyse wurden die Ergebnisse der Qualitätengruppen (Physical Functioning, Role Functioning, Worry, Consequence of Bleeding, Emotional Impact, Treatment Concern) untersucht. Begonnen wurde mit der Physical Functioning, hier in den Probandengruppen dargestellt (vergleiche Abbildung 31). zP zeigten in dieser Qualität keine Veränderung. Besonders zOD schienen zu profitieren.

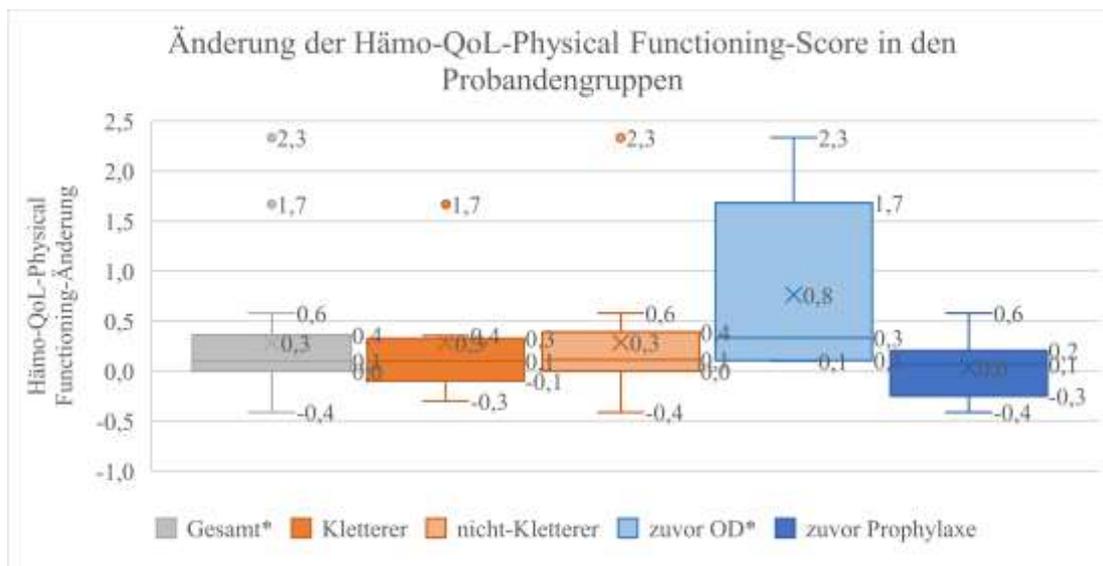


Abbildung 31 Änderung der Häm-QoL-Physical Functioning-Score in den Probandengruppen

zP zeigten im Mittel gleiche VU- wie NU-Werte. Eine Verbesserung war am stärksten bei zOD ausgeprägt. Mit * markierte Gruppen wiesen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Bei der Prüfung der Veränderung mittels Wilcoxon-Tests zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Gesamtpopulation und zOD (p-Wert 0,03 bzw. 0,01) (siehe Tabelle 13).

Bei der Auftragung der Veränderungen in der Role Functioning über die Gruppen ergab sich das in Abbildung 32 ersichtliche Schaubild. Eine Erhöhung des Mittelwerts war in jeder Gruppe in ähnlichem Ausmaß zu erkennen.

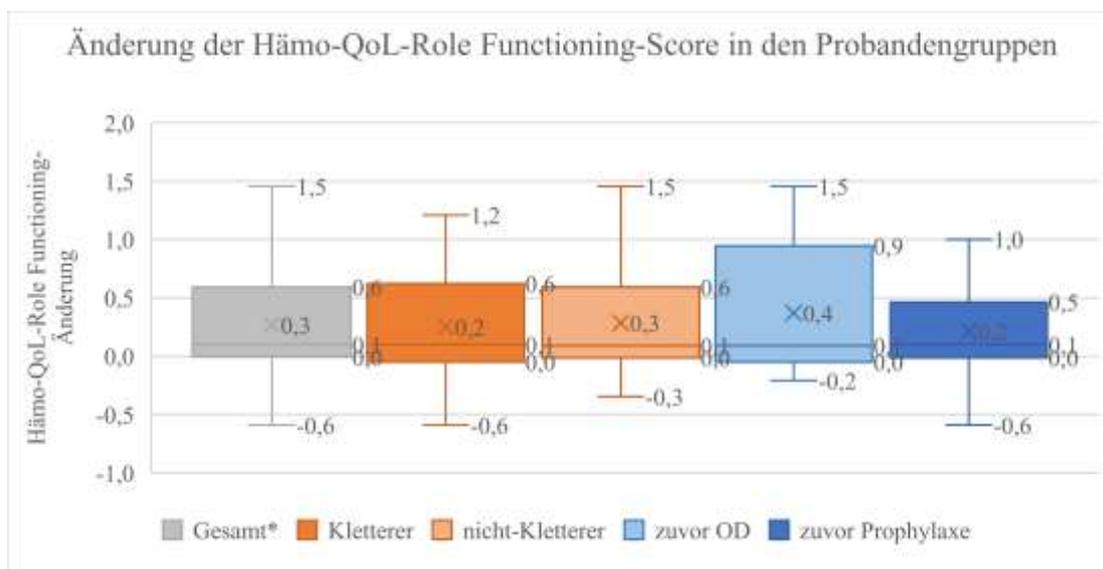


Abbildung 32 Änderung der Hämoglobin-QoL-Role Functioning-Score in den Probandengruppen

Ein Anstieg des Mittelwertes um 0,2 bis 0,4 Punkte lag bei jeder Gruppe vor. Unterschiede untereinander waren gering. Mit * markierte Gruppen wiesen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Statistisch signifikant waren diese Verbesserungen jedoch nur in der Gesamtpopulation (p-Wert 0,02). Eine Tendenz zur Signifikanz ließ sich außer unter zOD in jeder Gruppe ausmachen (siehe Tabelle 13).

Zur Auswertung der Qualität „worry“ wurden solche Fragen betrachtet, welche die Sorgen des Probanden evaluieren sollten. Abbildung 33 zeigt die Verteilung der Veränderungen von VU zu NU in den Probandengruppen. An den positiven Mittelwerten in der Gesamtpopulation wie in den Einzelgruppen war zu erkennen, dass eine Verbesserung vorliegt - am stärksten unter zOD und am geringsten unter zP ausgeprägt. Bei der Prüfung der Veränderung mittels Wilcoxon-Tests ergab sich Signifikanz in jeder Gruppe, mit Ausnahme der Kletterer (hier ist eine Tendenz zu erkennen) (siehe Tabelle 13).

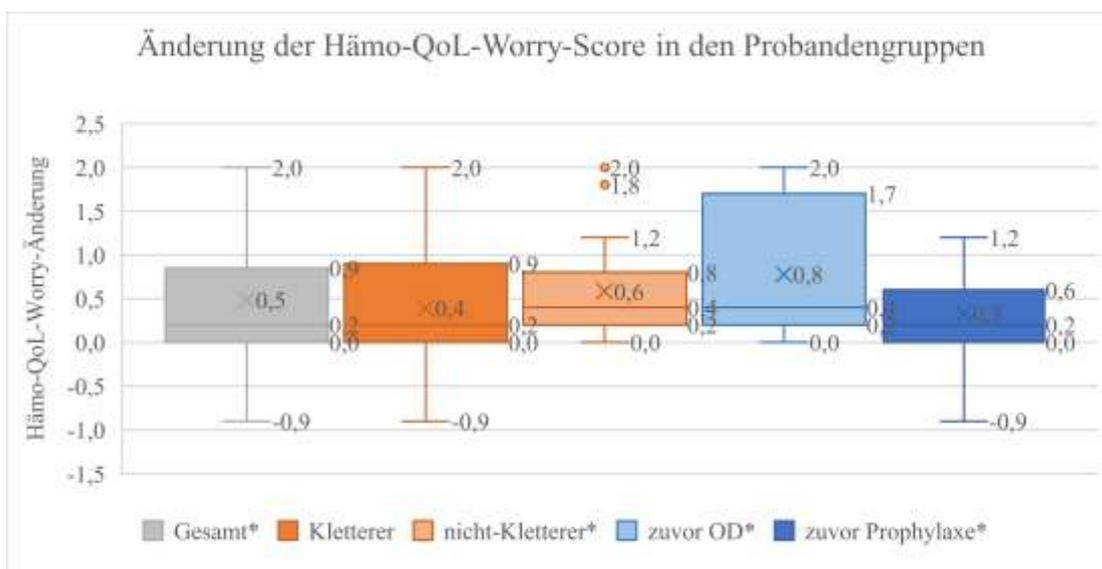


Abbildung 33 Änderung der Hämo-QoL-Worry-Score in den Probandengruppen

Jede Gruppe verbesserte sich. Am deutlichsten bei zOD. Mit * markierte Gruppen wiesen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Die Auswertung der Fragengruppe zum Thema „Consequence of Bleeding“ in den einzelnen Probandengruppen ist in Abbildung 34 gezeigt. Eine leichte Verbesserung in jeder Probandengruppe war am positiven Mittelwert zu erkennen.

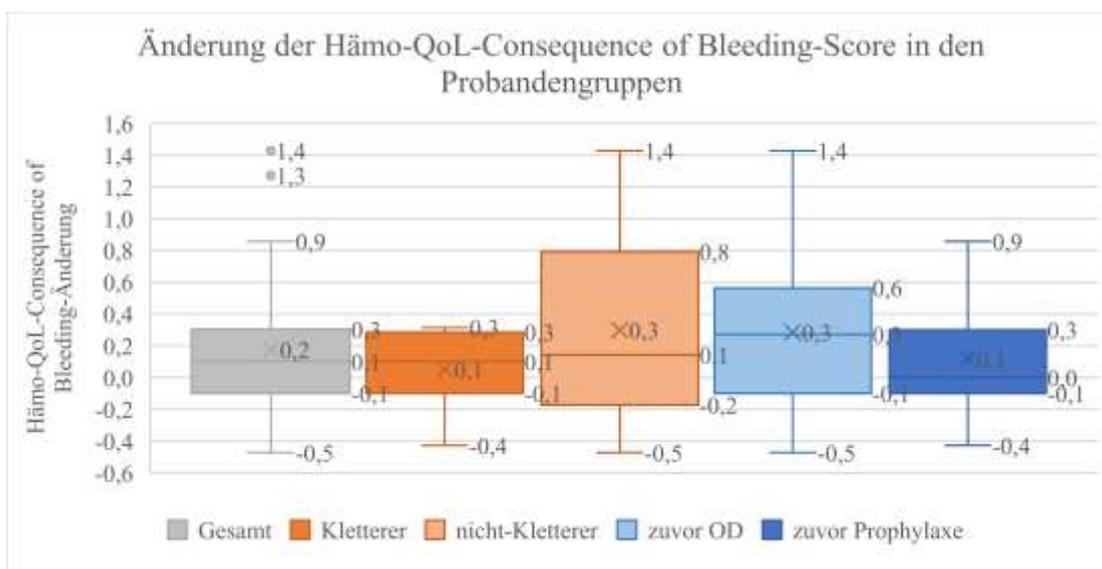


Abbildung 34 Änderung der Hämo-QoL-Consequence of Bleeding-Score in den Probandengruppen

Hier war in jeder Probandengruppe eine geringe Verbesserung zu erkennen. Mit * markierte Gruppen wiesen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Statistisch signifikant waren diese Verbesserungen nach Wilcoxon-Test nicht (vergleiche Tabelle 13), weder in der Gesamtpopulation noch in den Einzelgruppen. Auch eine Tendenz war nicht zu erkennen.

Als nächstes wurden die Fragen zur Qualität „Emotional Impact“ ausgewertet. Die Veränderungen von VU zu NU sind in Abbildung 35 dargestellt. Eine Verbesserung war in jeder Einzelgruppe, wie auch der Gesamtpopulation zu erkennen. Besonders zOD mit einem Anstieg des Mittelwerts von durchschnittlich 0,8 Punkte schienen zu profitieren.

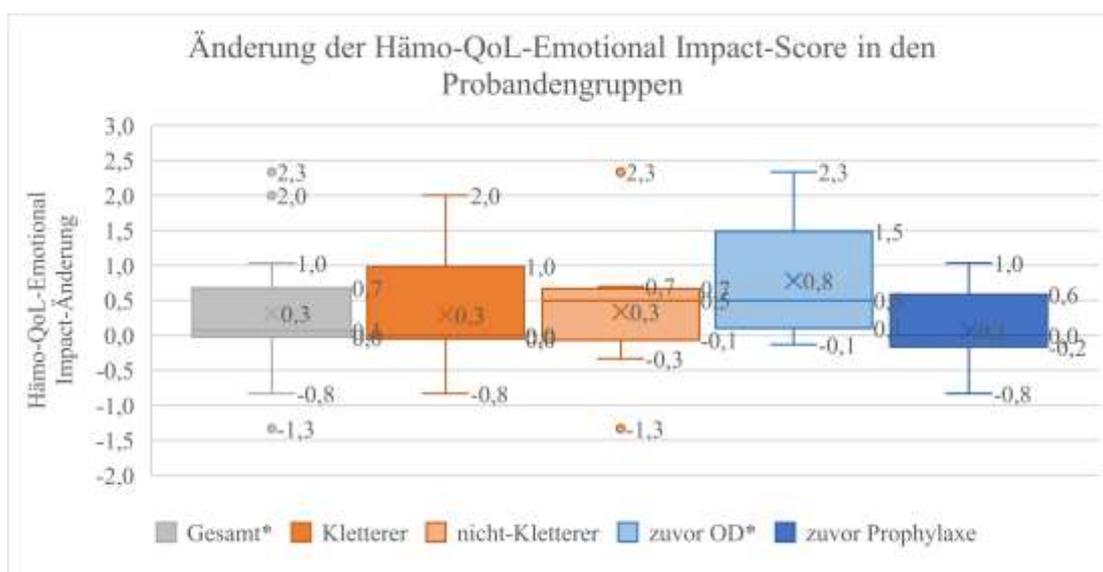


Abbildung 35 Änderung der Hämoglobin-QoL-Emotional Impact-Score in den Probandengruppen

Eine Verbesserung war in jeder Gruppe, sowie in der Gesamtpopulation zu erkennen. Am stärksten stieg der Mittelwert in den zOD mit durchschnittlich 0,8 Punkten. Mit * markierte Gruppen weisen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Bei der Prüfung der Veränderung mittels Wilcoxon-Tests zeigten sich signifikante Verbesserungen in der Gesamtpopulation, sowie unter zOD (p-Wert 0,04 bzw. 0,02). Eine Tendenz war bei nK zu erkennen (p-Wert 0,08) (siehe Tabelle 13).

Als letztes wurde die Fragegruppe zur Qualität „Treatment Concern“ ausgewertet. Abbildung 36 verbildlicht die Veränderungen von VU zu NU in den einzelnen Gruppen. K zeigten im Vergleich zu nK eine Verbesserung des „Treatment Concern“. zP konnten mehr profitieren als die zOD.

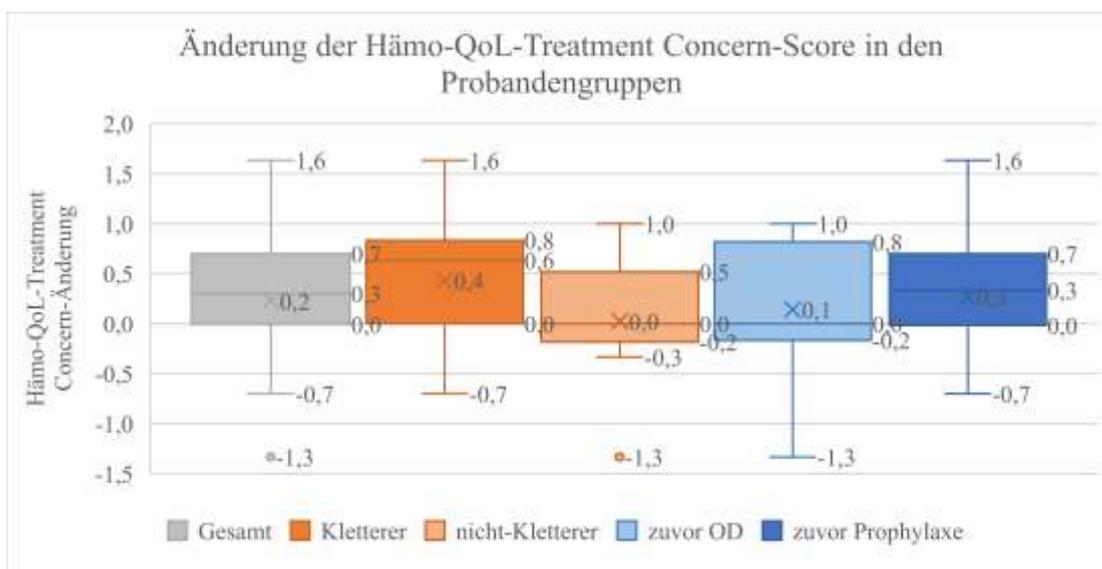


Abbildung 36 Änderung der Hämato-QoL-Treatment Concern-Score in den Probandengruppen

Mit Ausnahme der nK konnte jede Gruppe wie die Gesamtpopulation eine Verbesserung des Mittelwerts vorweisen. Kletterer und zuvor Prophylaxe-Therapierte scheinen mehr zu profitieren als ihre Gegengruppen.

Statistisch signifikant waren diese Verbesserungen nach Wilcoxon-Test nicht (vergleiche Tabelle 13). Lediglich die Verbesserung unter K wies mit einem p-Wert von 0,06 eine Tendenz auf. Die Unterschiede zwischen K und nK im „Treatment Concern“ waren nach Mann-Whitney-U Test bei einem p-Wert von 0,18 nicht signifikant. Untersuchte man die deutlichsten Unterschiede in den Verbesserungen zwischen zOD und zP in den Qualitäten „Physical Functioning“, „Worry“ und „Emotional Impact“, so ergab sich das in Tabelle 14 gezeigte Bild. Die Verbesserung im Bereich „Physical Functioning“ war in der Gruppe der zOD signifikant höher als unter zP (p-Wert 0,01). Gleiches konnte im Bereich „Emotional Impact“ mit statistischer Tendenz gezeigt werden (p-Wert 0,09).

Tabelle 14 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den Unterschieden in den Verbesserungen in den Fragenqualitäten Physical Functioning, Worry und Emotional Impact

Mit einem p-Wert von 0,01 war die Verbesserung im Bereich Physical Functioning in der Gruppe der zOD signifikant höher als in der Gruppe der zP.

Statistik für Test^a

	HQoL_PF	HQoL_W	HQoL_EI
Mann-Whitney-U	31,500	47,500	44,000
Wilcoxon-W	184,500	200,500	197,000
Z	-2,482	-1,590	-1,773
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,013	,112	,076
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,013 ^b	,120 ^b	,085 ^b

a. Gruppenvariable: zuvorTherapie

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

3.2.2.4. Korrelationen zu obigen Analysen

Verglich man nun die Veränderungen im HJHS-Gesamtscore und die der Hämo-QoL-A-Gesamtscore, so war kein Zusammenhang zu erkennen.

3.2.2.5. Zusammenfassung

Die dargestellte Verbesserung der Hämo-QoL-Gesamtscore von VU zu NU war in der Gesamtpopulation signifikant. Dabei korrelierten niedrigere VU Werte signifikant mit höheren Verbesserungen in der Hämo-QoL-A-Score.

Bei der Analyse der einzelnen Gruppen, konnte in jeder eine signifikante Verbesserung der Gesamtscore von VU zu NU gezeigt werden. Dabei war ein ähnlicher Outcome bei K und nK, sowie eine deutlich höhere Zunahme des Mittelwerts unter zOD im Vergleich zu zP festzustellen. Signifikant waren diese Unterschiede nicht.

Bei der Auswertung der einzelnen Fragegruppen zu den sechs verschiedenen Qualitäten viel eine Verbesserung in fast allen Bereichen und Gruppen auf. Im Punkt „Worry“ konnten die deutlichsten Verbesserungen gezeigt werden. Lediglich unter zP im Bereich „Physical Functioning“ und bei nK im Bereich des „Treatment Concern“ blieb der Mittelwert unverändert. Eine Abnahme war nicht zu ermitteln. Tabelle 15 listet die Mittelwerte der Untersuchungen auf.

Tabelle 15 Auflistung der Mittelwertveränderungen in Gruppen und Qualitäten

*Hier sind die Veränderungen der Mittelwerte in den Probandengruppen und den jeweiligen Qualitäten zwischen VU und NU aufgelistet. Unterschiede zwischen K und nK waren gering, wohingegen sie zwischen zOD und zP deutlicher sind. Mit * markierte Veränderungen wiesen statistische Signifikanz auf.*

	Gesamt	Kletterer	nicht-Kletterer	zuvor OD	zuvor Prophylaxe
PF	0,3*	0,3	0,3	0,8*	0,0
RF	0,3*	0,2	0,3	0,4	0,2
W	0,5*	0,4	0,6*	0,8*	0,3*
CoB	0,2	0,1	0,3	0,3	0,1
EI	0,3*	0,3	0,3	0,8*	0,1
TC	0,2	0,4	0,0	0,1	0,3
Summe	1,8	1,7	1,8	3,2	1,0

PF = Physical Functioning, RF = Role Functioning, W = Worry, CoB = Consequence of Bleeding, EI = Emotional Impact, TC = Treatment Concern

Deutlich wurde dabei, dass sich die beobachteten Veränderungen von VU zu NU zwischen K und nK mit einer Ausnahme kaum unterschieden. Einzig der Mittelwert der Fragegruppe Treatment Concern war in der Gruppe der K um 0,4 Punkte höher (p-Wert 0,18). Zwischen zOD und zP hingegen lagen deutliche Unterschiede vor, vor allem in den Fragegruppen zu Physical Functioning (0,8 Punkte Differenz, p-Wert 0,01), Worry (0,5 Punkte Differenz, p-Wert 0,12) und Emotional Impact (0,7 Punkte Differenz, p-Wert 0,09). Ein Zusammenhang zwischen Verbesserungen im HJHS-Gesamtscore und Hämoglobin-A-Gesamtscore waren dabei nicht zu erkennen.

3.2.3. Blutungen

Die Auswertung der Blutungen (Gelenksblutungen (GB) und andere Blutungen (aB)) erfolgte anhand der Substitutionskalender ein Jahr vor Studieneinschluss (VU), sowie im Studienzeitraum (NU). Proband 23 führte keine Dokumentation im Studienzeitraum, Proband 37 dokumentierte vor Studieneinschluss in einer nicht auswertbaren Form. Diese Probanden wurden somit bei der Auswertung zu Blutungen und Faktorverbrauch ausgeschlossen. Proband 01 erlitt auf der Arbeit im Studienzeitraum multiple Schnittverletzungen mit einem Messer. Da dies die Auswertung zum Therapieoutcome verzerren würde, wurde dieser Proband bei der Auswertung zum Punkt „andere Blutungen“ (3.2.3.3) ausgeschlossen.

3.2.3.1. Allgemeines

Tabelle 16 Auflistung der ausgewerteten Probanden mit Blutungen und deren Abnahme

Blutungszunahmen wurden mit roter Schrift hervorgehoben. Mit * markierte Werte wurden ausgeschlossen und bei den Berechnungen nicht miteingeschlossen.

Proband	VU		NU		Abnahme - Blutungen	
	Gelenksbl. (pro Monat)	andere Bl. (pro Monat)	Gelenksbl. (pro Monat)	andere Bl. (pro Monat)	Gelenksbl. (pro Monat)	andere Bl. (pro Monat)
01-01 HA	0,25	0,33*	0,23	0,93*	0,02	-0,59*
01-02 HA	0,33	0,33	0,25	0,25	0,09	0,09
01-03 HA	0,75	0,42	0,00	0,00	0,75	0,42
01-04 HA	1,00	0,33	0,14	0,00	0,86	0,33
01-05 HA	0,00	0,08	0,24	0,00	-0,24	0,08
01-06 HA	0,58	0,33	0,27	0,23	0,31	0,10
01-07 HA	0,25	0,25	0,17	0,00	0,08	0,25
01-08 HA	0,00	0,00	0,08	0,08	-0,08	-0,08
01-10 HA	0,91	0,27	0,12	0,00	0,79	0,27
01-11 HA	1,08	2,25	0,00	0,17	1,08	2,08
01-12 HA	1,42	1,00	0,59	0,67	0,82	0,33
01-13 HA	0,33	0,08	0,00	0,00	0,33	0,08
01-14 HA	0,08	0,08	0,07	0,07	0,01	0,01

01-17 HA	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,08
01-18 HA	0,00	0,00	0,00	0,17	0,00	-0,17
01-19 HA	1,42	0,67	0,22	0,00	1,19	0,67
01-21 HA	0,25	0,42	0,00	0,12	0,25	0,30
01-22 HA	2,17	0,25	0,19	0,00	1,98	0,25
01-25 HA	0,25	0,08	0,18	0,00	0,07	0,08
01-26 HA	0,17	0,33	0,12	0,12	0,05	0,22
01-27 HA	2,75	0,50	0,82	0,18	1,93	0,32
01-28 HA	2,00	1,17	0,51	0,00	1,49	1,17
01-29 HA	1,13	1,25	0,42	1,10	0,70	0,15
01-36 HA	1,33	1,17	0,18	0,00	1,15	1,17
Durchschnitt	0,77	0,49	0,20	0,17	0,57	0,32
± SA	0,75	0,53	0,20	0,25	0,63	0,49

Von den 24 Ausgewerteten Probanden zeigten zwei eine Zunahme in den GB und 20 eine Abnahme. Zwei blieben unverändert. Der Mittelwert fiel von $0,77 \pm 0,75$ auf $0,20 \pm 0,20$ GB/Mon und damit um 74%. Die aB wurden von 23 Probanden ausgewertet. Davon zeigten zwei eine Zunahme und 21 eine Abnahme. Der Mittelwert fiel von $0,49 \pm 0,53$ auf $0,17 \pm 0,25$ aB/Mon und damit um 65% (vergleiche Tabelle 16).

3.2.3.2. Gelenkblutungen

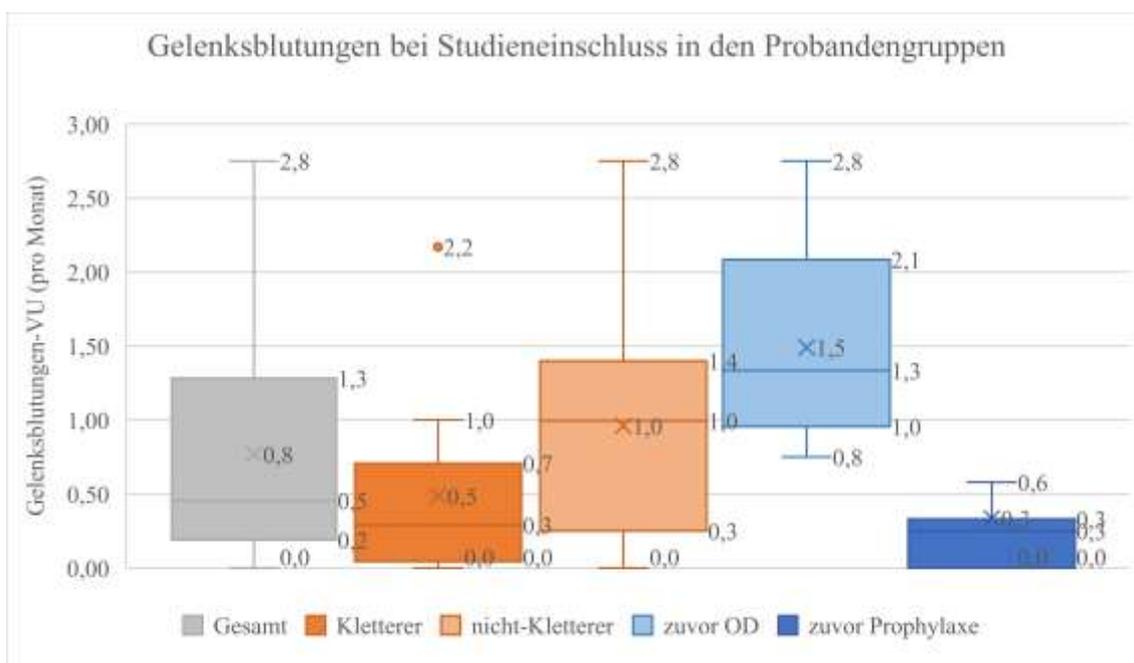


Abbildung 37 Gelenkblutungen bei Studieneinschluss in den Probandengruppen

Hier wird ersichtlich, dass Kletterer und zuvor Prophylaxe-Therapierte vor Studieneinschluss seltener Gelenkblutungen aufwiesen als ihre jeweiligen Gegengruppen.

Zur Differenzierung zwischen den Gruppen wurden in Abbildung 37 die ausgewerteten GB/Mon aufgetragen. Hierfür wurden die in der VU erhobenen Werte herangezogen, also

vor Therapieumstellung. Es wurde deutlich, dass unter K GB halb so häufig waren wie unter nK (Mittelwert: 0,5 zu 1,0 pro Monat). Unter zOD traten sogar fünfmal häufiger Gelenksblutungen auf, als zP (Mittelwert: 1,5 zu 0,3 pro Monat). Die Unterschiede in den Gruppen der K und nK weisen bezüglich der Gelenksblutungen (VU) keine statistische Signifikanz auf (Nach Mann-Whitney-U Test p-Wert $\text{Kletterer/nicht-Kletterer}$ 0,13). Der deutlichere Unterschied zwischen den Gruppen der zOD bzw. zP dagegen schon (Nach Mann-Whitney-U Test p-Wert OD/Proph. 0,00) (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den Gelenksblutungen (VU) in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten

Der p-Wert von 0,00 zeigte, dass der Unterschied in den GB/Monat (VU) zwischen zOD und zP signifikant unterschiedlich ist.

Statistik für Test^a

	Werte2
Mann-Whitney-U	9,500
Wilcoxon-W	129,500
Z	-3,475
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,001
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: ZuvorTherapie

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

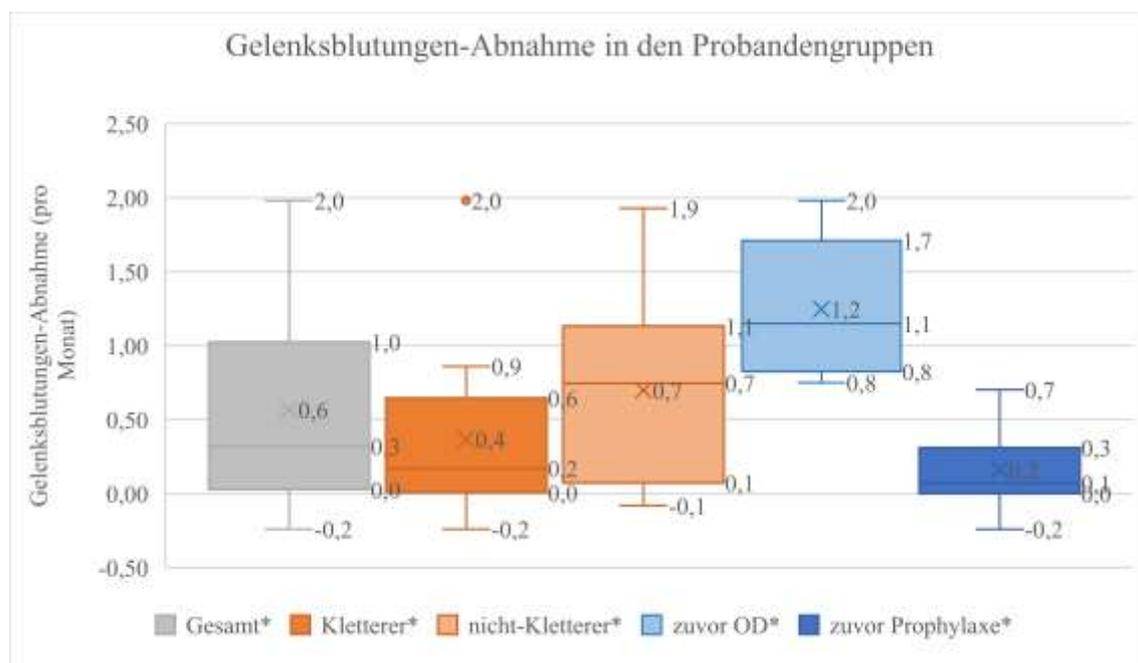


Abbildung 38 Gelenksblutungen-Abnahme in den Probandengruppen

Hier wurde ersichtlich, dass nK und zOD eine stärkere Abnahme der GB aufwiesen. Mit * markierte Gruppen weisen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Betrachten wir nun die Änderungen der GB von VU zu NU in den einzelnen Gruppen, ergibt sich das in Abbildung 38 gezeigte Schaubild. Es wurde deutlich, dass nK und zOD in näherungsweise gleichem Maß stärker profitierten (zweifach bzw. sechsfach), in dem sie zuvor auch stärker betroffen waren (zweifach bzw. fünffach). Die Abnahmen beliefen sich auf 80%, 70%, 80% und 67% (in der in Abbildung 38 genannten Reihenfolge). Prüften wir die Abnahme der Gelenksblutungen in den einzelnen Gruppen mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz, so ergaben sich die in Tabelle 18 gezeigten Werte. In jeder Probandengruppe, wie auch der Gesamtpopulation, war die Abnahme der GB durch den Therapiewechsel signifikant.

Tabelle 18 Signifikanzprüfung der Blutungsabnahmen von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests

Hier wurden die Abnahmen an Gelenks- und anderen Blutungen bezogen auf die Probandengruppen mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz überprüft. Signifikante Veränderungen sind grün hervorgehoben, solche mit Tendenz gelb.

Wilcoxon-Test Blutung - VU vs. NU	Gesamt		K		nK		zOD		zP	
	Z-Wert	p-Wert								
Gelenksblutungen	-3,65	0,00	-2,40	0,02	-2,79	0,01	-2,67	0,01	-2,20	0,03
Andere Blutungen	-3,77	0,00	-2,41	0,02	-2,83	0,01	-2,67	0,01	-2,41	0,02

Die Änderungen der Häufigkeit von GB in den Gruppen K und nK unterscheidet sich nicht signifikant (Nach Mann-Whitney-U Test $p_{K/nK}$ 0,18). Der deutlichere Unterschied in den Abnahmen von GB in den Gruppen der zOD und zP war dagegen signifikant (Nach Mann-Whitney-U Test $p_{zOD/zP}$ 0,00) (siehe Tabelle 19). Der Unterschied in den GB im Studienzeitraum zwischen K und nK (im Mittel 0,12 und 0,26 GB pro Monat) war dabei mit einem p-Wert von 0,32 nach Mann-Whitney-U Test nicht signifikant. Gleiches gilt für zOD und zP (im Mittel 0,24 und 0,17 GB pro Monat, p-Wert 0,76).

Tabelle 19 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den Änderungen der Gelenksblutungen in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten

Der p-Wert von 0,00 zeigte, dass der Unterschied in der Abnahme der GB unter zOD und zP signifikant war.

Statistik für Testa

	Werte
Mann-Whitney-U	2,000
Wilcoxon-W	122,000
Z	-3,907
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000b

a. Gruppenvariable: ZuvorTherapie

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

3.2.3.3. Andere Blutungen

Zur weiteren Analyse wurden in Abbildung 39 die ausgewerteten aB in den einzelnen Gruppen graphisch aufgetragen. Hierfür dienten die in der VU erhobenen Werte, also vor Therapieumstellung. Das Verhalten der Blutungshäufigkeiten ähnelte dem der Gelenksblutungen (siehe oben). nK schienen 3,5-mal häufiger aB zu erleiden als K (Mittelwert: 0,7 zu 0,2 pro Monat), zOD viermal häufiger als zP (Mittelwert: 0,8 zu 0,3 pro Monat).

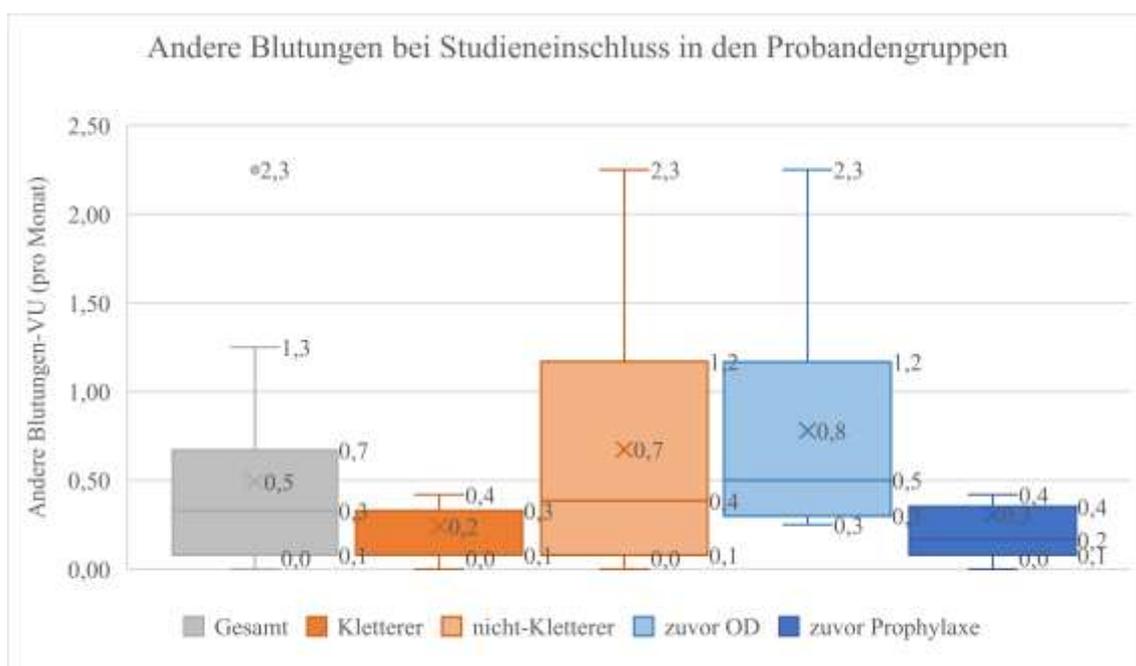


Abbildung 39 Andere Blutungen bei Studieneinschluss in den Probandengruppen

Ähnlich der GB, waren die aB in den Gruppen der nK und zOD vor Studieneinschluss häufiger.

Die Unterschiede in den Gruppen K und nK weisen bezüglich der aB (VU) keine statistische Signifikanz auf (Nach Mann-Whitney-U Test $p_{K/nK}$ 0,29). Der Unterschied zwischen den Gruppen zOD und zP war dagegen signifikant (Nach Mann-Whitney-U Test $p_{zOD/zP}$ 0,02) (siehe Tabelle 20). Betrachteten wir nun die Änderungen der aB von VU zu NU in den einzelnen Gruppen, ergab sich das in Abbildung 40 gezeigte Schaubild. Es wurde deutlich, dass nK und zOD auch hier in näherungsweise gleichem Maß stärker profitieren (2,5-fach bzw. siebenfach), in dem sie zuvor auch stärker betroffen waren (3,5-fach bzw. vierfach).

Tabelle 20 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den anderen Blutungen in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten

Der p-Wert von 0,02 zeigte, dass der Unterschied in den aB pro Monat (VU) in den Gruppen von zOD und zP signifikant unterschiedlich ist.

Statistik für Test^a

	Werte2
Mann-Whitney-U	25,500
Wilcoxon-W	130,500
Z	-2,382
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,017
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,016 ^b

a. Gruppenvariable: ZuvorTherapie

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Mittels Wilcoxon-Tests konnte die Abnahme von aB in jeder Gruppe als statistisch signifikant beschrieben werden (vergleiche Tabelle 18).

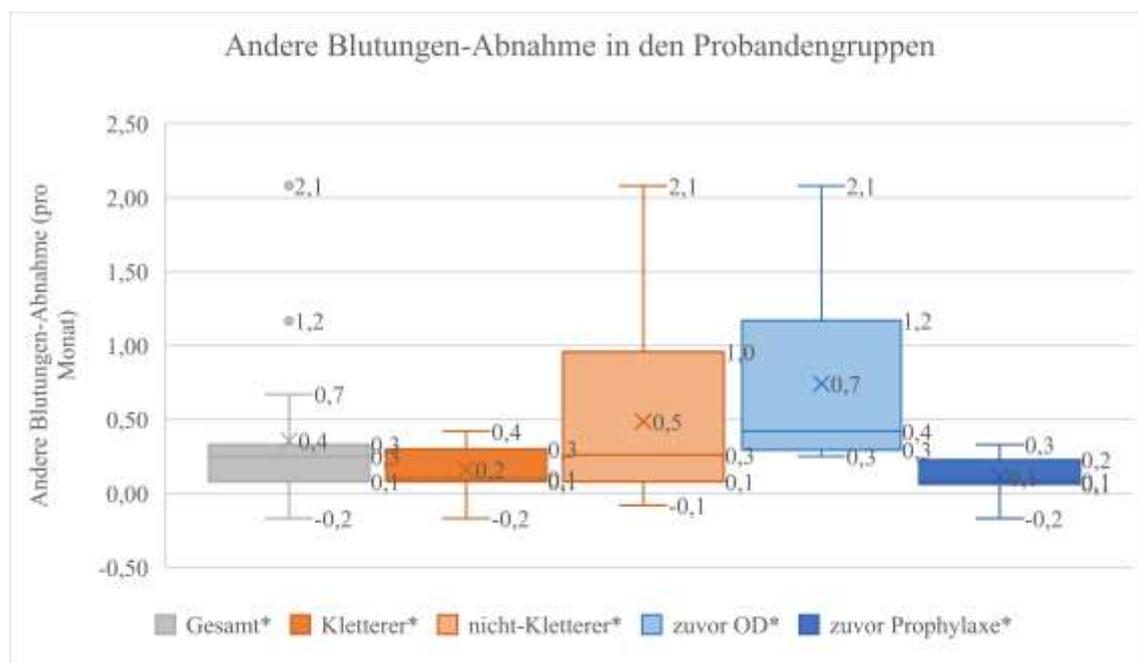


Abbildung 40 Andere Blutungen-Abnahme in den Probandengruppen

Hier wird ersichtlich, dass nK und zOD eine stärkere Abnahme der aB aufwiesen. Mit * markierte Gruppen weisen statistische Signifikanz in der Veränderung auf.

Verglichen wir die Verbesserungen der aB in den Gruppen K und nK mittels Mann-Whitney-U Test, so ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert Kletterer/nicht-Kletterer 0,41). Zwischen den Gruppen der zOD und zP hingegen war die Abnahme der aB signifikant unterschiedlich ($p_{zOD/zP}$ 0,00) (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den anderen Blutungen in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten

Der p-Wert von 0,00 zeigte, dass der Unterschied in den aB pro Monat in den Gruppen zOD und zP signifikant unterschiedlich waren.

Statistik für Test^a

	Werte
Mann-Whitney-U	6,000
Wilcoxon-W	111,000
Z	-3,602
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,000 ^b

a. Gruppenvariable: ZuvorTherapie

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

3.2.3.4. Korrelationen zu obigen Analysen

Hier wurden die Ergebnisse in der Blutungsauswertung mit denen der Häm-QoL-Auswertung und dem HJHS in Verbindung gebracht. Hierzu wurde mittels Spearman-Rho-Korrelation gearbeitet.

Abbildung 41 zeigt die graphische Darstellung des Zusammenhangs zwischen GB-Abnahme und der Änderung im HJHS-Gesamtscore. Obwohl die Ausgleichsgerade fällt, lässt sich aufgrund der deutlichen Streuung maximal ein Zusammenhang in der Studienpopulation erahnen.

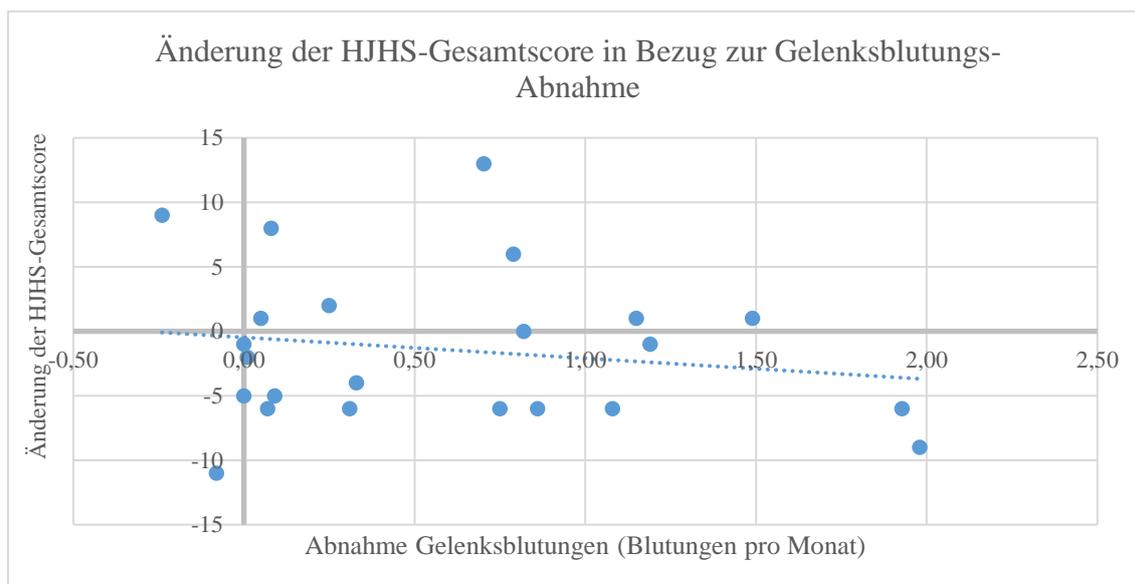


Abbildung 41 Änderung der HJHS-Gesamtscore in Bezug zur Blutungsabnahme

Es zeigte sich eine deutliche Streuung der Werte. Anhand der Ausgleichsgeraden ließ sich in der Studienpopulation der schwache mögliche Zusammenhang erahnen, dass mit steigender Gelenksblutungsabnahme der HJHS sank.

Bei einer Prüfung mittels Spearman-Rho auf Korrelation, ergab sich ein Korrelationskoeffizient von -0,15 bei einem p-Wert von 0,51. Es liegt also kein eindeutiger Zusammenhang vor.

Wir suchten nun einen Zusammenhang zwischen der Blutungsabnahme und der Veränderung im Hämo-QoL-A und trugen diese gegeneinander auf. Es ergab sich das in Abbildung 42 gezeigte Schaubild. Wieder streuten die Werte deutlich, die Graphen zeigten aber einen möglichen Zusammenhang. Nach Berechnung mittels Spearman-Rho-Korrelation war dieser schwach ausgeprägt und nicht signifikant (für GB: Korrelationskoeffizient 0,33 bei p-Wert 0,13, für aB: Korrelationskoeffizient 0,25 bei p-Wert 0,26)

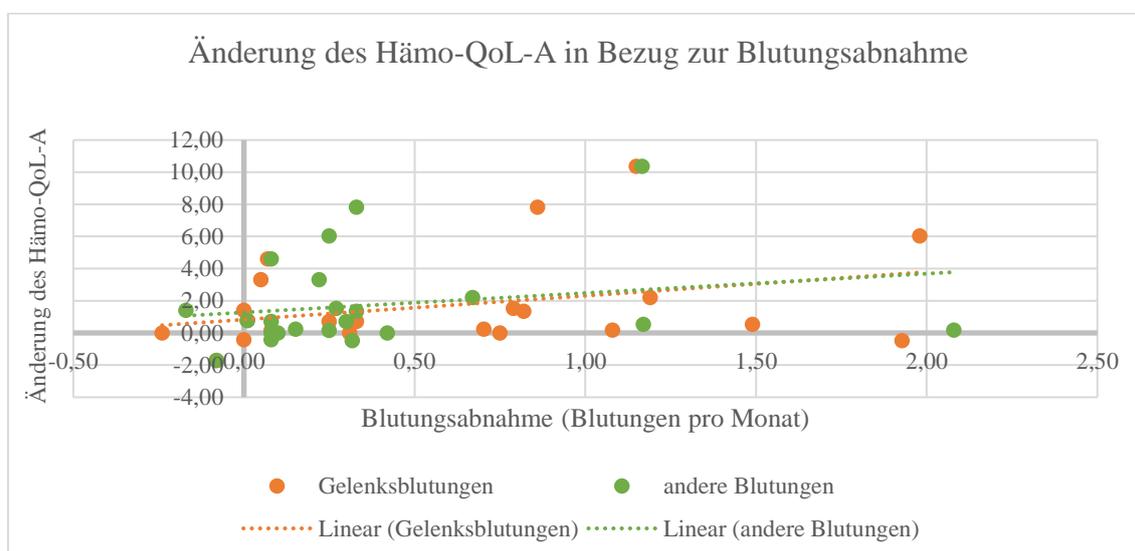


Abbildung 42 Änderung des Hämo-QoL-A in Bezug zur Blutungsabnahme

Es zeigte sich eine deutliche Streuung der Werte. Anhand der Ausgleichsgeraden ließ sich in der Studienpopulation ein schwacher Zusammenhang erahnen. Mit steigender Abnahme an Gelenksblutungen wie auch anderen Blutungen schien der Hämo-QoL-A stärker zu steigen.

3.2.3.5. Zusammenfassung

Unter K traten GB halb so häufig wie unter nK auf (Mittelwert: 0,5 zu 1,0 pro Monat). Unter zOD sogar fünfmal häufiger und signifikant als unter zP (Mittelwert: 1,5 zu 0,3 pro Monat).

Der Mittelwert der GB/Mon viel im Studienzeitraum um 74%, der Mittelwert der aB um 65%. nK und zOD konnten in näherungsweise gleichem Maß stärker profitieren (Abnahme der GB und aB), in dem sie zuvor auch stärker betroffen waren. In jeder

Probandengruppe wie auch der Gesamtpopulation war die Abnahme der GB sowie aB durch den Therapiewechsel signifikant. Die Abnahmen beider Blutungsformen war in der Gruppe der zOD signifikant höher als bei zP.

Im Studienzeitraum war der Unterschied in den GB zwischen K und nK (im Mittel 0,12 und 0,26 GB pro Monat) mit einem p-Wert von 0,32 nach Mann-Whitney-U Test nicht signifikant. Gleiches gilt für zOD und zP (im Mittel 0,24 und 0,17 GB pro Monat, p-Wert 0,76).

Die Ergebnisse entsprachen der Annahme, dass unter einer intensivierten Prophylaxe die Blutungshäufigkeit abnimmt. Dies konnte erstmals für die hier verwendete Therapieform gezeigt werden.

3.2.4. Faktorverbrauch

3.2.4.1. Allgemeines

Proband 23 und 37 wurde wie unter 3.2.3 erläutert zusätzlich ausgeschlossen. Zur Analyse des Faktorverbrauchs, wurden die wichtigsten Auswertungsergebnisse in Tabelle 22 zusammengefasst. Der prophylaxebedingte Faktorverbrauch (pF) verdoppelte sich in der Gesamtpopulation von im Mittel $148,3 \pm 121,8$ auf $299,2 \pm 130,4$ IU/Mon/kg. Der blutungsbedingte Faktorverbrauch (bF) hingegen sank von im Mittel $53,0 \pm 52,0$ auf $18,6 \pm 25,8$ IU/Mon/kg und damit um 65%. Der totale Faktorverbrauch (tF) stieg dadurch von $201,3 \pm 114,0$ um 58% auf $317,8 \pm 135,5$ IU/Mon/kg.

Tabelle 22 Faktorverbrauch in Studienpopulation

Die Tabelle listet den Faktorverbrauch in den einzelnen Probanden der Studienpopulation auf. Er wurde eingeteilt in Prophylaxe (P), Blutung (B) und Eventbedingt (hier der Übersichtlichkeit halber nicht aufgeführt, da dieser Unterpunkt bei weiteren Berechnungen ausgeschlossen wurde), sowie einen Totalverbrauch (T). Die ersichtlichen Anstiege waren signifikant.

Proband	Gewicht	Studien- dauer	Faktorverbrauch – 1 a vor VU (/Mon/kg)			Faktorverbrauch - in Studie (/Mon/kg)			Anstieg - Studie zu Vorjahr (/Mon/kg)		
	Kg		Mon	T	P	B	T	P	B	T	P
01 HA	81,5	17,27	122,3	95,5	26,9	225,2	212,4	12,8	102,9	116,9	-14,1
02 HA	70	16,26	383,3	361,9	21,4	414,7	365,5	49,2	31,3	3,6	27,8
03 HA	67,5	11,51	125,9	51,9	74,1	266,5	266,5	0,0	140,6	214,7	-74,1
04 HA	115	21,27	193,5	48,6	144,9	300,9	286,2	14,7	107,4	237,6	-130,2
05 HA	60,5	8,48	214,9	212,1	2,8	226,0	222,1	3,9	11,2	10,0	1,1
06 HA	74	21,85	208,3	185,8	22,5	296,9	279,6	17,3	88,6	93,8	-5,2
07 HA	69,5	23,51	128,3	117,5	10,8	553,3	542,3	11,0	425,0	424,8	0,2
08 HA	104,5	13,18	173,8	169,1	4,8	164,0	161,1	2,9	-9,8	-7,9	-1,9
10 HA	87,6	16,34	216,9	109,0	107,9	317,2	300,4	16,8	100,3	191,4	-91,2

Proband	Gewicht	Studien- dauer	Faktorverbrauch -1 a Vor VU (/Mon/kg)			Faktorverbrauch -1 a Vor VU (/Mon/kg)			Anstieg – Studie zu Vorjahr (/Mon/kg)		
	Kg		Mon	T	P	B	T	P	B	T	P
11 HA	87	12,07	92,0	5,7	86,2	291,5	285,8	5,7	199,6	280,0	-80,5
12 HA	82	13,51	466,5	267,3	199,2	626,3	506,3	120,0	159,9	239,0	-79,2
13 HA	65	8,35	478,2	452,6	25,6	659,5	659,5	0,0	181,3	207,0	-25,6
14 HA	93	14,27	322,6	313,6	9,0	319,5	310,5	9,0	-3,1	-3,1	0,1
17 HA	58	6,94	275,9	274,4	1,4	487,1	487,1	0,0	211,3	212,7	-1,4
18 HA	71	5,75	309,9	309,9	0,0	391,7	391,7	0,0	81,8	81,8	0,0
19 HA	87,5	13,35	57,1	5,7	51,4	214,1	193,5	20,5	156,9	187,8	-30,9
21 HA	78	8,28	113,2	94,0	19,2	309,5	309,5	0,0	196,2	215,5	-19,2
22 HA	108	5,33	67,1	0,0	67,1	163,4	159,9	3,5	96,3	159,9	-63,7
25 HA	75,5	11,08	128,0	114,8	13,2	253,4	246,3	7,2	125,4	131,5	-6,1
26 HA	81	8,58	124,5	117,3	7,2	208,6	191,4	17,3	84,1	74,1	10,1
27 HA	88	10,95	197,0	100,4	96,6	260,5	225,2	35,3	63,6	124,9	-61,3
28 HA	68	11,87	133,6	47,8	85,8	280,0	247,8	32,2	146,5	200,0	-53,6
29 HA	95	11,84	176,3	105,3	71,1	176,1	121,0	55,1	-0,2	15,7	-15,9
36 HA	70,5	10,88	122,9	0,0	122,9	220,3	208,6	11,7	97,4	208,6	-111,2
Mittel	80,7	12,61	201,3	148,3	53,0	317,8	299,2	18,6	116,4	150,8	-34,4
SA	14,5	4,77	114,0	121,8	52,0	135,5	130,4	25,8	90,4	103,3	41,6

Mon = Monat, T = Total, P = Prophylaxe, B = Blutung, Mittel = Mittelwert, SA = Standardabweichung, VU = Voruntersuchung

Überprüfen wir die beobachteten Veränderungen mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz, ergab sich das in Tabelle 23 dargestellte Ergebnis. Die oben beschriebenen Beobachtungen konnten als statistisch signifikant bezeichnet werden.

Tabelle 23 Signifikanzprüfung der Änderungen im Faktorverbrauch von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests

Hier wurden die Änderungen des Faktorverbrauchs bezogen auf die Probandengruppen mittels Wilcoxon-Tests auf Signifikanz überprüft. Signifikante Veränderungen sind grün hervorgehoben, solche mit Tendenz gelb.

Wilcoxon-Test F-Verbr. - VU vs. NU	Gesamt		zOD		zP	
	Z-Wert	p-Wert	Z-Wert	p-Wert	Z-Wert	p-Wert
Verbrauch-Total	-4,11	0,00	-2,67	0,01	-3,07	0,00
Verbrauch-Blutung	-3,39	0,00	-2,67	0,01	-1,64	0,10
Verbrauch-Prophylaxe	-4,17	0,00	-2,67	0,01	-3,18	0,00

3.2.4.2. Probandengruppen

Zu Beginn sollten die Probandengruppen zOD und zP untersucht werden. Tabelle 24 listet die Mittelwerte des jeweiligen Faktorverbrauchs in den Gruppen auf. Vor Studieneinschluss substituierten zOD 93,0 IU/Mon/kg blutungsbedingt, bei zP waren es 29,0 IU/Mon/kg. Dieser Anteil fiel durch den Therapiewechsel auf 15,6 um 83% bzw. auf 20,4 um 30%. Bei zOD stieg dabei gleichzeitig der Faktorverbrauch für Prophylaxe um 200,5 IU/Mon/kg auf das fast sechsfache. Bei zP belief sich der Anstieg auf 121,0 IU/Mon/kg,

was fast 50% des Ausgangswerts ausmachte. Außerdem hatten zOD im Studienzeitraum einen um 96,9 IU/Mon/kg niedrigeren Faktorverbrauch als Probanden ihrer Gegengruppe.

Tabelle 24 Faktorverbrauch in den Probandengruppen zOD und zP

Hier wurde der Faktorverbrauch in den Gruppen zOD und zP aufgetragen. Ein Anstieg des Prophylaxe- und ein Abfall des Blutungs-Faktorverbrauchs waren zu erkennen.

Gruppe	Gewicht Kg	Studien- dauer Mon	Faktorverbrauch – 1 a vor VU (/Mon/kg)			Faktorverbrauch - in Studie (/Mon/kg)			Anstieg - Studie zu Vorjahr (/Mon/kg)		
			T	P	B	T	P	B	T	P	B
Gesamt	80,7	12,61	201,3	148,3	53,0	317,8	299,2	18,6	116,4	150,8	-34,4
zOD	86,6	12,62	134,0	41,0	93,0	257,2	241,5	15,6	123,2	200,5	-77,4
zP	77,2	12,61	241,7	212,7	29,0	354,1	333,8	20,4	112,4	121,0	-8,6

zOD = zuvor on demand Therapierte, zP = zuvor prophylaktisch Therapierte, Mon = Monat, T = Total, P = Prophylaxe, B = Blutung, VU = Voruntersuchung

Der beobachtete Anstieg des Gesamt- sowie Prophylaxe-Faktorverbrauchs in beiden Gruppen war nach Wilcoxon-Test signifikant (vergleiche Tabelle 23). Gleiches galt für das Abfallen des blutungsbedingten Faktorverbrauchs unter zOD. Nicht signifikant jedoch ist dieser Abfall unter zP (Hier ist lediglich eine Tendenz zu erkennen (pWert 0,10)).

Auffällig waren außerdem die Unterschiede im Faktorverbrauch während der Studie. Hier wiesen zP einen um fast 50% höheren Verbrauch auf. Statistisch signifikant waren diese Unterschiede nach Mann-Whitney-U-Test jedoch nicht (vergleiche Tabelle 25).

Tabelle 25 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test bei Faktorverbrauchunterschieden im Studienzeitraum in den Gruppen zOD und zP

Die beobachteten Unterschiede zwischen zOD und zP waren weder für pF und bF noch für tF signifikant.

Statistik für Test^a

	FV_P_NU	FV_B_NU	FV_T_NU
Mann-Whitney-U	45,000	57,000	45,000
Wilcoxon-W	90,000	177,000	90,000
Z	-1,342	-,629	-1,342
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,180	,529	,180
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,194 ^b	,558 ^b	,194 ^b

a. Gruppenvariable: Therapie

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Nun sollten K und nK untersucht werden. Da sich zOD und zP in diesen Gruppen mischten, war es für die Auswertung des Faktorverbrauchs nicht sinnvoll, Unterschiede

in den VU zum Verbrauch zu analysieren. Vielmehr sollte hier der Schwerpunkt auf den Faktorverbrauch im Studienzeitraum gelegt werden. Tabelle 26 listet die Mittelwerte der Probandengruppen auf. Hier wurde ersichtlich, dass K einen um 25,9 IU/Mon/kg höheren Prophylaxeverbrauch aufwies, wohingegen der Blutungsverbrauch 14,9 IU/Mon/kg niedriger lag.

Tabelle 26 Faktorverbrauch in den Probandengruppen Kletterer und nicht-Kletterer

Hier ist der Faktorverbrauch in den Gruppen Kletterer und nicht-Kletterer aufgetragen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren hier deutlich geringer und anders ausgeprägt als unter zOD und zP.

Gruppe	Gewicht	Studien-dauer	Faktorverbrauch - in Studie (/Mon/kg)		
	Kg	Mon	T	P	B
Gesamt	80,7	12,61	317,8	299,2	18,6
Kletterer	77,5	11,66	329,2	319,3	9,9
Nicht-Kletterer	83,0	13,73	318,2	293,4	24,8

Untersuchte man diese Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test, so erkannte man eine Tendenz in den unterschiedlichen bF. Signifikanz lag nicht vor (siehe Tabelle 27).

Tabelle 27 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test bei Faktorverbrauchunterschieden im Studienzeitraum in den Gruppen Kletterer und nicht-Kletterer

Signifikanz in den beobachteten Unterschieden lag nicht vor. Bezüglich des blutungsbedingten Faktorverbrauchs war von einer Tendenz zu sprechen.

Statistik für Test^a

	FV_P_NU	FV_B_NU	FV_T_NU
Mann-Whitney-U	60,000	38,000	61,000
Wilcoxon-W	126,000	116,000	127,000
Z	-,369	-1,732	-,308
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,712	,083	,758
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,740 ^b	,091 ^b	,786 ^b

a. Gruppenvariable: Klettern

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

3.2.4.3. Korrelationen zu obigen Analysen

Zu Beginn sollte untersucht werden, ob ein Anstieg des Prophylaxe-Faktorverbrauchs mit einer Verbesserung des Gelenkstatus in Verbindung steht. Hierfür wurde in Abbildung 43 die Änderung im HJHS auf den Anstieg im Prophylaxe-Faktorverbrauch aufgetragen. Ein Zusammenhang war dabei nicht zu erkennen.

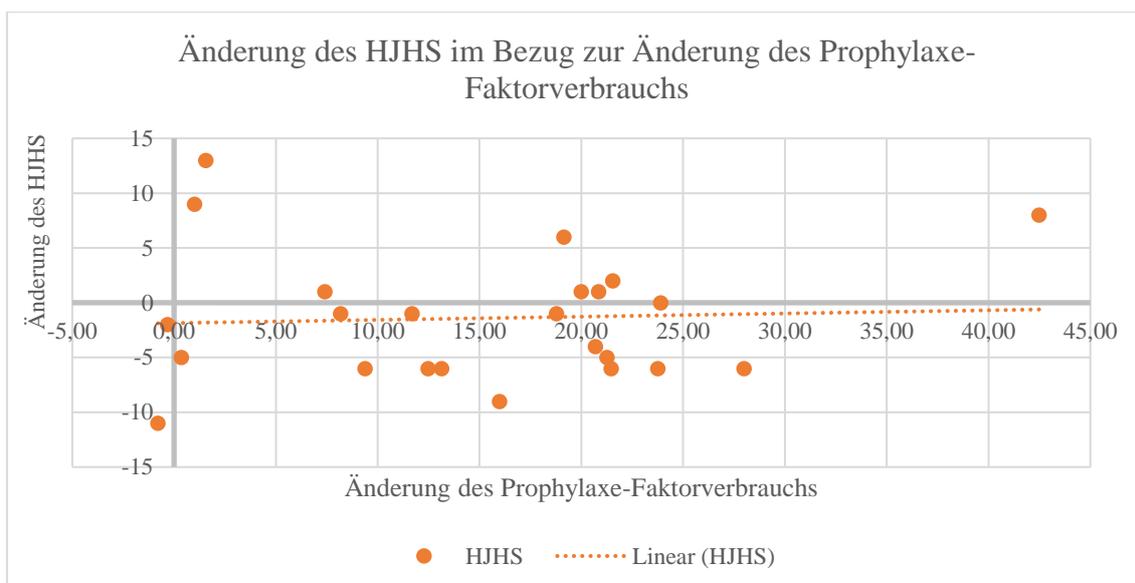


Abbildung 43 Änderung des HJHS im Bezug zur Änderung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs

Bei der Auftragung der Änderungen im HJHS auf die Änderung im Prophylaxe-Faktorverbrauch war kein Zusammenhang zu erkennen.

Zur Analyse eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer Änderung in der Lebensqualität und einer intensivierten Prophylaxe (in Bezug zu einem erhöhten Faktorverbrauch für die Prophylaxe) wurden diese Ergebnisse aufeinander aufgetragen (siehe Abbildung 44)

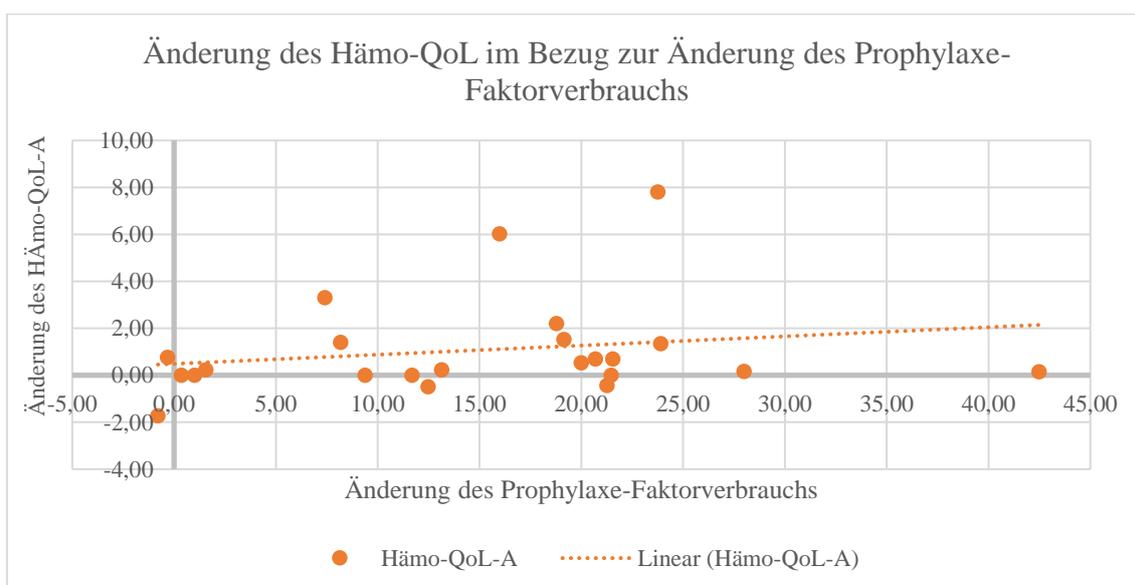


Abbildung 44 Änderung des HÄmo-QoL im Bezug zur Änderung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs

Bei der Auftragung der Änderungen im HÄmo-QoL-A auf die Änderung im Prophylaxe-Faktorverbrauch war eine leichte Steigung im Graphen, im Sinne eines möglichen Zusammenhangs zu erkennen.

Nach Spearmans-Rho war dieser Zusammenhang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,23 bei einem p-Wert von 0,28 schwach ausgeprägt und nicht signifikant.

Zuletzt sollte nach einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Blutungsabnahme und einem Anstieg des Prophylaxe-Faktorverbrauchs gesucht werden. Die diesbezügliche graphische Darstellung in Abbildung 45 ließ erkennen, dass ein gesteigerter Prophylaxe-Faktorverbrauch mit einer Abnahme von Gelenksblutungen und anderen Blutungen assoziiert zu sein schien.

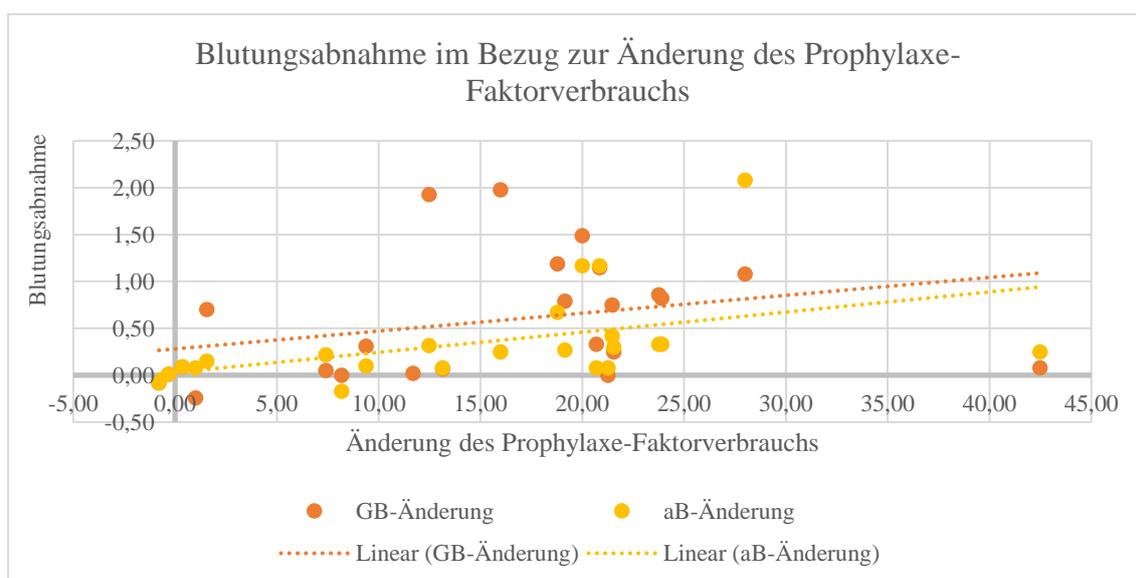


Abbildung 45 Blutungsabnahme im Bezug zur Änderung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs

Anhand dieser Graphen war zu erkennen, dass mit steigendem Prophylaxe-Faktorverbrauch die Häufigkeit von Gelenksblutungen sowie anderen Blutungen abzunehmen schien.

Die Korrelationstestung nach Spearmans-Rho ergibt das in Tabelle 28 gezeigte Ergebnis.

Tabelle 28 Korrelationstestung nach Spearmans-Rho für Blutungsabnahme und Zunahme des Prophylaxe-Faktorverbrauch

Eine Zunahme des Prophylaxe-Faktorverbrauch korrelierte statistisch signifikant mit einer Abnahme der Gelenksblutungen und anderen Blutungen.

Korrelationen

		GB_Ä	aB_Ä
Spearman-Rho	FV_P_Ä		
	Korrelationskoeffizient	,467*	,649**
	Sig. (2-seitig)	0,022	0,001
	N	24	23

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,47 bzw. 0,65 bei einem p-Wert von 0,02 bzw. 0,00 lag ein statistisch signifikanter, mäßiger bis deutlicher Zusammenhang zwischen einer Erhöhung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs und einer Abnahme an GB und aB vor.

3.2.4.4. Zusammenfassung

In der Gesamtpopulation konnte etwa eine Verdopplung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs, bei einer Abnahme des blutungsbedingten Faktorverbrauchs um 65% beobachtet werden. Diese Veränderungen wiesen statistische Signifikanz auf.

In den Gruppen der zOD und zP stieg ebenfalls der Prophylaxeverbrauch signifikant. Die Abnahme des Blutungsverbrauchs fiel bei zuvor OD-Therapierten deutlicher aus und wies auch nur hier statistische Signifikanz auf. Hingegen die Unterschiede zwischen den Gruppen nicht.

K und nK unterschieden sich geringer als die Gruppen der zOD und zP. K ließen einen geringeren bF mit statistischer Tendenz im Unterschied zu nK erkennen.

Ein gesteigerter Prophylaxe-Faktorverbrauch schien nicht im Zusammenhang mit einer HJHS-Verbesserung zu stehen. Eine Tendenz hingegen war im Zusammenhang mit dem Häm-QoL-A und statistische Signifikanz beim Zusammenhang mit GB und aB zu erkennen.

3.2.5. Substitutionsadhärenz

Proband 23 führte keine Dokumentation im Studienzeitraum und wurde daher bei dieser Auswertung ausgeschlossen. Eine Berechnung erfolgte anhand der Ausgewerteten Substitutionskalender. Hierbei wurde jede Substitution erfasst und unter Berücksichtigung des pharmakokinetikadaptierten Therapieplans beurteilt. Aus den zu spät erfolgten Substitutionen konnten die ungeschützten Tage und darüber die Geschützten Tage pro Monat bestimmt werden. Diese werden hier als Maß für die Adhärenz herangezogen und reichen von 0 bis 30 Tage.

3.2.5.1. Allgemeines und Altersverteilung

Bei der Betrachtung der Therapieadhärenz in der Gesamtpopulation in Tabelle 29 erkannte man ein Minimum von durchschnittlich 22,3 und ein Maximum von

durchschnittlich 30 geschützten Tagen pro Monat. Der Mittelwert liegt bei 27 Tagen (90%), mit einer Standardabweichung von 2,6 Tagen (8,7%). Bei Proband 25 und 29 war kaum Regelmäßigkeit in den Substitutionen zu erkennen.

Tabelle 29 Auflistung der Substitutionsadhärenzen in der Studienpopulation

Die Substitutionsadhärenz wurde in Geschützten Tagen pro Monat mit einem Minimum von 0 und Maximum von 30 angegeben. In der Studienpopulation schwankten diese von 22,3 bis 30 Tage.

Patient	Geschützte Tage pro Monat	Patient	Geschützte Tage pro Monat
01-01 HA	27,3	01-18 HA	29,1
01-02 HA	26,9	01-19 HA	29,6
01-03 HA	27,0	01-21 HA	24,6
01-04 HA	24,1	01-22 HA	24,2
01-05 HA	30,0	01-25 HA	22,8
01-06 HA	22,3	01-26 HA	22,5
01-07 HA	27,1	01-27 HA	28,7
01-08 HA	29,5	01-28 HA	30,0
01-10 HA	28,0	01-29 HA	22,5
01-11 HA	28,5	01-36 HA	29,7
01-12 HA	29,5	01-37 HA	28,5
01-13 HA	26,0	Mittelwert	27,0
01-14 HA	27,4	SA	2,6
01-17 HA	29,7		

Trug man die Substitutionsadhärenz auf das Patientenalter auf, ergab sich der in Abbildung 46 gezeigte Graph. Es ließ sich bei deutlicher Streuung eine schwache Steigung in der Ausgleichsgeraden erkennen.

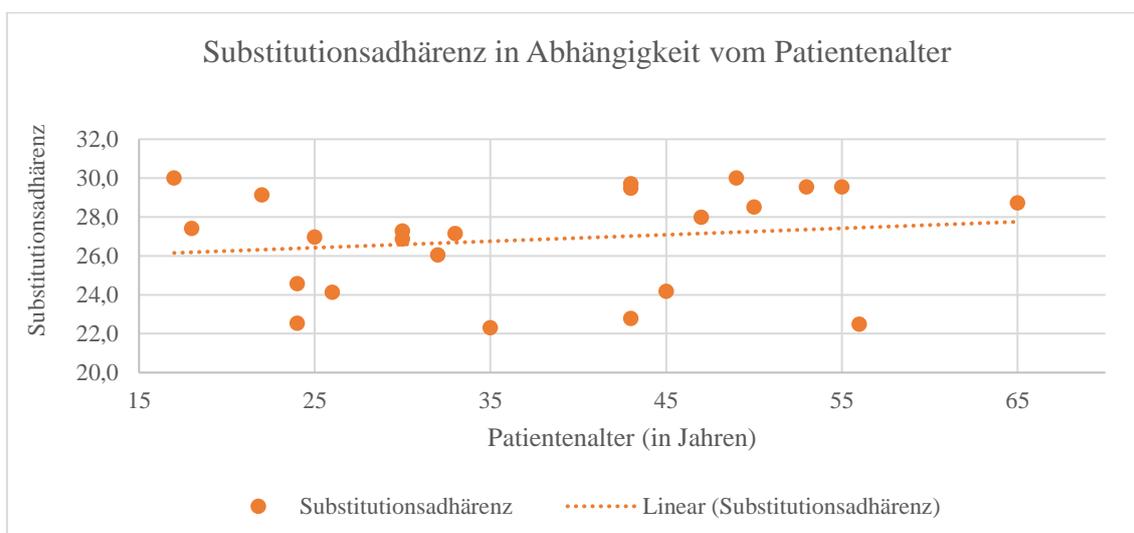


Abbildung 46 Substitutionsadhärenz in Abhängigkeit vom Patientenalter

Am steigenden Graphen der Ausgleichsgeraden ließ sich bei deutlicher Streuung ein Zusammenhang mit geringer Wahrscheinlichkeit vermuten. Mit steigendem Alter hätte eine Zunahme in der Therapieadhärenz vorliegen können.

Bei einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman-Rho von 0,24 und einem p-Wert von 0,25 war dieser Zusammenhang schwach und nicht signifikant.

3.2.5.2. Probandengruppen

Das in Abbildung 47 dargestellte Boxplot-Diagramm verdeutlicht die Unterschiede zwischen den Probandengruppen. Hier wurde ersichtlich, dass nK und zOD eine um 1,7 bzw. 1,1 Tage höhere Adhärenz aufweisen als ihre Gegengruppen.

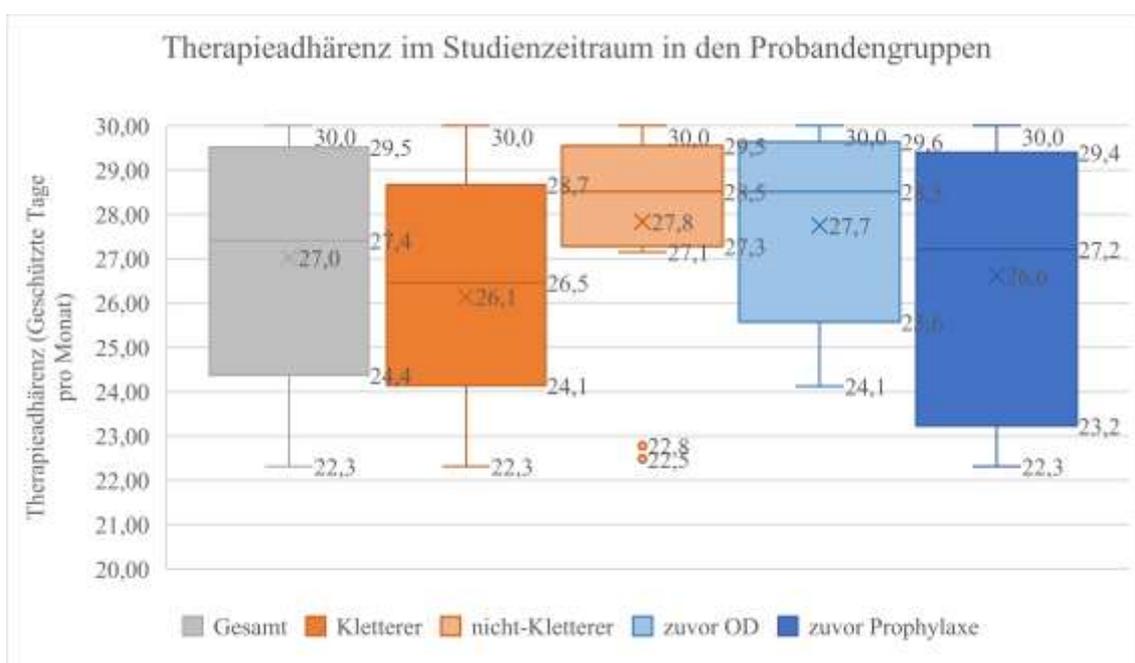


Abbildung 47 Therapieadhärenz im Studienzeitraum in den Probandengruppen

Graphische Darstellung der Substitutionsadhärenzen in den einzelnen Probandengruppen. Es wurde deutlich, dass K und zP im Durchschnitt eine geringere Adhärenz aufwiesen als ihre Gegengruppen.

Verglichen wir die Adhärenz in den Gruppen untereinander mittels Mann-Whitney-U-Test, so lag bei K/nK mit einem p-Wert von 0,10 eine Tendenz vor. Bei den Gruppen der zOD/zP wurde der p-Wert mit 0,29 bestimmt.

3.2.5.3. Korrelation zu obigen Analysen

Interessant war nun, ob eine höhere Therapieadhärenz auch ein besseres Outcome zur Folge hatte. Um dies festzustellen, wurden die obigen Ergebnisse auf Korrelation mit der

Adhärenz überprüft. Zuerst sollte analysiert werden, ob bei höherer Therapieadhärenz auch höhere Verbesserungen im HJHS folgten. Abbildung 48 verdeutlicht dies graphisch. Ein Zusammenhang ist dabei nicht zu erkennen.

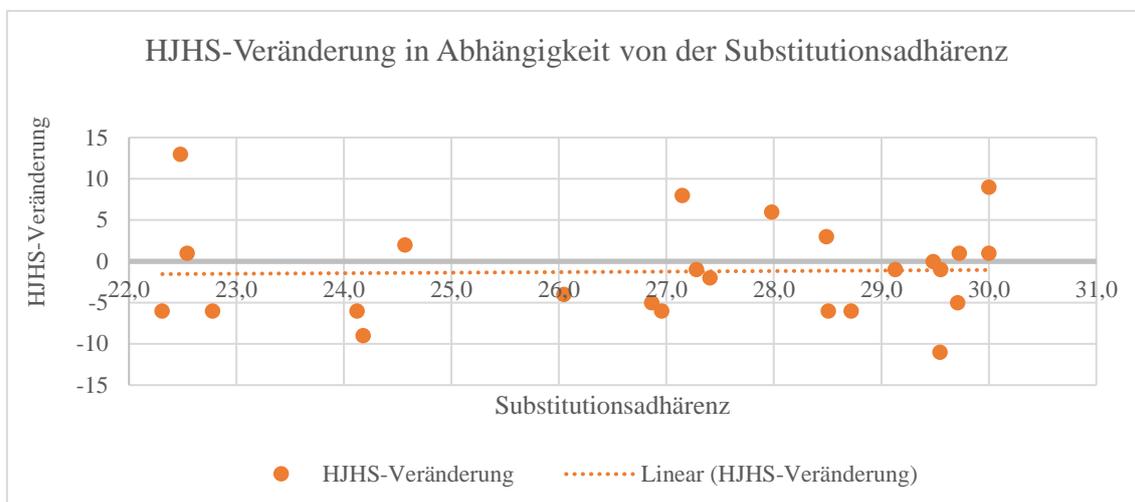


Abbildung 48 HJHS-Veränderung in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz

Ein Zusammenhang zwischen Therapieadhärenz und HJHS-Veränderung ist nicht zu erkennen.

Um einen möglichen Zusammenhang mit einer Veränderung in der Lebensqualität ersichtlich zu machen, wurde auch dies aufeinander aufgetragen (siehe Abbildung 49). Hierbei war ein leichter Negativtrend zu erkennen.

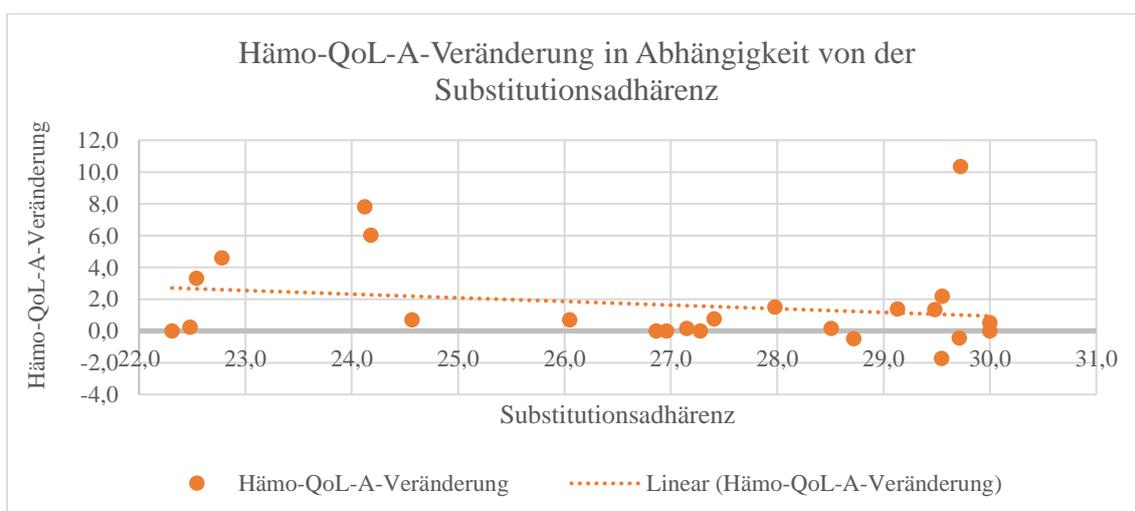


Abbildung 49 Hämo-QoL-A-Veränderung in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz

Das Abfallen des Graphen konnte als Negativtrend gedeutet werden. Scheinbar fielen höhere Therapieadhärenzen mit geringeren Hämo-QoL-A-Verbesserungen in der Studienpopulation zusammen.

Überprüfte man diesen Trend nach Spearman-Rho, so ergab sich ein Korrelationskoeffizient von -0,18 bei einem p-Wert von 0,39. Der Zusammenhang war somit äußerst schwach und nicht statistisch signifikant.

Als nächstes sollte die Substitutionsadhärenz mit der Blutungshäufigkeit im Studienzeitraum in Verbindung gebracht werden. Hierzu wurden auch diese gegeneinander aufgetragen (siehe Abbildung 50). Ein klarer Zusammenhang war jedoch auch hier nicht zu erkennen.

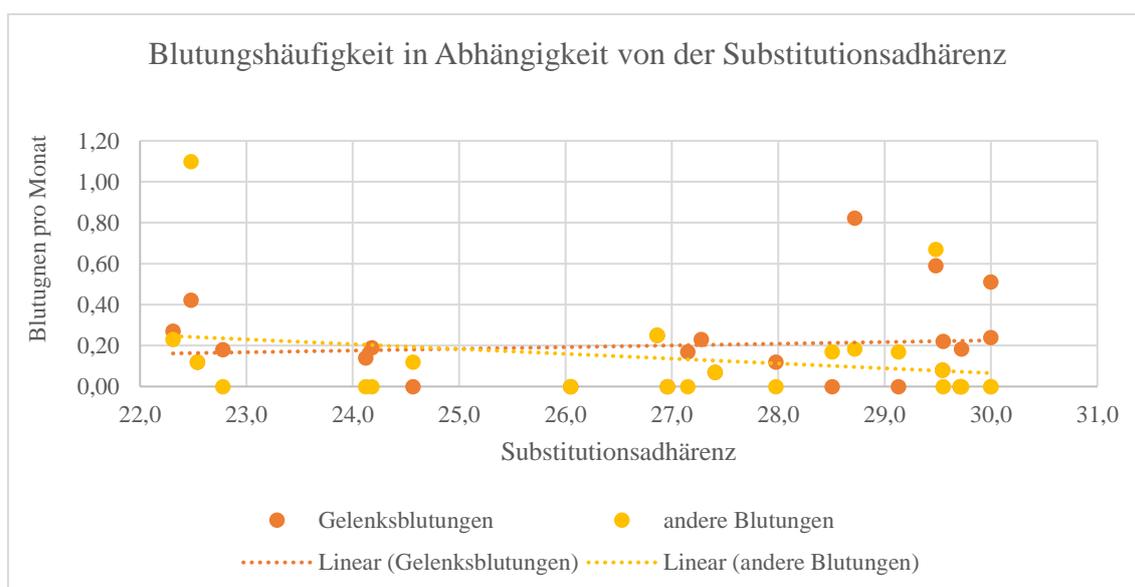


Abbildung 50 Blutungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz

In dieser Abbildung war kein klarer Zusammenhang zwischen der bestimmten Therapieadhärenz und den Blutungshäufigkeiten zu erkennen.

Bei suffizienter Therapieadhärenz in Form von nicht auftretenden ungeschützten Tagen, sollte der blutungsbedingte Faktorverbrauch im Studienzeitraum sinken. Gleichzeitig könnte der Prophylaxe-Faktorverbrauch steigen. Nach diesen möglichen Zusammenhängen wurde in Abbildung 51 gesucht. Bestätigt werden konnte dabei nur letzteres. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,07 nach Spearman-Rho und einem p-Wert von 0,74 war dieser Zusammenhang jedoch weder signifikant noch nennenswert ausgeprägt.

Halbwertszeit kumuliert-basierend auf allen Untersuchungen schätzen, die mit einer Labormethode von einem Probanden erfolgten (kumulierte Bestimmung - im Idealfall also zwei pro Proband, einstufig und chromogen). Lag nur eine Untersuchung vor, war dies nicht möglich. In diesem Punkt sollten die Unterschiede zwischen den Labormethoden in den einzelnen Untersuchungen und den kumulierten Bestimmungen, sowie die Schwankung zwischen Einzel- und kumulierter Bestimmung bezüglich der jeweiligen Labormethode herausgearbeitet werden.

In den jeweiligen Unterpunkten wurden nur solche Untersuchungen bzw. Probanden zur Auswertung herangezogen, welche einen Vergleich zwischen den Labormethoden zuließen. Lag also zum Beispiel nur eine einstufige Bestimmung des F VIII-Levels vor, so wurde diese Probe und gegebenenfalls der Proband exkludiert (betrif 12 Proben). Lag insgesamt nur ein Untersuchungszeitpunkt vor, so war eine kumulierte Bestimmung nicht möglich und in diesem Punkt ein Ausschluss des Probanden vonnöten (betrif 10 Probanden).

Tabelle 30 Auflistung der kumulierten Halbwertszeit-Schätzungen

Anhand dieser Auflistung und des Berechneten Mittelwerts, sowie Standardabweichung ließ sich bereits ein erster Unterschied erkennen. $T_{1/2}$ _{chromogen} wurden im Durchschnitt kürzer geschätzt. Es wurden nur solche $T_{1/2}$ _{einstufig} bei den Berechnungen herangezogen, zu denen auch eine $T_{1/2}$ _{chromogen} vorlag.

Proband	T1/2		Proband	T1/2	
	einstufig	chromogen		einstufig	chromogen
01-01 HA	14,2	11,7	01-18 HA	12,3	12,4
01-02 HA	16,8		01-19 HA	15,1	14,9
01-03 HA	19,0		01-21 HA	13,0	13,7
01-04 HA	14,1		01-22 HA	17,1	15,2
01-05 HA	16,6		01-23 HA	13,9	13,4
01-06 HA	14,0	10,7	01-25 HA	16,8	16,4
01-07 HA	16,9		01-26 HA	13,7	12,7
01-08 HA	18,1	17,4	01-27 HA	21,1	18,1
01-10 HA	13,7	12,5	01-28 HA	15,4	13,8
01-11 HA	14,6	13,0	01-29 HA	18,2	15,4
01-12 HA	12,1	12,2	01-36 HA	16,0	14,8
01-13 HA	9,8	9,4	01-37 HA	18,1	15,8
01-14 HA	13,9	12,9	Durchschnitt	15,1	13,8
01-17 HA	16,4	14,4	SA	2,5	2,1

Tabelle 30 listet die Probanden mit den jeweiligen kumulierten $t_{1/2}$ -Schätzungen auf. Bei den Probanden 02 bis 05 und 07 lagen keine ausreichenden Mengen abgefrorenen Citrat-Plasmas für weitere Untersuchungen vor. Hier war bereits eine kürzere Halbwertszeit bei Schätzungen auf der Basis von chromogenen Labormethoden zu erkennen.

3.3.2. Einstufige versus Chromogene F8-Bestimmung

3.3.2.1. Einzelmessungen und deren T1/2-Schätzung

In dieser Auswertung wurden 31 Probanden mit insgesamt 106 T1/2-Schätzungen (davon jeweils die Hälfte basierend auf einstufiger und chromogener Bestimmung) herangezogen, die in Abbildung 52 aufgetragen wurden. Es wurde deutlich, dass sich Spannweite und Interquartilsabstand nicht nennenswert unterschieden. Maximum, Mittelwert und Minimum waren jedoch 0,5 bis 0,8 Stunden niedriger bei Schätzungen auf der Basis von chromogenen Bestimmungen.

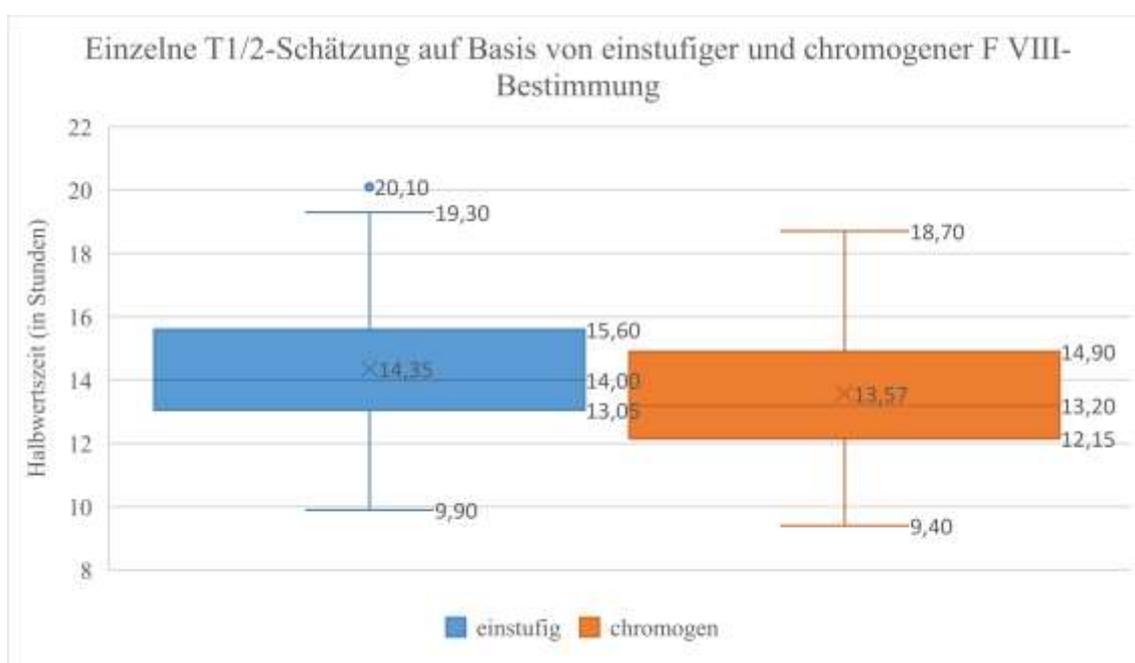


Abbildung 52 Einzelne T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Bestimmung

Hier wurde ersichtlich, dass T1/2-Schätzungen auf der Basis von chromogenen Bestimmungen im Probandenpool niedriger ausfielen als bei einstufiger Bestimmung. Dieser Unterschied war signifikant.

Untersuchten wir diesen Unterschied mittels Wilcoxon-Test, ergab sich das in Tabelle 31 gezeigte Ergebnis. Bei einem p-Wert von 0,00 konnte somit gezeigt werden, dass T1/2-Schätzungen auf der Basis von chromogenen Bestimmungen signifikant kürzer ausfielen.

Tabelle 31 Signifikanzprüfung mittels Wilcoxon-Test bei Unterschieden in der T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Level-Bestimmung

Mit einem p-Wert von 0,00 war der Unterschied statistisch signifikant.

Statistik für Test^a

	chromogen - einstufig
Z	-4,589 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

3.3.2.2. Unterschied in kumulierter Bestimmung

Bezüglich der Auswertung der kumulierten Bestimmungen konnten 21 Probanden ausgewertet werden. Auch hier wurden die Werte auf der Basis von einstufigen und chromogenen Methoden in einem Boxplot-Diagramm dargestellt (vergleiche Abbildung 53). Der bei den Einzelmessungen bereits erkannte Unterschied trat hier noch stärker zutage. Die Mittelwerte unterschieden sich um 1,27 Stunden.

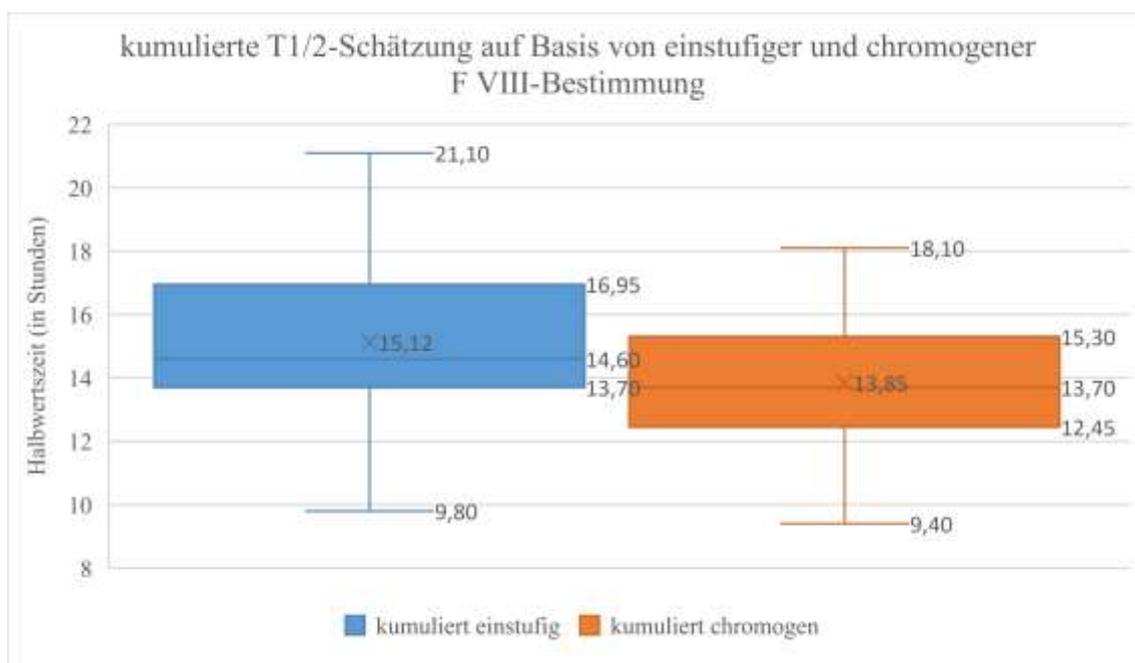


Abbildung 53 kumulierte T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Bestimmung

Die kürzeren T1/2 bei chromogenen Labormethoden waren hierbei noch deutlicher sichtbar. Dieser Unterschied war signifikant.

Eine statistische Signifikanz bei einem p-Wert von 0,00 konnte auch hierbei nachgewiesen werden (vergleiche Tabelle 32).

Tabelle 32 Signifikanzprüfung mittels Wilcoxon-Test bei Unterschieden in der kumulierten T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Level-Bestimmung

Mit einem p-Wert von 0,00 ist der Unterschied statistisch signifikant.

Statistik für Test^a

	kum_chromogen	-
	kum_einstufig	-
Z		-3,651 ^b
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000

a. Wilcoxon-Test

b. Basiert auf positiven Rängen.

3.3.2.3. T1/2 Einzel-Abweichung zur kumulierten Bestimmung

Zur Beurteilung einer ersten (und damit einzelnen) T1/2-Schätzung in Bezug auf ihre genauere kumulierte Schätzung (nach weiteren Untersuchungen im Verlauf) ist es wichtig zu wissen, wie genau diese sind und ob diese eine Tendenz zu Unter- oder Überschätzung aufweisen. Um dies zu untersuchen, wurden neben den Streuweiten der Einzelbestimmungen (einer Labormethode von einem Probanden) die Abweichungen der T1/2-Einzelbestimmungen zur jeweiligen kumulierten Bestimmung berechnet. Dies fußte auf dem Gedanken, dass die kumulierten Schätzungen der tatsächlichen Halbwertszeit sehr nahekommen.

Abbildung 54 bildet die T1/2-Abweichungen zur kumulierten Schätzung, sowie die Streuweiten einzelner T1/2 eines Probanden in einem Boxplot-Diagramm ab. Einzelne Halbwertszeit-Schätzungen auf der Basis von einstufigen Labormethoden schienen die tatsächliche T1/2 zu unterschätzen (Durchschnittliche Abweichung -0,58 Stunden), wohingegen solche, denen chromogene Verfahren zugrunde lagen, diese realistischer abbilden (Durchschnittliche Abweichung 0,03 Stunden). Die Streuweite der Einzelmessungen eines Probanden schienen sich zwischen den Methoden nicht zu unterscheiden. Sie lagen im Mittel bei 1,40 (einstufig) bzw. 1,42 Stunden (chromogen).

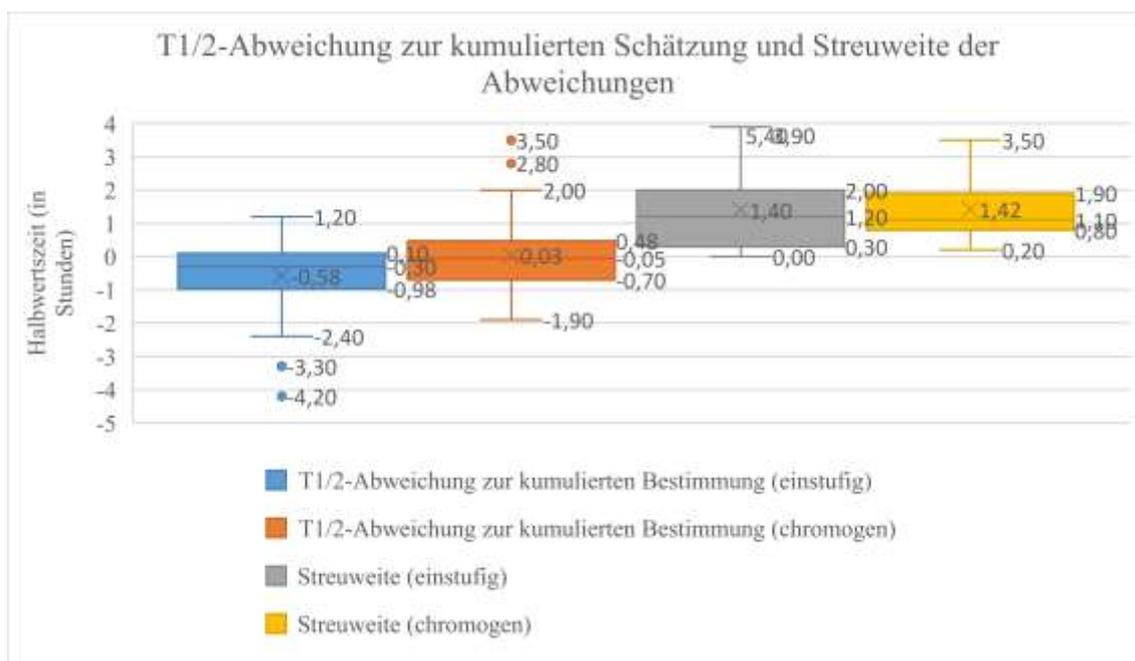


Abbildung 54 T1/2-Abweichung zur kumulierten Schätzung und deren Streuweite

Die T1/2-Abweichungen zur kumulierten Bestimmung schienen ähnlich zu streuen. Solche auf der Basis von chromogenen Labormethoden jedoch gleichmäßig um den Nullpunkt, wohingegen solche auf der Basis von einstufigen Bestimmungen die kumulierte Schätzung unterschätzten.

3.3.3. Zusammenfassung

Bei der Analyse der geschätzten Halbwertszeiten bezüglich ihrer zugrundeliegenden Labormethode wurde deutlich, dass die Einzelnen $T1/2_{\text{chromogen}}$ um durchschnittlich 0,8 Stunden kürzer geschätzt wurden. Ähnliches wurde bei der Betrachtung der kumulierten Schätzungen deutlich, welche sich sogar um 1,3 Stunden im Mittelwert unterschieden.

Betrachtete man die Abweichungen der einzelnen Schätzungen von den jeweiligen kumulierten (und als näherungsweise korrekt angesehenen) Schätzungen der T1/2, so deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass bei einstufigen Ergebnissen die Halbwertszeit in den Einzelmessungen unterschätzt wurden. Bei $T1/2_{\text{chromogen}}$ hingegen streuten die Einzelschätzungen mit ähnlicher Spannweite gleichmäßig um den Wert der kumulierten Schätzung. Die Streuweite lag bei beiden Methoden im Mittel bei etwa 1,4 Stunden.

Abschließend lässt sich sagen, dass eine Schätzung der Halbwertszeit nach Bayesscher Statistik auf der Basis von chromogenen Laborbestimmungen kürzere und genauere Werte zu liefern scheint. Welche der geschätzten kumulierten T1/2, auf der Basis von einstufigen oder chromogenen Labormethoden, der tatsächlichen T1/2 am nächsten kam, war dabei unklar.

3.4. Pharmakokinetik-Einflussfaktoren

Zum Entwerfen eines Therapieplans ist es wichtig, PK-Einflussfaktoren zu wissen, um $T_{1/2}$ -Schätzungen kritisch hinterfragen zu können. Eine Beeinflussung durch Alter, Gewicht, vWF, Protein C+S und Blutgruppe ist teils bekannt, teils vermutet. Nun sollten sie in Verbindung mit geschätzten $T_{1/2}$ auf der Basis von einstufigen und chromogenen Labormethoden gebracht werden. Hierzu wurden die Halbwertszeiten auf die möglichen Einflussfaktoren aufgetragen und bei angedeutetem Zusammenhang mittels Spearman-Rho auf Korrelation und dessen Signifikanz untersucht.

3.4.1. Alter und Gewicht

Zu Beginn wurde in Abbildung 55 die $T_{1/2}$ auf das Alter aufgetragen. Der Graph der $T_{1/2}$ -Schätzungen auf der Basis von einstufigen Labormethoden machte ein weiteres Mal ersichtlich, dass solche Schätzungen höher lagen. Beide Graphen liefen in einem Abstand von fast zwei Stunden zueinander parallel und steigend.

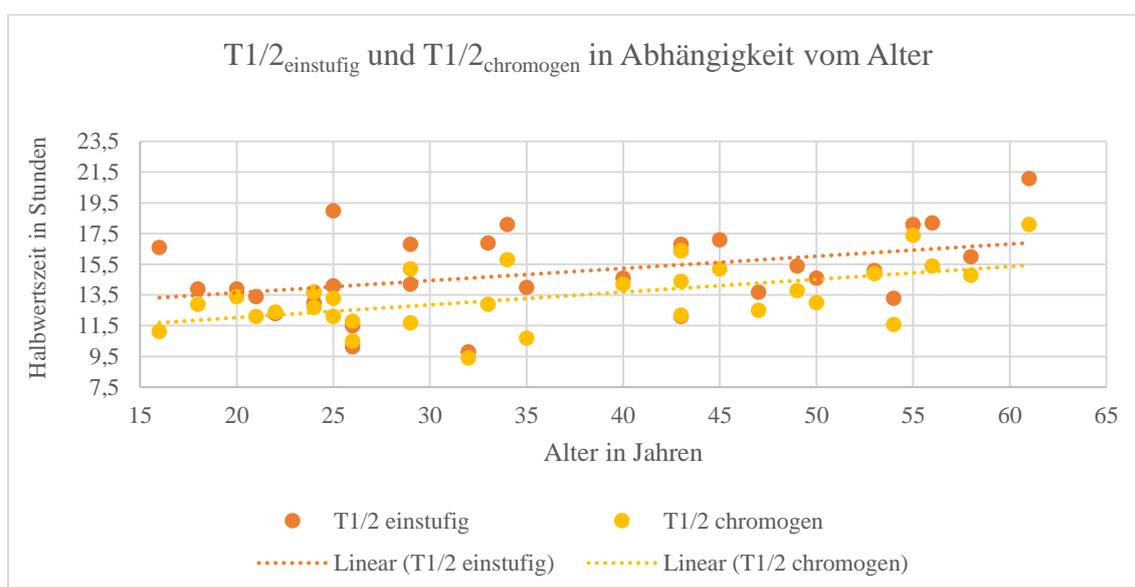


Abbildung 55 $T_{1/2}_{\text{einstufig}}$ und $T_{1/2}_{\text{chromogen}}$ in Abhängigkeit vom Alter

Einstufige Schätzungen lagen höher als solche auf chromogener Basis, wie schon in den Voruntersuchungen ersichtlich wurde. Beide $T_{1/2}$ schienen im Alter zu steigen.

Bei der Testung mittels Spearman-Rho zeigte sich mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,41 bzw. 0,50 ein mäßiger Zusammenhang bei statistischer Signifikanz (p-Wert 0,02 bzw. 0,00) (vergleiche Tabelle 33).

Tabelle 33 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für Alter und T1/2

Beide T1/2 korrelierten statistisch signifikant mit dem Probandenalter.

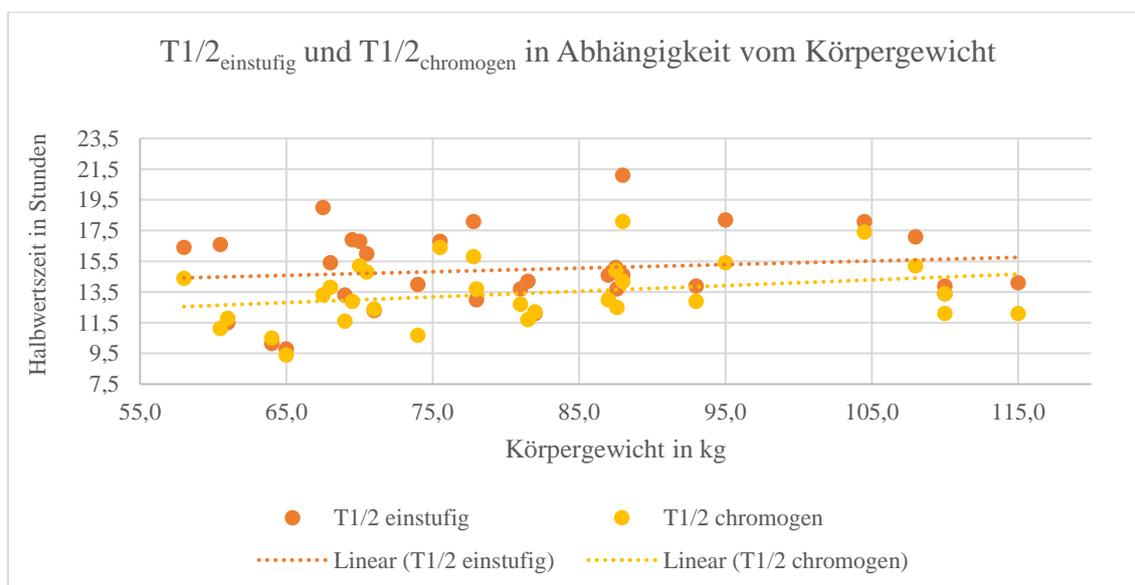
Korrelationen

			HWZeinst	HWZchrom
Spearman-Rho	Alter	Korrelationskoeffizient	,409*	,497**
		Sig. (2-seitig)	0,022	0,004
		N	31	31

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Nun trugen wir die geschätzten T1/2 auf das Patientengewicht in kg auf. In Abbildung 56 zeigten sich beide Graphen mit steigendem Verlauf. Ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Halbwertszeit war demnach möglich.

Abbildung 56 T1/2_{einstufig} und T1/2_{chromogen} in Abhängigkeit vom Körpergewicht

Beide Graphen zeigten auch hier einen leichten Anstieg. Die T1/2 schien mit höherem Körpergewicht zu steigen.

Dieser Zusammenhang konnte mittels Spearman-Rho bei T1/2_{einstufig} nicht bestätigt werden. Für T1/2_{chromogen} hingegen konnte eine leichte Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,33) bei statistischer Tendenz (p-wert 0,07) gezeigt werden (vergleiche Tabelle 34).

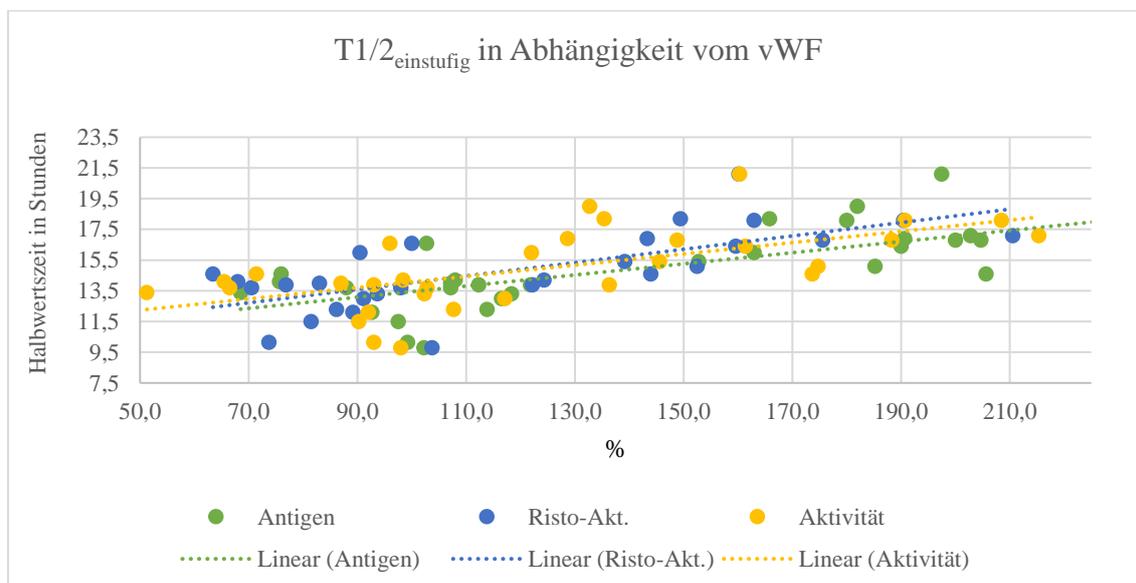
Tabelle 34 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für Körpergewicht und T1/2

Eine statistisch signifikante Korrelation lag nicht vor. Jedoch konnte bei geschätzten T1/2chromogen eine Tendenz zur mäßig ausgeprägten Korrelation gezeigt werden.

Korrelationen			HWZeinst	HWZchrom
Spearman-Rho	Gewicht	Korrelationskoeffizient	,133	,328
		Sig. (2-seitig)	,477	,072
		N	31	31

3.4.2. vWF-Antigen, vWF-Aktivität, vWF-Ristocetin-Kofaktoraktivität

Mit jeder Blutentnahme wurden auch ein vWF-Diagnostik durchgeführt. Diese enthielt eine quantitative (vWF-Antigen) und zwei qualitative (vWF-Aktivität und -Ristocetin-Kofaktoraktivität) Bestimmungen. Es wurde jeweils der Mittelwert aus den einzelnen Untersuchungen gebildet. Um eine mögliche Beeinflussung zu verdeutlichen, wurden T1/2_{einstufig} und T1/2_{chromogen} auf diese drei vWF-Laborwerte einzeln aufgetragen (siehe Abbildung 57 und Abbildung 58).

Abbildung 57 T1/2_{einstufig} in Abhängigkeit vom vWF

Eine steigende HWZ (geschätzt auf der Basis von einstufigen F VIII-Bestimmungen) ist bei einem Anstieg aller drei vWF-Labormethoden zu erkennen gewesen.

Graphisch stieg T1/2_{einstufig} in Abhängigkeit vom vWF-Laborwert. Eine Testung mittels Spearman-Rho bestätigte einen deutlichen Zusammenhang (Korrelationskoeffizient 0,66 bis 0,71) bei einem Signifikanzniveau von <0,01 (vergleiche Tabelle 35).

Tabelle 35 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für vWF-Laborwerte und T1/2einstufig

T1/2einstufig korrelierte mit jedem vWF-Laborwert signifikant.

Korrelationen

		vWF_Antigen	vWF_Risto	vWF_Aktivität
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	,709**	,711**	,660**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000
	N	31	28	31

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

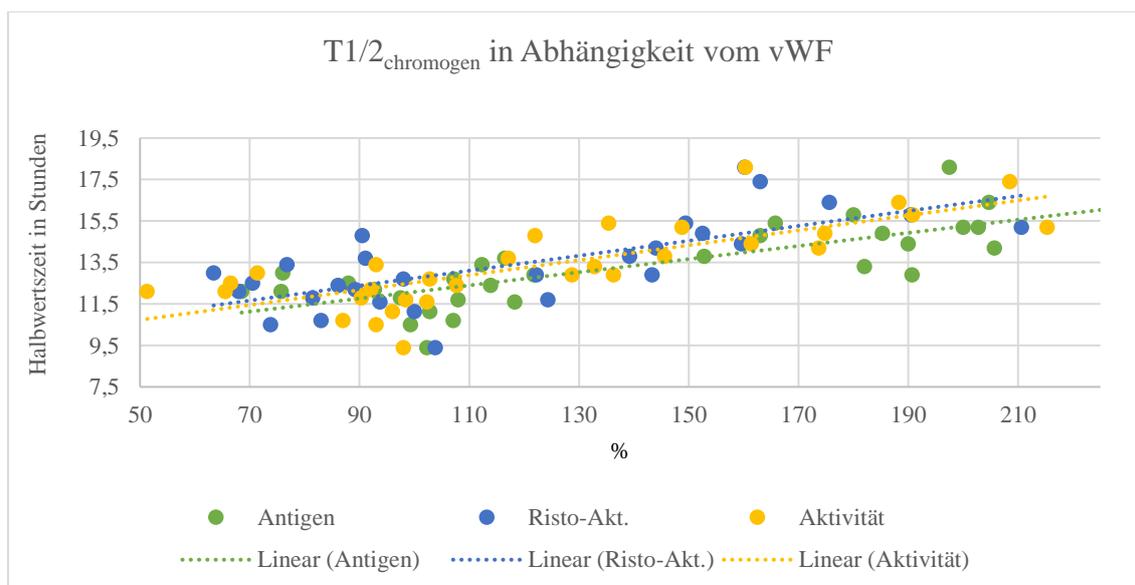


Abbildung 58 T1/2chromogen in Abhängigkeit vom vWF

Auch hier war eine steigende HWZ (geschätzt auf der Basis von chromogenen F VIII-Bestimmungen) bei einem Anstieg aller drei vWF-Labormethoden zu erkennen.

T1/2_{chromogen} stieg ebenfalls graphisch in Abhängigkeit vom vWF-Laborwert (Vergleiche Abbildung 58). Eine Überprüfung dieses Zusammenhangs nach Spearman-Rho erbrachte auch hier eine deutliche Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,68 bis 0,80) bei einem Signifikanzniveau von <0,01 (vergleiche Tabelle 36).

Tabelle 36 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für vWF-Laborwerte und T1/2chromogen

T1/2_{chromogen} korrelierte mit jedem vWF-Laborwert signifikant.

Korrelationen

		vWF_Antigen	vWF_Risto	vWF_Aktivität
Spearman-Rho	Korrelationskoeffizient	,779**	,680**	,796**
	Sig. (2-seitig)	,000	,000	,000
	N	31	28	31

** . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

3.4.3. Blutgruppe

In Studien konnten bei Blutgruppe 0 niedrigere F VIII- und vWF-Level gefunden werden. Daraus resultierte eine niedrigere HWZ [51]. Um dies zu untersuchen verglichen wir die 22 Probanden mit Blutgruppe A, B und AB mit den fünf Probanden mit Blutgruppe 0 (vergleiche Tabelle 37).

Tabelle 37 Blutgruppenverteilung im Probandenpool

Beide T1/2 und alle drei vWF-Laborwerte zeigten sich kürzer bzw. niedriger in Probanden mit Blutgruppe 0.

Blut- gruppe	Probanden -zahl	Gewicht	Alter	T 1/2 einstufig	T 1/2 chromogen	von Willebrand Faktor		
		(kg)	(Jahre)	(hr)	(hr)	Antigen	Risto	Aktivität
A, B, AB	22	82,6	33,3	15,4	13,7	144,4	123,7	127,2
0	5	75,5	39,2	12,7	11,7	114,0	95,3	104,8
Differenz	-	7,1	-5,9	2,6	2,0	30,4	28,4	22,3

Diese Beobachtungen konnten in unserem Probandenpool ebenfalls gemacht werden. Trotz höherem Alter (um durchschnittlich 5,9 Jahre) war die geschätzte HWZ um 2,6 (einstufig) bzw. 2,0 (chromogen) Stunden kürzer. Auch die vWF-Werte waren zwischen 18% und 23% niedriger. Überprüften wir diese Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test, so ergab sich das in Tabelle 38 gezeigte Ergebnis.

Tabelle 38 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test bei Unterschieden zwischen Probanden mit Blutgruppe 0 und anderen Blutgruppen

Die beobachteten Unterschiede waren nicht signifikant. Lediglich eine Tendenz ließ sich bei den T1/2_{chromogen} erkennen.

Statistik für Test^a

	HWZeinst	HWZchrom	vWF_Ag	vWF_Risto	vWF_Akt
Mann-Whitney-U	31,000	27,000	33,000	28,000	36,500
Wilcoxon-W	46,000	42,000	48,000	43,000	51,500
Z	-1,499	-1,749	-1,373	-1,386	-1,155
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,134	,080	,170	,166	,248
Exakte Signifikanz [2*(1-seitig Sig.)]	,146 ^b	,086 ^b	,186 ^b	,183 ^b	,257 ^b

a. Gruppenvariable: Blutgruppe

b. Nicht für Bindungen korrigiert.

Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant, wohl aufgrund der geringen Zahl an Probanden mit Blutgruppe 0.

3.4.4. Zusammenfassung

Mit steigendem Probandenalter konnten längere T1/2 (einstufig und chromogen) beobachtet werden. Dieser Zusammenhang erwies sich als statistisch signifikant. Ähnliches wurde beim Körpergewicht ersichtlich, jedoch ohne dass dies im Statistiktest bestätigt werden konnte.

Ein höherer Mittelwert in den jeweiligen vWF-Laborwerten korrelierte deutlich und statistisch signifikant mit einer längeren HWZ, ebenfalls für beide Bestimmungsmethoden.

Probanden mit Blutgruppe 0 wiesen eine um 2 bzw. 2,6 Stunden kürzere T1/2, bei um 18-23% niedrigeren vWF-Werten auf. Dies erwies sich nicht als statistisch signifikant, wohl aufgrund der geringen Zahl an Probanden mit Blutgruppe 0.

3.5. Thrombophilien als beeinflussende Faktoren des Phänotyps

Von insgesamt 15 Probanden wurde das Blut auf genetisch bedingte Thrombophilien untersucht. Tabelle 39 listet die Ergebnisse auf. Problematisch war die geringe Probandenzahl der Merkmalsträger, was eine statistische Auswertung erschwert. Ein klarer Zusammenhang zwischen den hier untersuchten Thrombophilien und dem Phänotyp eines an Hämophilie A gravis erkrankten Patienten war anhand dieser Daten nicht zu erkennen. Auch aufgrund der vielzähligen Einflussfaktoren auf den Phänotyp (s.o.) wurde auf weitere Analysen verzichtet.

Tabelle 39 Thrombophilien im Probandenpool

Hier wird ersichtlich, dass die meisten Probanden an einer Mutation litten, die eine Thrombophilie begünstigte. Dabei war das gleichzeitige Vorkommen unterschiedlicher Mutationen in drei Probanden ersichtlich.

Proband	Thrombophilie	
	F V-Leiden	Prothrombin
01-04	heterozygot	-
01-07	-	-
01-08	-	-
01-11	heterozygot	-
01-12	-	-
01-13	-	-
01-14	-	-
01-17	heterozygot	-

Proband	Thrombophilie	
	F V-Leiden	Prothrombin
01-18	-	-
01-19	-	-
01-21	-	-
01-22	-	heterozygot
01-26	-	-
01-27	-	-
01-28	-	-
01-18	-	-

3.5.1. Hemoclot (Aktivität)- und Berichrom (Quantität)-Protein C und Protein S-Free (Quantität) und -Aktivität

Zu jeder Untersuchung wurde einmalig eine Protein C und S-Diagnostik durchgeführt. Diese beinhaltete jeweils eine Aktivitäts- (Hemoclot bei Protein C) und eine quantitative (Berichrome bei Protein C) Bestimmung. Die geschätzten $T_{1/2}$ _{einstufig} und $T_{1/2}$ _{chromogen} wurden in Abbildung 59 und Abbildung 60 auf diese Laborwerte aufgetragen um mögliche Zusammenhänge graphisch darzustellen.

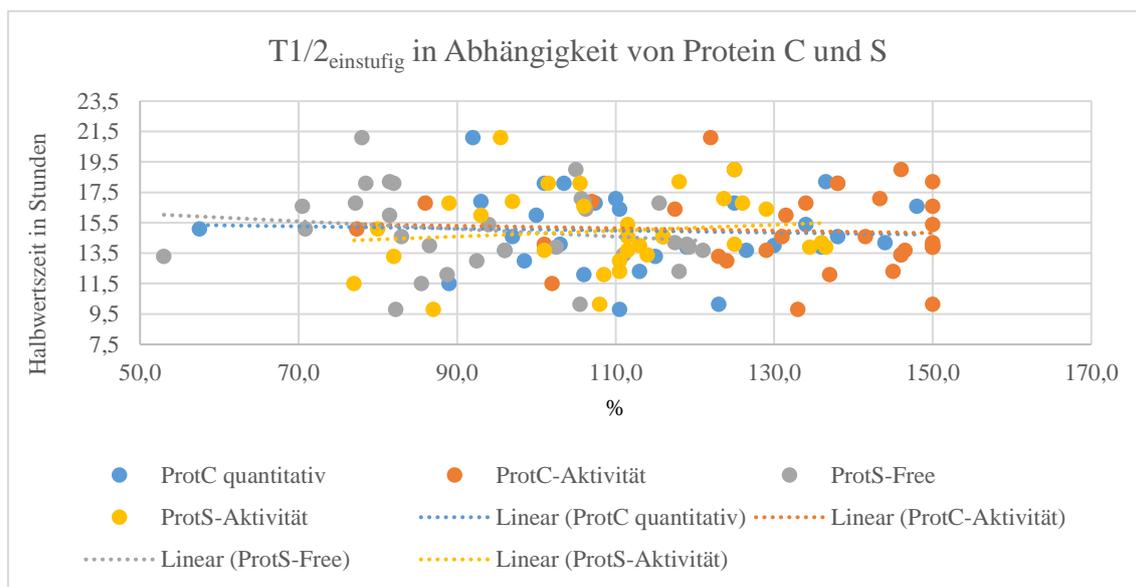


Abbildung 59 $T_{1/2}$ _{einstufig} in Abhängigkeit Protein C und S

Deutliche Zusammenhänge zwischen der HWZ (geschätzt auf der Basis von einstufigen F VIII-Bestimmung) und dem Protein C und S waren nicht zu erkennen.

Der fallende „ProtC quantitativ“-Graph (blau) in Abbildung 60 deutete als einziges der acht aufgetragenen Wertepaare einen Zusammenhang an. Mit einem Korrelationskoeffizienten von -0,33 ist dieser schwach ausgeprägt und weist bei einem p-Wert von 0,07 eine Tendenz auf.

Ein Zusammenhang zwischen Protein C und S-Werten und der Pharmakokinetik des F VIII konnte nicht sicher dargelegt werden.

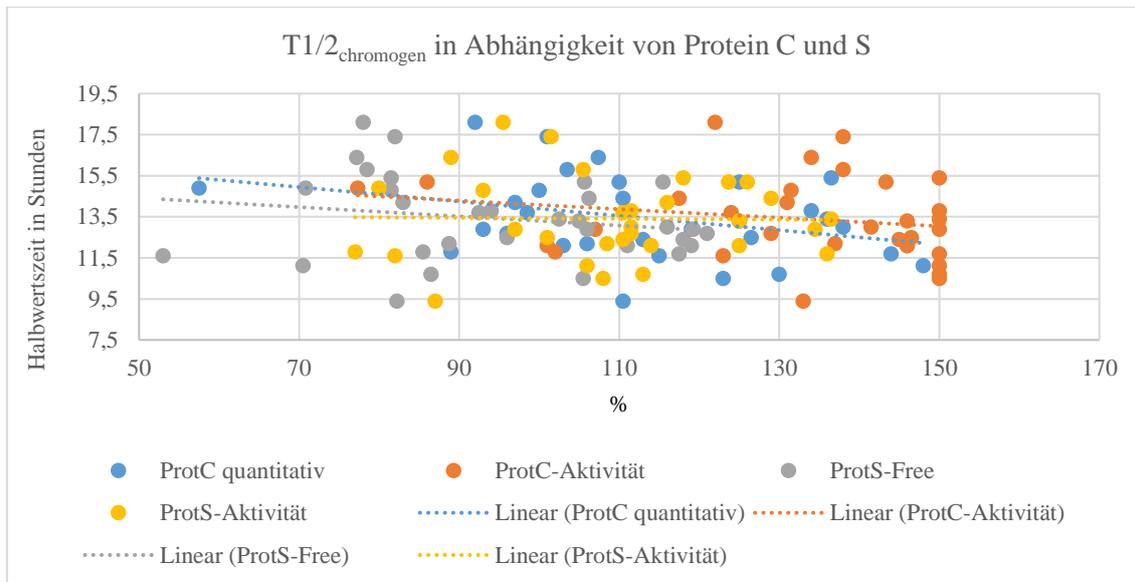


Abbildung 60 T1/2_{chromogen} in Abhängigkeit Protein C und S

Ein Zusammenhang zwischen der HWZ (geschätzt auf der Basis von chromogenen F VIII-Bestimmung) und der quantitativen Bestimmung des Protein C waren im fallenden Graphen (blau) zu erahnen. Dies ist jedoch die einzige diesbezügliche Auffälligkeit.

3.6. Klettersport

Bereits in den vorherigen Untersuchungen wurden mitunter zwei Gruppen unterschieden, Kletterer und nicht-Kletterer. Um Aussagen darüber zu treffen, ob sich das Therapieoutcome in diesen Gruppen unterschied, bzw. ob dieser Sport für Hämophilie A gravis Patienten unter der untersuchten Therapie sicher ist, wurden die Ergebnisse hier noch einmal zusammengefasst und gegebenenfalls erweitert. Außerdem wurde Sportverhalten, Komorbiditäten und Berufliche Belastung der Probanden vor Studieneinschluss aufgelistet, um bereits zuvor bestehende Unterschiede zu verdeutlichen (vergleiche Tabelle 40). Im Kletterprojekt waren ebenfalls drei Hämophilie B gravis Patienten eingeschlossen, die hier nur der Vollständigkeit halber erwähnt werden sollten, jedoch im Therapieoutcome und der Bestimmung der Mittelwerte in der Tabelle unberücksichtigt blieben. Verglichen wir die Gruppen, so wird deutlich, wie in vorherigen Untersuchungen bereits gezeigt, dass Kletterer im Durchschnitt 17,8 Jahre jünger und einen um 1,5 kg/m² niedrigeren BMI aufwiesen. Einer OD-Therapie vor Studieneinschluss folgten drei der 13 Kletterer und fünf der zwölf nicht-Kletterer. Infektionsbedingte Komorbiditäten waren in der Gruppe der Kletterer nicht und totale Endoprothesen nur bei einem Probanden vorhanden (nicht-Kletterer im Vergleich sieben und fünf Probanden). Bezüglich der sportlichen Betätigung in der Gruppe der nicht-Kletterer war eine krankengymnastische Behandlung (KG) deutlich häufiger, das

Sportmaß insgesamt aber vergleichbar mit dem der Kletterer. Gleiches galt für die körperliche Belastung im Beruf.

Tabelle 40 Kletterer und nicht-Kletterer mit Komorbiditäten, Sportverhalten und Beruflicher Belastung

Aufgelistet sind Probanden der Gruppen K und nK im Vergleich. Es wurde die jeweilige Sportanamnese zusammengefasst dargestellt. Zusätzlich wurden Alter, BMI, Therapieregime vor Studieneinschluss, wichtigste Komorbiditäten, sowie das grobe Maß einer körperlichen Belastung im Beruf aufgeführt. Dies sollte ein grobes Gesamtbild der Fitness und der ausgesetzten Belastung liefern.

Kletterer	Alter	BMI	Therapie zuvor	Komorbiditäten	Sport	Berufliche Belastung
01-01 HA	30	25	P	keine	Wintersport	
01-02 HA	30	23	P	Morbus Meulengracht	Fitness	
01-03 HA	25	24	OD	keine	Squash, Joggen	
01-04 HA	26	30	OD	Depression	keinen	
01-05 HA	17	22	P	keine	Schulsport	
01-06 HA	35	21	P	keine	Schwimmen	
01-13 HA	32	19	P	Knie-TEP re	keinen	hoch
01-17 HA	43	18	P	keine	KG	
01-18 HA	22	20	P	keine	selten Basketball	moderat
01-21 HA	24	25	P	keine	selten Basketball	
01-22 HA	45	34	OD	keine	keinen	
01-23 HA	20	34	P	Migräne	Fitness	
01-26 HA	24	23	P	Rez. Patellaluxation	Radfahren	
01 HB	29	25	OD	keine	Klettern	
02 HB	33	25	OD	keine	Tennis, Wintersport	
03 HB	20	20	P	keine	Klettern, Akrobatik	
Mittelwert	28,7	24,5				
nicht-Kletterer	Alter	BMI	Therapie zuvor	Komorbiditäten	Sport	Berufliche Belastung
01-07 HA	33	22	P	keine	Triathlon, hoch aktiv	
01-08 HA	55	34	P	HIV, HCV, Hüft-TEP li	KG	
01-11 HA	50	26	OD	HIV	KG, Radfahren	
01-12 HA	43	26	P	Knie-TEP li	Radfahren	hoch
01-14 HA	18	29	P	keine	Schwimmen, Fitness	
01-19 HA	53	27	OD	Z.n. Subarachnoidalblut.	KG	
01-25 HA	43	23	P	HIV, Hep C, Depression	KG, selten Radfahren	
01-27 HA	65	25	OD	Knie-Tep li, Psoriasis	Schwimmen, KG	
01-28 HA	50	22	OD	HIV, HepC	KG	
01-29 HA	56	30	P	Hüft + Knie TEP, HepC	KG	
01-36 HA	58	23	OD	Knie TEP li+re, HepC	gelegentlich Wandern	niedrig
01-37 HA	34	25	P	HepC	Bogenschießen	
Mittelwert	46,5	26,0				

Der HJHS-Gesamtscore zum Studieneinschluss belief sich bei Kletterern auf 15,7 und erfuhr eine Verbesserung von 2,3 Punkten. Nicht-Kletterer hingegen starteten mit einem fast doppelten Score (28,6) und zeigten keine Veränderung im Mittelwert, obwohl diese Gruppe älter ist (ein höheres Alter deutete im Probandenpool auf eine deutliche HJHS-Verbesserung hin, ebenso eine höhere Score in der VU). Bezüglich der EB und SPG wiesen Kletterer eine deutlichere Verbesserung auf, nicht-Kletterer hingegen in den Kniegelenken. Ähnliches gilt für die Qualitätengruppen (Schwellungsparameter,

Beweglichkeitsparameter, Arthrose-parameter), die sich ebenfalls deutlicher unter K verbesserten. Die Arthroseparameter verschlechterten sich sogar in der Gruppe der nK.

Bei der Analyse des HÄMO-QoL-A konnte für beide Gruppen eine signifikante Verbesserung der Gesamtscore mit ähnlicher Ausprägung gezeigt werden. Bei der Auswertung der einzelnen Fragegruppen zu den sechs verschiedenen Qualitäten wird deutlich, dass sich die beobachteten Veränderungen zwischen den beiden Gruppen mit einer Ausnahme kaum unterscheiden. Einzig der Mittelwert der Fragegruppe „Treatment Concern“ war in der Gruppe der Kletterer um 0,4 Punkte höher.

Gelenksblutungen pro Monat traten in der Gruppe der Kletterer halb so häufig wie in der Gruppe der nicht-Kletterer auf. Dies ließ sich im Studienzeitraum (NU: K 0,12 / nK 0,26), wie auch im untersuchten Zeitraum vor Studieneinschluss (VU: K 0,49 / nK 0,96) zeigen. Im Vergleich zeigten zOD im Studienzeitraum eine Gelenksblutungshäufigkeit pro Monat von 0,24, zuvor Prophylaxe-Therapierte von 0,17. Im Studienzeitraum wurde keine Blutung durch den Klettersport hervorgerufen. In beiden Gruppen ist die Abnahme der GB, sowie aB durch den Therapiewechsel signifikant, der Unterschied zwischen ihnen nicht.

K und nK unterschieden sich in Bezug auf den totalen Faktorverbrauch nur gering. Der Prophylaxe-Verbrauch lag mit 319,3 /Mon/kg zu 293,4 /Mon/kg unter K nur geringfügig höher. Dennoch ließ sich ein deutlich geringerer Blutungs-Faktorverbrauch (mit statistischer Tendenz) erkennen (9,9 /Mon/kg zu 24,8 /Mon/kg).

Die ermittelte Substitutionsadhärenz zeigte, dass Nicht-Kletterer sich genauer an die Therapieempfehlung gehalten zu haben schienen (27,8 zu 26,1 geschützte Tage pro Monat). Dies ist möglicherweise auch durch das geringere Probandenalter zu erklären, da die Adhärenz im Probandenpool mit dem Alter zu steigen schien.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kletterer ein besseres Outcome bezüglich HJHS, „Treatment Concern“, Blutungshäufigkeit und blutungsbedingtem Faktorverbrauch aufwiesen. Schlechter schnitten sie lediglich im Bereich der Therapieadhärenz ab. Signifikant waren keine Gruppenunterschiede.

4. Diskussion

Das Therapieoutcome einer PK-adaptierten Prophylaxe auf der Basis eines Bayesschen Schätzungsmodells bei Hämophilie A gravis wurde bisweilen noch in keiner Studie untersucht. Die vorliegende Arbeit soll dies ändern. Hierzu wurden Veränderungen in fünf Erhebungen erfasst: Gelenkstatus (HJHS), Lebensqualität (Hämo-QoL-A), Blutungshäufigkeit, Faktorverbrauch und Substitutionsadhärenz. Die Ergebnisse zeigen hier meist deutliche Verbesserungen über den Studienzeitraum. Zum Entwerfen solcher Therapieregime ist es vonnöten, die Schätzungsgenauigkeit (abhängig von verwendeten Labormethoden), die PK-Einflussfaktoren, sowie weitere den Phänotyp bestimmende Elemente zu wissen. Im Folgenden sollen Methodik und Ergebnisse bezüglich der hier genannten Unterpunkte, in genannter Reihenfolge, diskutiert werden. Im Anschluss wird auf den Klettersport eingegangen.

4.1. Probandenpool und Patientenbetreuung

Der Probandenpool stellte sich aus anfangs 37 Probanden zusammen. Diese wurden durch schriftlichen, sowie telefonischen Kontakt informiert und zu individuellen Informations- bzw. Untersuchungsterminen eingeladen. Eine von vornherein eingeschränkte Zeitspanne hierfür lag nicht vor. Die ersten NU fielen mit den letzten VU zusammen. Das heißt, es ergaben sich Vor- und Nachuntersuchungstermine über den gesamt-Studienzeitraum verteilt. Durch diese flexible Methode war die relativ große Probandenanzahl zu erreichen, wenngleich ein fixer Zeitpunkt für Vor- und Nachuntersuchung den Studienzeitraum der einzelnen Probanden vermutlich hätte verlängern können. Im Vergleich zu anderen Studien lag die Probandenzahl grob im Mittelfeld. So führten beispielsweise Untersuchungen zu Prophylaxetherapien bei zOD und solche zu täglichen Substitutionskonzepten 18 bzw. 13 Probanden (bei Studienzeiträumen von mehreren Jahren) [96, 97]. Größer angelegte Arbeiten, kommen auf 65 (Vergleichsstudie zu primärer Prophylaxe und episodischer Behandlung bei Blutungen unter Kindern) [33] bzw. 66 (Vergleichsstudie zu verschiedenen Prophylaxeregimen und on demand-Therapien) [60]. Studien zu Präparaten belaufen sich meist auf ähnliche Größenmaßstäbe (Studie zu neuem Kogenate-Präparat mit 33 Probanden) [98].

Das Erstellen eines „individualisierten Prophylaxe- Profils“ (Abbildung 11, Seite 36), in Form eines vereinfachten persönlichen Faktorlevel-Verlaufs mit Therapieempfehlung auf der Grundlage eines dreifarbigem Ampelsystems ist dabei einmalig.

Bezüglich der Probandenausschlüsse hätte eine intensivere Kontaktaufnahme zu Proband 09, 31 und 32 möglicherweise zu einer Einhaltung der Therapie geführt. Hier sind jedoch lediglich Spekulationen möglich.

Die gebildeten Probandengruppen werfen bezüglich ihrer Vergleichbarkeit einige Probleme auf. Einerseits sind die Altersunterschiede deutlich zwischen zP und zOD (32,9 zu 46,4 Jahre), sowie K und nK (28,7 zu 46,5 Jahre). Andererseits sind unter K und nK die zuvor geführten Therapien unterschiedlich verteilt (Anteil der zOD 23% bzw. 39%) und die Probandenzahlen der zP und zOD unterscheiden sich deutlich (10 zu 21 Probanden). Die hierdurch erreichte Steigerung der Fallzahl wiegt diese Probleme durch die erhöhte statistische Aussagekraft in den Einzelgruppen auf. Diese Unterschiede werden in den folgenden Unterpunkten berücksichtigt.

Zusammenfassend lässt sich der Probandenpool im Vergleich zu anderen Studien in seiner Größe als angemessen beschreiben. Die niedrige Fallzahl ist der geringen Prävalenz der Hämophilie A gravis geschuldet, wodurch Unterschiede in den Gruppen in Kauf genommen werden mussten. Die Betreuung war gut, wenn auch in Einzelfällen zu verbessern und die Probanden mitunter durch das neue Therapieprotokoll aufgeklärt und informiert.

4.2. Therapieoutcome

Das Therapieoutcome soll im Folgenden einzeln diskutiert werden, in der im Ergebnisteil verwandten Reihenfolge. Arbeiten anderer Autoren werden bei Erstnennung näher erläutert, im Verlauf wird darauf verzichtet.

4.2.1. HJHS

Der „Haemophilia Joint Health Score“ (HJHS) ist ein Hilfsmittel zur körperlichen Untersuchung eines HP. Die so bestimmte Ausprägung der Gelenksaffektion stieg im Alter an und war in den Gruppen nK und zOD deutlicher (80% bzw. 60% höher). In der HJHS-Gesamtscore verbesserten sich 15 der 26 Probanden (58%). Die Veränderung betrug im Mittel -1,2 Punkte (p 0,25), welche sich bei höherer Gelenksaffektion zum Studienstart weiter verbesserte (KK -0,36, p 0,07). K und zOD profitierten deutlicher (-2,3 bzw. -2,9 Punkte) als ihre Gegengruppen (nK 0,0, zP -0,2), wenn auch ohne statistische Signifikanz. Alle Gelenkgruppen verbesserten sich, besonders in EB und

SPG konnte bei K (-1,1 und -1,5 Punkte) und zOD (-1,4 und -2,2 Punkte) ein Absinken der Score festgestellt werden (p-Werte: EB-K 0,07, EB-zOD 0,04, SPG-K 0,10, SPG-zOD 0,16). Kleinere Gelenke scheinen also im Vergleich zum Kniegelenk stärker zu profitieren. Die Qualitätengruppen (Schwellungsparameter, Beweglichkeitsparameter, Kraftparameter, Arthroseparameter) verbesserten sich durchschnittlich um etwa 0,8 Punkte (0,5 bis 1,8 Punkte) stärker bei K und zOD als bei ihren Gegengruppen. Vor allem die Schwellungsparameter unter den zOD und K (p 0,03 bzw. p 0,06) sanken teils signifikant, wobei Beweglichkeits- und Arthroseparameter und den K mit statistischer Tendenz fielen (p 0,07 und 0,096). Die allgemeinen Verbesserungen im Gelenkscore unter den zOD entspricht den Erwartungen, dass eine intensivierete Therapie in Form einer Prophylaxe (egal welcher Art) zu einer Reduzierung von Gelenksblutungen [30, 31] und damit einer reduzierten Entzündungsreaktion führt. Vermutlich machte sich dies hierbei in einer Verbesserung der Gelenksscore deutlich (besonders in Schwellungs- und Beweglichkeitsparametern), auch wenn eine Abnahme der Arthrose an sich nicht zu erwarten ist. Gleichzeitig sind diese Ergebnisse mit der Beobachtung in Einklang zu bringen, dass bei steigendem Alter bzw. VU-Score auch stärkere Verbesserung zu sehen sind (zOD sind älter und haben eine höhere Score in der VU als ihre Gegengruppe zP). Bei K jedoch liegt dies nicht vor. Diese Gruppe ist jünger und im Durchschnitt schwächer von Gelenksproblemen betroffen. Außerdem sind weniger zOD enthalten, welche stärker profitieren dürften. All dies sollte eher zu einer schwächer ausgeprägten Verbesserung führen. Eine Erklärung hierfür ist die Klettertherapie selbst, die einen positiven Effekt auf den Gelenkstatus zu haben scheint.

Auch bei Aznar et al. (2014) wurde eine deutliche Verbesserung der ROM in den EB ersichtlich (p 0,01) [99]. Hierbei wurden 15 Patienten (Durchschnittsalter 36 Jahre) von einer on demand- auf eine PK-adaptierte Prophylaxetherapie (20-40 IU/kg zweimal pro Woche, PK-Bestimmung mittels Washout und mehreren Blutproben, Anpassung der Dosis anhand von Blutungshäufigkeit und Talspiegelbestimmungen im Verlauf) umgestellt und nach einem Jahr nachuntersucht. Es fielen auch einige andere Verbesserungen in den Gelenkfunktionen auf, wobei hier eine Verzerrung des Therapieoutcomes nicht ausgeschlossen werden kann. Mit dem Therapiewechsel von on demand- zu Prophylaxetherapie wurde gleichzeitig eine intensive krankengymnastische Behandlung begonnen. Diese beinhalteten tägliche Dehn- und Kräftigungsübungen. Somit ist nicht klar festzustellen ob die beobachteten Ergebnisse von Aznar et al. auf die Prophylaxe oder die KG zurückzuführen ist. In einer Studie von Collins et al. (2010)

verbesserte sich die Gelenksituation signifikant. Dies jedoch nur, da sie nach der Gilbert Score bestimmt wurde und somit Blutungen in die Berechnung miteinflussen. Würden diese nicht miteingezogen, verschwand der signifikante Unterschied. In anderen Untersuchungsqualitäten konnten Tendenzen zur Verbesserung erkannt werden, für welche unsere Arbeit hingegen signifikante Veränderungen nachweisen konnte. Die Studie lief kürzer (6 Monate OD, dann 6 Monate P) und bot eine geringere Probandenzahl (19). Vermutlich wären die Ergebnisse prägnanter bei längerem Studienverlauf. Klare Vorteile für unsere Therapiemethode lassen sich demnach nicht ableiten. Es war eine der ersten prospektiven Studien zum Therapieoutcome nach Umstellung von on demand-Therapie auf eine sekundäre Prophylaxe im Erwachsenenalter. Die eingeführte Prophylaxe (20-40 IU/kg dreimal pro Woche) war nicht PK-adaptiert. Auch durchgeführte Talspiegelbestimmungen (auf deren Basis eine Anpassung hätte erfolgen können) fanden erst nach frühestens 10 Monaten Studienlaufzeit (also relativ kurz vor der Abschlussuntersuchung) statt. Ergebnisse aus der US Joint Outcome Study (JOS) [33], sowie der italienischen ESPRIT-Studie [34] zeigen, dass die Prophylaxetherapie deutliche Vorteile bezüglich der Entstehung von Hämophiliearthropathien gegenüber der on-demand Therapie hat. Gupta et.al. (2013) [100] verglichen 286 Hämophilie-Patienten, 17% unter sekundärer P und 83% unter episodischer Therapie, hierbei war keine signifikant-bessere ROM aufgetreten, wohl aber eine signifikante Abnahme der Blutungen. In anderen bedeutenden Studien, wie der von Valentino et al. (2012) [60], wurde auf eine Untersuchung der Gelenke verzichtet. Die Ergebnisse unserer Studie verhärten also den in den anderen Studien bereits gezeigten Verdacht, dass eine Therapienumstellung von on demand- auf Prophylaxetherapie einen klaren Benefit für die Gelenksituation bringt. Ein Vorteil dieser PK-adaptierten Therapie gegenüber einer gebräuchlichen Prophylaxetherapie konnte nicht gezeigt werden, auch wenn es Anhaltspunkte dafür gibt. Im Vergleich zu anderen Studien ist kein Nachteil durch diese Therapie ersichtlich.

Die verwendete Erhebungsmethode ist sensitiv genug um frühe subtile Gelenksschäden zu detektieren [76]. Sie ist geeignet um Gelenksveränderungen im Verlauf zu erkennen, oder die Effektivität eines Therapieregimes zu erfassen, für beide Therapieformen, on demand und Prophylaxe [76]. Der HJHS wird routinemäßig in der Hämostaseologischen Ambulanz der LMU München verwendet, somit standen neben schriftlichen, wie Videoanleitungen auch die Expertise der Mitarbeiter bereit. Eine Einarbeitung von bereits erfahrenem Personal fand regelrecht statt. Ein Kritikpunkt war, dass die Untersucher nicht

verblindet waren, die Voruntersuchungsergebnisse also kannten und somit ein potenzieller Bias Einzug erhalten haben könnte. Auch der relativ kurze Studienzeitraum könnte die Deutlichkeit der möglichen Ergebnisse geschmälert haben, bzw. zu Verzerrungen geführt haben.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Gelenke entweder unbeeinflusst blieben oder profitiert haben. Weitere Untersuchungen in den folgenden Jahren sind wichtig, um einen möglichen verlangsamenden Effekt auf die Entstehung von irreversiblen HP-Arthropathien zu beweisen. Ob der in Teilen aufgetretene verbessernde Effekt bestehen bleibt, soll damit ebenfalls weiterverfolgt werden. Eine Stabilisierung der Arthropathie wäre ein großer Benefit für HP und könnte orthopädische Interventionen hinauszögern oder gar verhindern, wodurch nicht zuletzt eine Verbesserung der Lebensqualität zu erreichen wäre [101]. Der Effekt des Klettersports auf den Gelenkstatus sollte ebenfalls weiter untersucht werden, deutet er doch ein enormes Potential an.

4.2.2. Hämo-QoL-A

Die mittels Hämo-QoL-A erfasste Lebensqualität verbesserte sich in jeder Gruppe signifikant (p 0,02-0,03). K und nK vergleichbar um 1,7 bzw. 1,8 Punkte, zOD hingegen deutlicher als zP mit 3,2 im Vergleich zu 1,0 Punkten (signifikant waren diese Unterschiede nur in Teilbereichen). Dabei korrelieren niedrigere Werte in der VU signifikant mit höheren Verbesserungen in der Hämo-QoL-A-Score (KK -0,5 bei p 0,01). Bei der Auswertung der einzelnen Fragegruppen zu den sechs verschiedenen Qualitäten (Physical Functioning, Role Functioning, Worry, Consequence of Bleeding, emotional Impact, Treatment Concern) fiel eine Verbesserung in allen Bereichen auf (Signifikant in Physical Functioning, Role Functioning, Worry, emotional Impact). Besonders stark schienen die Sorgen („Worry“) zu sinken (0,5 Punkte bei p 0,00) (vergleiche Tabelle 41). Unterschiede zwischen K und nK waren im Treatment Concern zu sehen (0,4 Punkte höher bei K, p 0,18). Möglich, dass sich hierin die Akzeptanz des Benefits einer PK-adaptierten Prophylaxe in Bezug auf die sportliche Aktivität eines Patienten zeigt. Zwischen zOD und zP-Therapierten hingegen liegen deutliche Unterschiede vor, besonders in den Fragegruppen zu Physical Functioning (0,8 Punkte Differenz, p -Wert 0,01), Worry (0,5 Punkte Differenz, p -Wert 0,12) und Emotional Impact (0,7 Punkte Differenz, p -Wert 0,09). Die statistisch signifikant bessere Veränderung unter zOD in der Gruppe Physical Functioning ist mit den ebenfalls besseren Ergebnissen im HJHS in Einklang zu bringen.

Tabelle 41 Auflistung der Mittelwertveränderungen in Gruppen und Qualitäten

Hier sind die Veränderungen der Mittelwerte in den Probandengruppen und den jeweiligen Qualitäten zwischen VU und NU aufgelistet. Unterschiede zwischen Kletterern und nicht-Kletterern sind gering, wohingegen sie zwischen zuvor OD und Prophylaxe-Therapierten deutlicher sind. Mit * markierte Veränderungen weisen statistische Signifikanz auf.

	Gesamt	Kletterer	nicht-Kletterer	zuvor OD	zuvor Prophylaxe
PF	0,3*	0,3	0,3	0,8*	0,0
RF	0,3*	0,2	0,3	0,4	0,2
W	0,5*	0,4	0,6*	0,8*	0,3*
CoB	0,2	0,1	0,3	0,3	0,1
EI	0,3*	0,3	0,3	0,8*	0,1
TC	0,2	0,4	0,0	0,1	0,3
Summe	1,8	1,7	1,8	3,2	1,0

PF = Physical Functioning, RF = Role Functioning, W = Worry, CoB = Consequence of Bleeding, EI = Emotional Impact, TC = Treatment Concern

Es gibt wenige prospektive Studien, die Untersuchungen zur Lebensqualität nach Therapieumstellung auf eine sekundäre Prophylaxe durchführten. Wichtig bei der Beurteilung der Ergebnisse ist die Berücksichtigung der verwendeten Fragebögen. Von Valentino et al. (2012) [60] wurde die Lebensqualität mit einem nicht spezifisch für den HP entworfenen SF36 Fragebogen evaluiert. Die Verbesserung war signifikant. Nach sechsmonatiger on demand-Therapie wurden die Probanden randomisiert einer Standard- oder PK-adaptierten Prophylaxe zugeteilt (20-40 IU/kg alle zwei Tage, bzw. 20-80 IU/kg alle drei Tage). Die Bestimmung der PK-Daten erfolgte dabei mittels Washout und zahlreichen F VIII-Bestimmungen. Nach dem Therapieumschwung von on demand auf Prophylaxe, konnten bei den 66 Probanden signifikante Verbesserungen in einem Schmerz-, sowie einer Physischen-Komponenten-Score (beide $p < 0,00$) festgestellt werden. Die verglichenen Prophylaxeregime (Standard und PK-adaptiert) wiesen keine Unterschiede auf. Es muss hierbei beachtet werden, dass in dieser Studie das Einschlussalter bereits bei 7 Jahren begann (Durchschnittsalter 26 Jahre) und bereits Probanden mit einer Restaktivität von unter 2 IU/dl eingeschlossen wurden (also einer per Definition nicht mehr schweren Hämophilie A). Eine mildere Ausprägung von Gelenkbeteiligungen und Lebensqualitätsbeeinflussung sind zu erwarten. Zusätzlich mussten Probanden vor Studieneinschluss mindestens 150 Substitutionstage in den letzten zwölf Monaten vorweisen, sowie keine Lebererkrankungen (virale Hepatitiden), oder Thrombophilien. Es ergab sich also ein relativ selektives Probandengut, weniger repräsentativ als in unserer Studie der Fall. Ein Ausschluss von acht Probanden aus dem Studienarm der PK-adaptierten Prophylaxe (24% dieser Gruppe) wurden aufgrund von „PK-Resultaten“ vorgenommen, eine Erklärung liegt hierzu nicht vor. Ob diese

Ausschlüsse zu einem weiter selektierten Probandenpool führten, ist somit möglich. Eine andere Studie von Chen et.al. (2015) [101] untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Verbesserung der ROM und einer QoL-Verbesserung. Gemessen wurde auch hier mit dem Short-Form 36, ein nicht spezifischer Fragebogen. Fragebögen zur Lebensqualität, die spezifisch für HP entworfen wurden, finden Anwendung in Studien von Collins et al. (2010) [35] oder Santagostino et.al. (2014) [102] (Verbesserungen waren nicht signifikant). Hier wurde auch das Wechseln von on demand zu sekundärer Prophylaxe als potenzieller verbessernder Faktor beschrieben. Eine andere Studie wurde von Aznar et al. (2014) [99] durchgeführt und zeigte nach dem Wechsel eine signifikante Verbesserung der QoL, erstmals mittels eines spezifisch für Hämophile entwickelten Fragebogens. Auch die 2015 von Tagliaferri et al. veröffentlichte POTTER Studie aus Italien [32] zeigt in einer prospektiven Studie nach einem 5-Jahres-follow-up für die sekundäre Prophylaxe einen signifikanten Unterschied in der QoL [32]. Unsere Ergebnisse reihen sich in diese Ergebnisentwicklung ein. Besonders ist jedoch, dass nicht nur zOD eine statistisch signifikante Verbesserung zeigten, sondern auch zP. Dies ist in dieser Form noch nicht gezeigtes Ergebnis. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass eine Therapieadhärenz vor Studieneinschluss nicht erhoben wurde, sich somit also Probanden darin befinden könnten, die sich sehr unregelmäßig prophylaktisch substituierten. Zur psychometrischen Evaluation wurde ebenfalls der standardisierte Lebensqualitätsfragebogen Haemo-QoL-A (haemophilia-specific health-related quality of life questionnaire for adults) herangezogen. Dieses Instrument ist von Rentz et. al. (2008) speziell für erwachsene HP entworfen worden und stellte ein valides und zuverlässiges Hilfsmittel da [77].

Die Ergebnisse zeigen eine Signifikante Verbesserung der QoL. Folgeuntersuchungen in den nächsten Jahren sollten dies weiterverfolgen und somit besonders für zuvor prophylaktisch therapierte Patienten bestätigen. Sollte dies möglich sein, ist ein deutlicher Benefit der PK-adaptierten Prophylaxe auf der Basis von Bayesschen Populationsschätzungen bewiesen.

4.2.3. Blutungen

Vor Studienschluss traten GB bei zOD mit im Mittel 1,5 GB pro Monat etwa fünfmal häufiger als bei zP mit 0,3 GB pro Monat auf. Dieser Unterschied war signifikant (p 0,00). Auch K waren seltener betroffen als nK, etwa um den Faktor zwei (0,5 zu 1,0 GB pro Monat, p 0,13). Nach dem Therapiewechsel fiel die Häufigkeit an GB in jeder Gruppe

signifikant (p 0,01-0,03), bei zOD um 80% und zP um 67% (bei K um 80% und bei nK um 70%). Somit belief sich die Häufigkeit von GB unter zOD und zP auf 0,2 pro Monat. K erlitten seltener GB als Ihre Gegengruppe, jedoch ohne statistische Signifikanz (0,1 bzw. 0,3 GB pro Monat, p 0,32). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die aB. Obwohl also vor Studienbeginn zOD signifikant häufiger an Blutungen litten als zP, sie älter und damit stärkere Gelenksaffektionen aufwiesen, konnte durch die Therapie ein vergleichbares Outcome in Bezug auf die Blutungshäufigkeiten erreicht werden. Stärkere Gelenksaffektionen sollen das Auftreten von weiteren Blutungen begünstigen [17], weshalb das Ergebnis überrascht. K erlitten unter der Sporttherapie keine dokumentierten Blutungen. Die niedrigere Blutungshäufigkeit kann als Anzeichen dafür gesehen werden, dass ein sportlich aktiver Lebensstil protektiv für das Entstehen von Blutungen sein kann. Dies entspricht den Beobachtungen von Khair et al (2012) [70], denen nach eine geringere Blutungshäufigkeit bei aktiveren Kindern gezeigt werden konnte.

Bereits in den 70er Jahren wurden hierzu von Nilsson et al. in Schweden die ersten Untersuchungen durchgeführt und eine deutliche Reduzierung der Blutungen gezeigt [30, 31]. Verschiedene Studien konnten dies ebenfalls für eine sekundäre Prophylaxe regulärer Art zeigen. Darunter die von Tagliaferri et al. (2015) (POTTER Studie) [32] veröffentlichte Arbeit, sie zeigte ebenfalls eine signifikant niedrigere Blutungshäufigkeit unter Prophylaxetherapierten von 0,25 GB im Vergleich zu on demand-Therapierten. In der Studie von Aznar et al. (2014) konnte eine Reduzierung der GB auf 11 % (von 1,05 auf 0,12 GB/Mon) durch einen Therapiewechsel von OD auf P (2x/Woche) gezeigt werden. Der genaue Faktorverbrauch pro kg Körpergewicht ist dabei nicht veröffentlicht worden. Bei Collins et al. (2016) verschwanden die Gelenksblutungen vollkommen (von 2,5 auf 0 GB pro Monat). Hierbei wurden 19 on demand-therapierte Patienten für sechs Monate retrospektiv beobachtet und nach Therapieumstellung auf eine reguläre Prophylaxe (20-40 IU/kg dreimal pro Woche) weitere sechs Monate prospektiv analysiert. Zu beachten sind hierbei die kurze Studiendauer und die geringe Probandenzahl. Andere Untersuchungen konnten vergleichbares für PK-adaptierte Prophylaxeregime zeigen, allesamt erstellt anhand von Washout und zeitaufwendigen zahlreichen Blutentnahmen: Fischer et al. zeigten 2011 [103] in einer Studie mit 99 Patienten unter PK-adaptierter Prophylaxe (25-40 IU/kg alle zwei Tage) eine GB von 0,09/Mon. Mingot-Castellano et al. (2015) [96] beschrieben nach einer Umstellung von on demand- auf PK-adaptierte Prophylaxetherapie bei 18 Patienten eine Abnahme von ca. 1,75 auf 0,19 GB pro Monat (p 0,00). Die Patienten waren mit durchschnittlich 31,5

Jahren jünger und die Studiendauer unter Prophylaxetherapie belief sich auf ca. 20 Monate. Die Studie von Valentino et al. (2012) [60] an 66 Probanden, welche sechs Monate zuvor on demand therapiert und dann randomisiert auf eine Standardprophylaxe (20-40 IU/kg alle zwei Tage) oder eine PK-adaptierte Prophylaxe umgestellt wurden (20-80 IU/kg alle drei Tage), war die erste veröffentlichte Untersuchung, welche prospektiv erwachsenen und zuvor on demand therapierte Probanden unter verschiedenen Prophylaxeregimen verglich. Die Blutungsabnahme zur Vortherapie war jeweils signifikant ($p < 0,00$), die Unterschiede zwischen den Prophylaxeregimen minimal (GB unter Standardprophylaxe 0,09 pro Monat und unter PK-adaptierter Prophylaxe 0,18). Es wurde geschlussfolgert, dass beide Prophylaxearten gleichermaßen sicher sind. Auch in diesem Punkt ist das geringere Alter und das Einschlusskriterium von einer F VIII-Restaktivität ≤ 2 IU/dl zu berücksichtigen. Im Vergleich lässt sich die minimal geringere Blutungshäufigkeit mitunter daraus erklären.

Vergleichen wir nun unsere Ergebnisse mit den hier aufgeführten, so liegt die erreichte Blutungshäufigkeit etwa im Mittelfeld. Klare Vor- oder Nachteile in Bezug auf die Blutungshäufigkeiten sind weder gegenüber der Standard- noch der PK-adaptierten Prophylaxe herkömmlicher Art zu sehen. Die PK-adaptierte Substitutionstherapie für Hämophilie A gravis Patienten auf der Basis von Bayesschen Statistikmodellen kann somit als sicher angesehen werden, auch wenn weitere Studien dies bestätigen sollten. Mit einer effektiven Reduzierung von Blutungen, auch bei älteren Patienten unter Sporteinfluss, könnte eine mögliche Mobilitätszunahme und somit eine intensivere Physiotherapie ermöglicht werden. Da Studien andeuten, dass ältere Patienten stärkere Blutungssymptome zeigen als jüngere [104], sollte dennoch eine Dosisanpassung im Alter bedacht werden. Die Überprüfung einer Prophylaxetherapie auf Sicherheit durch zusätzliche Sportereignisse ist dabei erstmals durchgeführt worden. Auch in dieser Hinsicht zeigte sich die Therapie als durchweg effizient.

Sehr interessant zu wissen wäre, in welchem Zeitabstand und mit welcher Restaktivität die Blutungen aufgetreten sind. Dies wurde hier nicht ausgewertet, da es über die Art der Substitutionskalenderauswertung nicht in ausreichend genauem Maße möglich gewesen wäre. In Folgestudien sollte über eine genauere Erfassung nachgedacht werden. Auch im Sinne der Auswertung bezüglich Faktorverbrauch und Substitutionsadhärenz.

4.2.4. Faktorverbrauch

In den Auswertungen konnte gezeigt werden, dass zOD vor Therapieumstellung durchschnittlich 134,0 IU/Mon/kg substituierten. Davon beliefen sich 93,0 IU/Mon/kg (69%) auf direkte Blutungsfolgen. Durch die Therapieumstellung steigerte sich der Totale Faktorverbrauch um 92% (p 0,01) auf 257,2 IU/Mon/kg. Gleichzeitig sank der blutungsbedingte Verbrauch signifikant (p 0,01) auf 15,6 IU/Mon/kg (um 83%). Bei zP konnte ähnliches gezeigt werden, hier stieg der totale Faktorverbrauch von 241,7 IU/Mon/kg (davon 29,0 IU blutungsbedingt) um 47% (p 0,00) auf 354,1 IU (davon 20,4 IU blutungsbedingt). Das Absinken des Blutungs-Faktorverbrauchs um 8,6 Punkte war nicht signifikant (p 0,10). Tabelle 42 listet die Ergebnisse detailliert auf.

Tabelle 42 Faktorverbrauch in den Probandengruppen zOD und zP

Hier ist der Faktorverbrauch in den Gruppen zOD und zP aufgetragen. Ein Anstieg des Prophylaxe- und ein Abfall des Blutungs-Faktorverbrauchs sind zu erkennen.

Gruppe	Gewicht	Studien- dauer	Faktorverbrauch – 1 a vor VU (/Mon/kg)			Faktorverbrauch - in Studie (/Mon/kg)			Anstieg - Studie zu Vorjahr (/Mon/kg)		
	Kg		Mon	T	P	B	T	P	B	T	P
Gesamt	80,7	12,61	201,3	148,3	53,0	317,8	299,2	18,6	116,4	150,8	-34,4
zOD	86,6	12,62	134,0	41,0	93,0	257,2	241,5	15,6	123,2	200,5	-77,4
zP	77,2	12,61	241,7	212,7	29,0	354,1	333,8	20,4	112,4	121,0	-8,6

zOD = zuvor on demand Therapierte, zP = zuvor prophylaktisch Therapierte, Mon = Monat, T = Total, P = Prophylaxe, B = Blutung, VU = Voruntersuchung

Innerhalb des Studienzeitraums fällt auf, dass der Prophylaxe-Faktorverbrauch unter zOD deutlich geringer als bei zP ist (28%, p 0,18). Dies ist einerseits dadurch zu erklären, dass mit steigendem Alter auch die T_{1/2} steigt [49, 50]. Andererseits wünschten Probanden, die sich zuvor on demand und damit deutlich seltener substituierten, häufiger einen Spritzrhythmus mit möglichst wenig Substitutionen und nahmen das Risiko ungeschützter Tage am Wochenende häufiger in Kauf. Da dies grundlegend beim Therapieentwurf berücksichtigt wurde und die HWZ höher lag, ist auch ein geringerer Prophylaxe-Faktorverbrauch zu erwarten. Gleichzeitig bleiben der blutungsbedingte Faktorverbrauch und die Gelenksblutungen unter zOD und zP vergleichbar, was darauf hindeutet, dass diese Art des Therapieentwurfs für beide Gruppen eine vergleichbar sichere Prophylaxe hervorbrachte. Eine weitere Auffälligkeit ist der deutlich gesteigerte Prophylaxe-Faktorverbrauch unter den zP um 121,0 IU (57%, p 0,00). In Arbeiten anderer Autoren wurde bisher das Potential einer PK-adaptierten Therapie erwähnt, den Verbrauch eher senken zu können [37, 38]. Dies konnte in dieser Studie nur in geringem

Maße bei zwei Probanden gezeigt werden (Abnahme der Prophylaxe um 7,0 und 3,1 IU bei Abnahme des Blutung-Faktorverbrauchs um 1,9 und -0,1 IU). Es darf bei der Beurteilung der Ergebnisse nicht vergessen werden, dass unterschiedlichste Therapieregime unter dem Begriff Prophylaxe zusammengefasst wurden. Somit sind in der Gruppe zP solche Probanden mit unregelmäßigen prophylaktischen Substitutionen und ebenfalls solche mit straffem Therapieplan zusammengefasst. Eine Therapieumstellung auf ein enges Schema führte somit unweigerlich im Mittelwert zu einer Faktorverbrauchserhöhung. Um genauer zu untersuchen, in wieweit eine PK-adaptierte Substitutionstherapie dieser Art zur Veränderung des Faktorverbrauchs führt, sind weitere Studien notwendig. Hierbei sollte im Falle einer prospektiven Kohortenstudie darauf geachtet werden, dass der Probandenpool vor Therapieumstellung bereits einem strikten Prophylaxeplan herkömmlicher Art folgte. K wiesen einen um 25,9 IU höheren Prophylaxe-Verbrauch als nK auf (p 0,71). Dies kann einerseits dadurch erklärt werden, dass K im Durchschnitt jünger waren und somit die F VIII-HWZ kürzer war. Andererseits könnte eine häufigere sportliche Betätigung zu regelmäßigem „Zuspritzen“ führen, was den Verbrauch zusätzlich erhöht. Der blutungsbedingte Faktorverbrauch war unter K um 14,9 IU niedriger (p 0,08), ein weiteres Anzeichen dafür, dass ein körperlich aktiver Lebensstil in Form von regelmäßigem Klettersport protektiv für die Entstehung von Blutungen wirken kann.

In einer Studie von Aznar et al. (2014) wurde im Rahmen eines Therapiewechsels von OD zu P ein totaler Faktorverbrauchsanstieg um 57% beobachtet (p 0,00) [99]. Absolute Angaben zum Verbrauch pro kg und Zeit wurden nicht veröffentlicht. Der Anstieg ist im Vergleich zu anderen Studien jedoch äußerst gering [32, 35, 60, 105], es ist mitunter die niederfrequente Prophylaxe (zweimal pro Woche) zu berücksichtigen. Lediglich in der 2015 veröffentlichten Studie von Mingot-Castellano et al. [96] belief sich der Verbrauchsanstieg auf einen vergleichbaren Wert (51%, von 141 IU/kg/Mon auf 213 IU/kg/Mon). In der 2010 von Collins et al. veröffentlichten Studie, stieg dieser nach Umstellung auf eine sekundäre Prophylaxe (20-40 IU/kg dreimal pro Woche) hingegen um 279% (von 134,2 auf 374,2 IU/kg/Mon) [35]. Ein Anpassen der Dosis an Blutungen oder Talspiegel wurde nicht vorgenommen, wäre jedoch vermutlich möglich gewesen, da die meisten Blutproben 48h post-infusion einen Faktorlevel von >5 IU/dl aufwiesen. In der von Valentino et al. (2012) [60] veröffentlichten Studie wurden eine Standardprophylaxe und eine PK-adaptierte Prophylaxe verglichen. Der Faktorverbrauch wurde hierin als vergleichbar angegeben (480,7 IU/kg/Mon unter Standard- und 433,2

IU/kg/Mon unter PK-adaptierter Prophylaxe). Der doch bestehende Unterschied lässt sich durch den höheren durchschnittlichen Talspiegel in den Gruppen erklären (Unter Standardprophylaxe 3 IU/dl (aus 56 Messungen) und unter PK-adaptierter Prophylaxe 1 IU/dl (aus 52 Messungen)). Eine solche Kontrolle über den Studienzeitraum hinweg fehlt in unserer Studie und stellt einen Punkt zur Qualitätssicherung dar. Aufgrund der Studienlage, welche der verwendeten PK-Schätzungsmethode eine ausreichende Genauigkeit bescheinigte [45, 47], wurde hierauf verzichtet. In folgenden Studien sollte über eine solche Maßnahme dennoch nachgedacht werden, besonders, wenn man die Studienergebnisse von Valentino et al. (2012) betrachtet, die einer PK-adaptierten Therapie das Potential bescheinigen bei gleichem Outcome den Faktorverbrauch auf bis zu ein Drittel reduzieren zu können, zielte man einen Talspiegel von 1 IU/dl an [60]. In diesem Sinne konnten Mingot-Castellano et al. (2015) [96] nach PK-adaptierter Prophylaxe im Verlauf eine Faktorreduzierung um über 30% durch Talspiegelanpassungen erreichen, ohne dabei die Effizienz zu verändern.

Vergleicht man nun die Ergebnisse in der vorliegenden Studie mit den oben genannten, so liegt auch der Faktorverbrauch im Mittelfeld. Eine Aufbaustudie zur POTTER-Studie [32], ebenfalls von Tagliaferri et.al. (2015), untersuchte das Kosten-Nutzenverhältnis einer spät begonnenen Sekundärprophylaxe gegenüber einer on demand-Therapie. Ein Wechsel wird klar als kosteneffektiver Ansatz beschrieben [105]. Eine lebenslange prophylaktische Faktorsubstitution ist zweifelsohne ein kostspieliges Unterfangen für unser Gesundheitssystem. Auch diese PK-adaptierte Therapie auf der Basis von Bayesschen Statistikmodellen könnte aber eine kosteneffektive Option darstellen, bezieht man den Langzeit-Benefit mit ein (Verhindern von Blutungen, geringere Ausprägung einer Osteoarthropathie, geringere Fehltag, geringere Hospitalisationsraten) [106].

Weitere Studien sollten für diesen Punkt die Evidenzlage verbessern. Besonders die Abnahme des blutungsbedingten Faktorverbrauchs unter zP sollte deutlicher gezeigt werden (Unsere Ergebnisse waren diesbezüglich bei einem p-Wert von 0,10 nicht signifikant).

4.2.5. Substitutionsadhärenz

Die ermittelte Substitutionsadhärenz schwankte in der Studienpopulation zwischen 22,3 (74%) und 30 (100%) geschützten Tagen pro Monat bei einem Mittelwert von 27 (90%)

und war damit als gut einzuschätzen. nK und zOD – die im Durchschnitt älteren Gruppen – schienen sich genauer an die Therapieempfehlung gehalten zu haben. Die Unterschiede waren dabei nicht signifikant (K/nK: p 0,10, zP/zOD: p 0,29). Mingot-Castellano et al. (2015) [96] untersuchten als eine der ersten die Adhärenz zur Prophylaxetherapie bei Hämophilie A gravis Patienten nur unter Erwachsenen. In ihren Untersuchungen lag diese bei durchschnittlich 84% und damit nahe an den von Tagliaferri et al. (2015) [32] und Valentino et al. (2012) [60] bestimmten Werten. Ho et al. (2014) bestimmte über eine ähnliche Methode eine Adhärenz von 76% [80]. All diese Studien haben aber eine andere Methode zur Bestimmung der Adhärenz verwendet als wir es getan haben. Ein Vergleich ist damit nur bedingt möglich. In jedem Fall sind die Adhärenzen aber höher, als es bei anderen chronischen Erkrankungen mit meist 50% üblich ist [107].

Ein deutlicher Zusammenhang der Ergebnissen aus den Bereichen HJHS, Häm-QoL-A, Blutungshäufigkeiten und Faktorverbrauch konnte nicht gezeigt werden. Die Erwartungen, dass bei einer höheren Therapieadhärenz (bestimmt nach der hier angewandten Methode) ein besseres Therapieoutcome vorliegt [36-38], konnte nicht bestätigt werden. Mögliche Erklärungen sind eine zu geringe Fallzahl. Eine andere ist die Methode selbst. Da hier besondere Rücksicht auf die Pharmakokinetik gelegt wurde, waren die Substitutionen in Ihrem Abstand zueinander zu beurteilen. Da selten genaue Stundenangaben angegeben wurden, konnten hierfür lediglich die Tagesabstände herangezogen werden. Womöglich war diese Datenerfassung zu ungenau, wodurch Schwankungen das Erkennen eines Zusammenhangs unmöglich machten. Blutungs- und OP-bedingte Substitutionen können ebenfalls zu einer Zunahme der Ungenauigkeit geführt haben. Sollte in einem Studienzeitraum von beispielsweise einem Jahr für einen Monat postoperativ verstärkt substituiert worden sein, so hat dies in der angewandten Methode zu einer Verzerrung geführt. Dies ist dadurch zu erklären, dass in dieser Zeitspanne keine Prophylaxe nach Therapieplan stattfand, somit aber gleichzeitig auch der Studienzeitraum um diesen Monat hätte verkürzt werden müssen. Da die geschützten Tage pro Monat (hier das Maß für die Therapieadhärenz) aus 30 minus „ungeschützte Tage in Studie“ geteilt durch „Studiendauer in Monate“ berechnet wurde, hätten somit die berechneten Adhärenzen falsch-hoch gelegen. Bestehende Verfahren zur Bewertung der Therapieadhärenz im Rahmen einer Substitutionstherapie bei Hämophilie A gravis gehen jedoch im Vergleich nicht im ausreichenden Maße auf die Pharmakokinetik ein. Das von Du Treil et. al. (2007) [78] beschriebene Verfahren zählte die substituierten Einheiten pro Woche und stellte diese einem fixen Sollwert gegenüber. Hätte der Patient

also aufgrund von sportlicher Aktivität oder bevorstehender körperlicher Belastung eine Substitution vorgezogen, so hätte sich dies negativ auf die Adhärenzberechnung ausgewirkt, obwohl es dem grundsätzlich empfohlenen Verhalten unter individualisierter Prophylaxe entspricht. Der VERITAS-Pro Fragebogen, entwickelt von Duncan et. al. (2010) [79], ermittelt die Therapieadhärenz einerseits durch eine einfache Skaleneinteilung (0-10) seitens des Patienten und des behandelnden Arztes, andererseits durch eine Substitutionskalenderauswertung. Diese berücksichtigt jedoch nicht die zu spät substituierten Einheiten, oder die Verzerrung durch gegebenenfalls aufgetretene Blutungsepisoden oder Operationen. Die von Ho et. al. (2014) [80] entwickelte Methode macht ebenfalls Abzüge in der Therapieadhärenz beim Sport- oder Belastungsbedingtem zusätzlichen Substituieren und kam somit für uns nicht in Frage. Valentino et al. (2012) [60] verglichen in Ihrer Studie die Standardprophylaxe mit der PK-adaptierte Prophylaxetherapie auch in Bezug zur Adhärenz. Die Bestimmung erfolgte jedoch lediglich an der Gesamtzahl der Substitutionen, zog also Zeitpunkt und Abstand zueinander nicht mit ein. Deutliche Unterschiede wurden nicht ersichtlich, auch wenn diese in pharmakologischer Hinsicht hätten vorliegen können. Schlussfolgernd ist zu sagen, dass die verwendete Methode, wie auch die Alternativen, schwächen aufwiesen, wengleich die PK am stärksten in der verwendeten Methode berücksichtigt wurde. Weitere Studien mit einer detaillierteren Substitutionskalender Erfassung sind vonnöten, um eine klare Aussage darüber treffen zu können, ob eine steigende Therapieadhärenz eine Verbesserung des Therapieoutcomes bewirkt. Fischer et al. verwendeten bereits 2011 eine Methode zur Adhärenzbestimmung, welche die Zeit aufsummierte in welcher der Faktorlevel unter 1 IU/dl lag [103]. Als Weiterentwicklung wäre eine elektronische Methode hierfür denkbar, ggf. mit einer Smartphone-App und online-Maske. Hierüber wäre es möglich die Substitutionszeitpunkte mit dem geschätzten individuellen Faktorlevel abzugleichen und somit genauer eine Einteilung in „zu früh“ oder „zu spät“ treffen zu können. Zusätzlich könnte eine solche App dem Patienten wichtige stundenaktuelle Informationen über seinen Faktorschutz liefern und ggf. an weitere Substitutionen erinnern. Dies könnte Blutungen verhindern [36]. Außerdem könnten Blutungen hierüber erfasst und ein Bezug zum Faktorlevel hergestellt werden.

4.2.6. Konklusion

Die Resultate unserer Studie weisen darauf hin, dass die hier untersuchte Methode der PK-adaptierten Prophylaxe auf der Basis von Bayesschen Schätzungen eine gute

Behandlungsalternative zur Standardprophylaxe, oder der üblichen PK-adaptierten Prophylaxe darstellt. Blutungen nahmen signifikant ab, unter zOD wie auch zP. Der Gelenkstatus verbesserte sich, in Einzelbereichen auch signifikant, besonders bei zOD und K. Die erfasste Lebensqualität stieg in jeder Gruppe signifikant. Dabei steigerte sich der Faktorverbrauch um ein mit anderen Studien vergleichbares Maß [32, 35, 60, 96, 99, 105]. Die vergleichsweise einfache Bestimmung der PK-Daten lässt eine breitere Anwendung für nahezu jeden Patienten zu. Eine Hospitalisierung ist nicht länger vonnöten, der damit verbundene Aufwand (und damit die Kosten) deutlich reduziert und das Outcome scheint vergleichbar.

In Zusammenschau mit den Ergebnissen aus anderen Studien von Fischer et al. (2011), Valentino et al. (2012), oder Mingot-Castellano et al. (2015) [60, 96, 103], stellt diese Arbeit einen weiteren Beweis für die Effektivität einer PK-adaptierten Prophylaxe dar. Erstmals aber nicht nur für zuvor on demand-Therapierte, sondern auch solche, die zuvor eine herkömmliche sekundäre Prophylaxe erhielten. Zusätzlich zeigt sie erstmals das klinische Outcome einer solchen Therapie auf der Basis von Schätzungen nach Bayesschen Populationsmodellen.

Schwachpunkt der Studie allgemein ist die fehlende Kontrollgruppe für die PK-adaptierte Prophylaxe. Außerdem sind genauere Untersuchungen zur Therapieadhärenz vonnöten.

4.3. Pharmakokinetik und Labormethoden

Die Halbwertszeit der 26 Probanden schwankten von 9,4-19 Stunden, bei einem Mittelwert von 15,1 (einstufig) bzw. 13,8 (chromogen) Stunden. $T_{1/2_{\text{chromogen}}}$ Einzelmessungen wurden im Durchschnitt 0,8 Stunden kürzer geschätzt als die jeweiligen $T_{1/2_{\text{einstufig}}}$ (p 0,00). Ähnliches wurde bei der Betrachtung der kumulierten Schätzungen der jeweiligen Probanden deutlich (p 0,00), welche sich sogar um 1,3 Stunden im Mittelwert unterschieden. Die Auswertung der 106 Schätzungen (jeweils auf der Basis von zwei bis vier Blutentnahmen) auf ihre Abweichungen zu den jeweiligen kumulierten $T_{1/2}$ zeigt, dass bei einstufiger Labormethode erste Schätzungen tendenziell zu kurz ausfielen (im Mittel 0,58 Stunden). Bei $T_{1/2_{\text{chromogen}}}$ hingegen streuen die Einzelschätzungen mit ähnlicher Spannweite gleichmäßig um den Wert der kumulierten Schätzung. Die Streuweite liegt jeweils bei durchschnittlich 1,4 Stunden. Zur Beurteilung einer ersten (und damit einzelnen) $T_{1/2}$ -Schätzung ist es im klinischen Alltag wichtig zu wissen, wie genau diese sind und ob diese eine Tendenz zu Unter- oder Überschätzung

in Bezug auf die kumulierte $T_{1/2}$ aufweisen, welche als genaueste zur realen $T_{1/2}$ gelten kann. Unseren Ergebnissen nach sind also bei einstufigen Labormethoden erste Schätzungen meist zu niedrig. Solche auf der Basis von chromogenen Laborbestimmungen hingegen liefern zwar kürzere, aber auch genauere Werte.

In anderen Studien zur Pharmakokinetik des substituierten F VIII liegt die bestimmte Halbwertszeit bei 8-23 Stunden [38, 40-42, 44-46]. Somit liefert unsere Studie teils nachvollziehbare Ergebnisse, die sich in Bekanntes einordnen. Neu ist dabei die Untersuchung auf einen möglichen Einfluss der Labormethode auf die geschätzten $T_{1/2}$. Die Ergebnisse unserer Arbeit deuten darauf hin, dass man in dem hier beschriebenen Fall eine Empfehlung für die chromogene Labormethode ausstellen könnte. Offen bleibt jedoch, wieso sich die HWZ zu den verschiedenen Labormethoden unterscheiden. Eigentlich sollten die kumulierten Schätzungen sehr nahe an die reale $T_{1/2}$ heranreichen, egal mit welcher Methode die zugrundeliegenden Faktorlevel bestimmt wurden. Dies ist die erste Arbeit, welche sich mit einem solchen Vergleich beschäftigt. Erste Literaturrecherchen brachten keine zufriedenstellenden Ergebnisse, die diese Diskrepanz zu erklären wüssten. Eine Verzerrung dieser Daten durch BDD Präparate (BDD-rVIII), dessen Aktivität bei einstufigen Methoden unterschätzt werden kann [22], ist äußerst unwahrscheinlich. Refacto wird von nur einem Probanden gespritzt und stellt das einzige hier verwendete Präparat dieser Art dar. Denkbar wäre eine Störung dadurch, dass solche Citratplasmen, die für chromogene Bestimmungen vorgesehen waren, bis zur Untersuchung länger eingefroren blieben. Weitere Studien sollten die gezeigten Unterschiede beleuchten, um endgültig eine Empfehlung für eine Labormethode geben zu können. Da bei einer Etablierung der PK-adaptierten Prophylaxetherapie auf der Basis von Bayesschen Statistikmodellen eine möglichst genaue Schätzung essenziell ist, sollte dies von höchster Priorität sein.

Eine Verbesserung der statistischen Aussagekraft hätte man durch eine höhere Fallzahl erreichen können. Bei den Probanden 02 bis 05 und 07 lagen keine ausreichenden Mengen abgefrorenen Citrat-Plasmas für weitere Untersuchungen vor. Eine verbesserte Organisation hätte diese Fehler verhindern und somit einen Vergleich von $T_{1/2}$ _{einstufig} und $T_{1/2}$ _{chromogen} in fünf weiteren Probanden möglich machen können. Das verwendete Tool zur Schätzung der PK-Daten wurde für das Faktorpräparat Advate von Baxter validiert, welches 10 Probanden erhielten. Andere verwendete Präparate waren: Helixate, Kogenate, Beriate, Fanhdi, Haemoctin, Immunate, Haemate, Refacto AF. Die von den Herstellern angegebenen Halbwertszeiten (Mittelwerte) schwankten zwischen 12 und 14,8

Stunden [81-89]. Mehrere Studien zeigten, dass sich die mediane $T_{1/2}$ zwischen rekombinanten und plasmatischen Faktorpräparaten schwach [90] bis gar nicht [91] unterscheiden. Ein Vergleich von drei rekombinanten Faktorpräparaten (Kogenate, Recombinate und Refacto) zeigte gering schwankende mediane Halbwertszeiten (15,8/14,7/14 h) und eine gleichwertige Sicherheit und Effektivität bei sehr ähnlichen Therapieregimen [92]. Studien zur Pharmakokinetik neuerer Präparate reihen sich hierin ein. So werden die $T_{1/2}$ eines rekombinanten Sucrose-gebundenen F VIII Präparats voller Länge (rFVIII-FS) [93] und eines rekombinanten zweitgenerations BDD F VIII (r-VIII SQ) [55] ähnlich der eines üblichen rekombinanten F VIII angegeben. Studien zu den Präparaten turoctocog alfa [94] und N8 [95] brachten vergleichbare Ergebnisse hervor. Dieser Studienlage nach, hielten wir es für vertretbar, die von Baxter bzw. vom Tool berechneten $T_{1/2}$ als näherungsweise korrekt anzusehen. Ob die unterschiedlichen $T_{1/2}$ nach einstufiger und chromogener Bestimmung auch durch die verschiedenen verwendeten Faktorpräparate zu erklären wäre, ist nicht abschließend zu sagen. Eine weitere Beobachtung ist, dass manche Patienten Spontanblutungen erleiden, trotz einem Faktorlevel über 1 IU/dl und andere nicht Bluten trotz einem Level unter 1 IU/dl. Eine mögliche Erklärung ist, dass substituierte Faktorpräparate das globale Gerinnungssystem unterschiedlich beeinflussen [108]. Daher könnten zukünftig Labormethoden von steigendem Interesse sein, die eine PK-Bestimmung basierend auf Thrombinentstehung oder Thromboelastographien ermöglichen [29].

4.4. Pharmakokinetik-Einflussfaktoren

Nicht nur die Genauigkeit der geschätzten PK-Daten und die der verwendeten Labormethoden ist für den Kliniker von Bedeutung, sondern auch die PK-beeinflussenden Faktoren. In diesem Sinne konnten signifikant längere $T_{1/2}$ (einstufig bzw. chromogen) mit steigendem Probandenalter beobachtet werden (KK 0,41 bzw. 0,50, bei p 0,02 bzw. 0,00). Ähnliches wurde beim Körpergewicht ersichtlich, jedoch ohne statistische Signifikanz. In Arbeiten von van Dijk et al. (2005) und Bjorkman (2013) wurde herausgearbeitet, dass die Gewichtsadaptierte F VIII-CI mit dem Alter abnimmt (von durchschnittlich 5 ml/h/kg mit einem Jahr auf 2,5 ml/h/kg mit 65 Jahren). Daraus soll die terminale $T_{1/2}$ von durchschnittlich acht auf 15 Stunden steigen [49, 50]. Dies konnte durch unsere Auswertungen auch für PK-Daten auf der Basis von Schätzungsmethoden bestätigt werden. Eine Reevaluation der PK und ggf. Anpassung der Dosis ist im steigenden Alter durchzuführen. Auch wenn dies immer unter

Berücksichtigung von stärkeren Blutungssymptomen im Alter erfolgen sollte [104], die eine Reduzierung limitieren könnten.

Ein weiterer vorbeschriebener Faktor ist der vWF. Dieser wurde über drei verschiedene Methoden im Labor bestimmt und mit den jeweiligen T1/2 abgeglichen. Dabei korrelierten höherer Werte deutlich (KK 0,66-0,80) und signifikant ($p < 0,00$) mit einer längeren HWZ (auf einstufiger und chromogener Basis). Dies wurde bereits in der Literatur, sowie in einigen Arbeiten beschrieben [3, 7, 8], diesmal jedoch erstmals auch für T1/2, die auf Schätzungen basierten. Wie von van Dijk et al. (2005) und O'Donnell et al. (2001) aufgezeigt steigt das endogene vWF-Level mit dem Alter an, aufgrund einer verringerten CI [50, 51]. Die im Alter steigende T1/2, wie oben gezeigt, war auch hierdurch zu erklären.

Die Blutgruppe 0 wird in Studien mit einem verringerten vWF-Level und einer kürzeren T1/2 in Verbindung gebracht [51, 53]. Die fünf Probanden mit Blutgruppe 0 wiesen tatsächlich eine um 2 (einstufig) bzw. 2,6 (chromogen) Stunden kürzere T1/2, bei um 18-23% niedrigeren vWF-Werten auf als die 22 Probanden anderer Blutgruppen. Dies erwies sich nicht als statistisch signifikant, wohl aufgrund der geringen Fallzahl ($p < 0,08-0,25$). Kepa et al. (2015) und O'Donnell (2001) [51, 53] konnten diesen Zusammenhang jeweils mit statistischer Signifikanz belegen. Hierbei lagen die F VIII-Plasmalevel wie auch vWF-Level etwa 25% niedriger, was die ebenfalls kürzere T1/2 erklären ließ. Eine Arbeit von Bjorkman et al. (2009) konnte dies nicht bestätigen [44]. Der in der hier vorliegenden Arbeit dargestellte Unterschied schließt sich den Ergebnissen von Kepa et al. (2015) und O'Donnell et al. (2001) an, jedoch ohne Signifikanz.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich die Ergebnisse in diesem Abschnitt in die Aussagen vergleichbarer Studien eingliedern. Interessant war zu beobachten, dass bei jeder Testung auf Korrelation zwischen PK-Einflussfaktoren und T1/2 solche einen niedrigeren p-Wert lieferten, die auf der Basis von chromogenen Labormethoden geschätzt wurden. Hierin könnte ein weiteres Anzeichen dafür zu sehen sein, dass chromogene Labormethoden genauere Schätzungen für die T1/2 liefern und sich somit Korrelationen schneller signifikant zeigen.

4.5. Thrombophilien als beeinflussende Faktoren des Phänotyps

Da als Phänotyp-beeinflussende Faktoren von Franchini et al. (2009) auch Thrombophilien diskutiert wurden [69], untersuchten wir diesen Zusammenhang. Von 15

auf Thrombophilien analysierte Probanden waren drei heterozygote Träger der Faktor V-Leiden Mutation und einer heterozygoter Träger der Prothrombingenvariante. Eine statistische Auswertung machten die zuvor beschriebenen Einflussfaktoren (Blutgruppe, Alter, Gewicht, ...), sowie die geringe Probandenzahl der Merkmalsträger nicht Zielführend. Studien anderer Autoren konnten bei Analysen zum Einfluss von Thrombophilien auf den Phänotyp der Hämophilie widersprüchliche Ergebnisse liefern [69]. In einem Experiment an Mäusen mit Hämophilie von Hansson et al. (2016) konnte durch das verabreichen von rekombinantem Prothrombin eine Reduzierung von Blutungen erreicht werden [109]. Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass ein Mangel an oder fehlerhaftes Prothrombin zu einer Steigerung führen kann. Ein Review von Franchini und Lippi (2010) beschreibt die Faktor V-Leiden Mutation als protektiven Faktor bei Beiden Arten der Hämophilie. Ein vermehrtes Anfallen von Thrombin soll hierbei den Mangel an F VIII/IX teils kompensieren und zu einer Reduzierung von Blutungssymptomen und -folgen führen [110]. López-Jiménez et al. (2009) untersuchten eine mexikanische Studienpopulation auf Thrombophilien und beschrieben einen verspäteten Beginn von Blutungen im Kindesalter, sowie eine geringere Blutungshäufigkeit [111]. Auch in unseren Ergebnissen wird eine reduzierte Blutungshäufigkeit unter F V-Leiden-positiven Probanden ersichtlich. Die beschriebene Reduzierung von Blutungsfolgen ist anhand des eher höheren HJHS zum Studieneinschluss nicht nachzuvollziehen. Es ist jedoch auf unsere sehr heterogene und kleine Studienpopulation zu verweisen, eine zielführende Analyse ist hierdurch nicht möglich. Aufgrund der niedrigen Prävalenz einer Hämophilie mit zusätzlicher Thrombophilie ist der Forschungsstand noch immer nicht zufriedenstellend. Diese Arbeit erweitert die Daten zu diesem Themengebiet, eine noch fehlende Metaanalyse sollte in Zukunft weitere Klarheit verschaffen können. Bis dahin sprechen alle Indizien weiterhin für einen protektiven Einfluss der Thrombophilien auf den Phänotyp der Hämophilie.

Ein wichtiger regulatorischer Faktor in der Blutgerinnung ist das Protein C und S. Es spaltet die schwere Kette des F VIII und inaktiviert ihn dadurch [52]. Ein Zusammenhang zwischen Protein C und S (hier bestimmt über jeweils zwei Labormethoden) und der T1/2 des F VIII konnte nicht dargelegt werden. Kepa et al. (2015) zeigte Selbiges [53]. Es war die erste und bisher einzige Studie die Protein C-Level mit der F VIII-PK in Hämophilie A Patienten verglich. Die Ergebnisse konnte nun auch über T1/2 auf der Basis von Schätzungen bestätigt werden.

4.6. Klettersport

Um zu untersuchen, in wieweit eine Beteiligung am Klettersport Vorteile für den Hämophilie A gravis Patienten unter PK-adaptierter Prophylaxe bringt, wurden 13 (darunter drei Hämophilie B Patienten) der 25 auswertbaren Patienten zusätzlich in unser Sportprojekt miteingebunden. Es fand zweiwöchentlich für je zwei Stunden insgesamt elfmal ein Klettertraining unter der Aufsicht von Physiotherapeuten und Trainern statt.

Wichtige Gruppenunterschiede sind das geringere Alter (17,8 Jahre jünger) und ein geringerer Anteil von zOD (drei, im Vergleich zu fünf unter nK) unter den K. Komorbiditäten und krankengymnastische Behandlungen waren seltener, sportliche Aktivität jedoch vergleichbar. Betrachten wir das unterschiedliche Therapieoutcome, so wird ersichtlich, dass eine deutlichere Gelenkstatusverbesserung vorliegt, die aufgrund des jüngeren Alters und der schwächeren Affektion zum Studienstart (beides war in unserer Arbeit eher mit einer schwächeren Verbesserung assoziiert) nicht zu erwarten gewesen wäre. Besonders gilt dies für Schwellungs- und Beweglichkeitsparameter, wenngleich ohne statistische Signifikanz. Die Klettertherapie selbst scheint somit einen positiven Effekt auf den Gelenkstatus zu haben. Dies entspricht den Ergebnissen aus der Vorgängerstudie zu dieser Arbeit [75]. Einer Arbeit von Sluiter et al. (2014) nach ist durch regelmäßige sportliche Aktivität (auch bei zusätzlich auftretenden Sportverletzungen) bei adäquater Prophylaxe kein höherer HJHS-Score zu erwarten [112]. Gleichzeitig konnten Seuser et al. (2015) in einer großen Studie mit 285 jungen HP darlegen, dass klare Unterschiede in verschiedenen Fitnessfähigkeiten zu gesunden Probanden bestand [113]. Zum Beispiel waren Kraft und Beweglichkeit der unteren Extremität signifikant schwächer ausgeprägt [113], Elemente die mitunter beim Klettern essentiell sind und dort trainiert werden. Dieses Potential einer (Kletter-)Sporttherapie wird in unserer Arbeit durch die HJHS-Verbesserungen erneut deutlich. Bei der Analyse des Häm-QoL-A konnte für beide Gruppen (K und nK) eine signifikante Verbesserung der Gesamtscore mit ähnlicher Ausprägung gezeigt werden (1,5 bzw. 1,8 Punkte, bei $p = 0,03$ bzw. $0,02$). Bei der Auswertung der einzelnen Fragegruppen zu den sechs verschiedenen Qualitäten wird deutlich, dass lediglich das „Treatment Concern“ um 0,4 Punkte höher lag. Hieraus könnte gelesen werden, dass sportlich aktive Patienten das Sicherheitspotential dieser PK-adaptierten Therapie deutlicher zu schätzen und nutzen wissen. Von Mackensen et al. (2016) beschrieben das Potential von Sport die Lebensqualität in älteren HP steigern zu können [114]. Khair et al. (2012) konnten unter sportlich aktiven Jungen (8-16 Jahre) eine signifikant höhere Lebensqualität darlegen, als

unter nicht aktiven [70]. Andere Arbeiten beschreiben ebenfalls einen Benefit auf psychische und psychosoziale Faktoren durch angemessene Aktivität [58, 71]. Dies konnte in der hier vorliegenden Arbeit nicht durch einen Unterschied zwischen K und nK bestätigt werden, wenngleich sich beide Gruppen signifikant verbesserten. Möglicherweise waren die zweiwöchentlichen Klettertermine zu sporadisch, der Studienzeitraum zu kurz, oder die Probandengruppe zu gering. Ein Fortsetzen des Kletterprogramms, mit weiteren Untersuchungen im Verlauf, sollte hier Aufschluss geben. Da manche Probanden im Klettersport aktiv geblieben sind, wäre eine weitere Evaluation der Lebensqualität möglich. Bei der Auswertung der Gelenksblutungen fällt auf, dass K mit 0,12 GB/Mon etwa halb so oft betroffen waren wie nK mit 0,26 GB/Mon. Dieses Verhältnis war bereits vor Studieneinschuss zu beobachten (K 0,49 / nK 0,96 GB/Mon). Beide Abnahmen waren dabei signifikant ($p < 0,00$). Möglicherweise haben sich besonders solche Probanden von dem Sportprojekt angesprochen gefühlt, die geringer unter Blutungen leiden. Gleichzeitig blieb der prophylaktische Faktorverbrauch vergleichbar (319,3 /Mon/kg zu 293,4 /Mon/kg) und der blutungsbedingte Verbrauch unter K geringer (9,9 /Mon/kg zu 24,8 /Mon/kg mit $p < 0,08$). McGee et al. (2015) konnten in einer Studie mit 48 Jugendlichen (10-18 Jahre) keine erhöhte Blutungshäufigkeit unter sportlich aktiveren feststellen [115]. Gleiches zeigten Tiktinsky et al. bereits 2009 [116]. Andere Autoren wie Khair et al. (2012) beschreiben sogar das Potential von Sport neben allgemeinen gesundheitlichen Aspekten durch eine muskuläre Stabilisierung der Gelenke eine Blutungsreduzierung erreichen zu können [70]. Ob in unserem Probandenpool der K die Verbesserung aufgrund des Klettersports, oder der PK-adaptierten Prophylaxe stattfand ist Spekulation. Auffällig ist jedoch, dass die Gruppe der K seltener an Gelenksblutungen litt als jede andere Gruppe. Nachteile durch eine Klettertherapie wie bei unserer Studie durchgeführt sind jedenfalls nicht festzustellen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Kletterer ein besseres Outcome bezüglich HJHS, „Treatment Concern“, Blutungshäufigkeit und blutungsbedingtem Faktorverbrauch aufwiesen. Dies entspricht in etwa dem der Studienlage nach zu erwartendem Ergebnis und konnte hier erstmals (in Zusammenschau mit der Vorgängerstudie) gezeigt werden. Damit ist der Klettersport für den Hämophilie A gravis Patienten als sicher und die PK-adaptierte Prophylaxetherapie auf der Basis von Bayesschen populationsbasierten Schätzungen auch unter Sporteinfluss effizient. Der Indoor-Klettersport wurde nach einer Studie von Schoffl et al. (2013) die über 500.000 Kletterhallenbesuche über fünf Jahre auswertete als low-risk-Sportart eingestuft [72]. Nach der hier vorliegenden Arbeit, in

Zusammenschau mit der Vorstudie und den Ergebnissen anderer Autoren (allen voran Kurme und Seuser (2007) [59]), kann dies ebenfalls für Hämophilie A gravis Patienten unter effizienter Prophylaxe formuliert werden. In neurologischen, orthopädischen und psychiatrischen Programmen wurde der Klettersport bereits erfolgreich genutzt [74]. Eine Ausweitung auf das Feld der Hämophilie ist sinnvoll, da es großes Potential zu haben scheint. Dennoch fehlte es bei manchen Ergebnissen (HJHS) an Signifikanz, daher sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Evidenzlage zu verbessern.

4.7. Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zum klinischen Outcome einer maßgeschneiderten PK-adaptierten Substitutionstherapie bei erwachsenen Hämophilie A gravis Patienten basierend auf Bayesschen PK-Schätzungen sind Weltweit einmalig. Die Verbesserung der Gelenksituation, Lebensqualität und Blutungshäufigkeit in zuvor on demand-, wie auch Prophylaxetherapierten ist mit den Ergebnissen anderer Studien zu herkömmlichen PK-Methoden vergleichbar, wenngleich die deutlich weniger aufwändige PK-Bestimmung hier einen klaren Vorteil ergibt. Die chromogene Labormethode zur Bestimmung der Faktoraktivität scheint im Vergleich zur einstufigen Analyse in unserer Arbeit Vorteile in der Genauigkeit der PK-Schätzung zeigen. Die Unterschiede konnten jedoch nicht erklärt werden und sollten bei der Planung weiterer Studien allem voran analysiert werden. Untersuchungen bestätigten Alter, vWF und Blutgruppe 0 als PK-Einflussfaktoren, wenngleich weitere Untersuchungen zum Protein C&S nötig sind. Der Klettersport zeigt in unserer Arbeit das Potential das Therapieoutcome verbessern zu können. Weiterführende Untersuchungen, besonders auf die Einzelbereiche des facettenreichen Klettersports (Sicherungsmodalitäten (Toprope, Vorstieg), Bouldern - auch in Sportwissenschaftlicher Hinsicht) sind für eine genauere Empfehlung vonnöten. Einschränkend ist auf die Substitutionsadhärenz (Methode weist Verbesserungspotential auf) und den deutlich gesteigerten Faktorverbrauch (vergleichbar zu Ergebnissen anderer Autoren zu herkömmlichen PK-adaptierten Prophylaxetherapien) hinzuweisen. Dies sollte in weiteren Studien genauer beleuchtet werden – besonders eine elektronische Methode zur Substitutionsdokumentation könnte eine detailliertere und automatische Auswertung mit PK-Bezug der Adhärenz, Blutungshäufigkeit und Faktorverbrauch ermöglichen. Im nächsten Schritt ist durch weitere Follow-up Untersuchungen zu klären, inwiefern die Blutungsreduzierung im Verlauf zu weiterem Benefit, wie der Stabilisierung/Verlangsamung der Hämophiliearthropathie führt. Ob diese Methode auf

in Zukunft entwickelte Faktorpräparate mit verlängerter Halbwertszeit angewandt werden kann, wird ebenfalls noch zu zeigen sein. Besonders in Bezug auf die neuen bahnbrechenden Errungenschaften der Forschung in den letzten Jahren die den rekombinanten bispezifischen monoklonalen Antikörper Emicizumab hervorbrachten. Seit wenigen Jahren steht dieses Präparat in manchen Teilen der Welt zur Verfügung – es wurde erstmals zur Therapie der Hämophilie A in den USA zugelassen, eine Zulassung in Europa ist zu erwarten [117]. Es ersetzt den fehlenden F VIII durch die chimäre Bindung an aF IX und F X. Eine vorteilhafte subkutane Applikation lediglich 1-mal pro Woche (bei deutlich längerer HWZ) zeigte in den ersten Studien hervorragende Ergebnisse [118]. Ob dieses Medikament (bzw. diese Medikamentengruppe) die bisher noch übliche intravenöse Substitutionstherapie ablösen wird, bleibt abzuwarten. Langzeitstudien fehlen noch, das Potential ist jedoch immens.

5. Zusammenfassung

Die Hämophilie ist eine X-chromosomal rezessiv vererbare Erkrankung, deren kostspielige Behandlung durch regelmäßige F VIII-Substitutionen hohe finanzielle Ansprüche an das Gesundheitssystem birgt. Die Evidenzlage zu einer Empfehlung zu einer sekundären Prophylaxe, auch unter älteren Hämophilie A gravis Patienten, steigt. Studien konnten andeuten, dass eine Verbesserung des Outcomes der Patienten durch eine PK-adaptierte Substitutionstherapie erreicht werden kann. Die Bestimmung dieser Daten ist aufwendig und kostspielig. Im Gegensatz dazu ist die hier untersuchte Methode, in der Bayessche Populationsstatistiken genutzt werden um die PK-Daten zu schätzen, vergleichsweise einfach in den klinischen Alltag zu integrieren. Diese Arbeit sollte die Etablierung dieser Methode ermöglichen, indem erstmals das Outcome untersucht wurde. Dabei wurden einstufige und chromogene FVIII-Bestimmungsmethoden verwendet und PK-Einflussfaktoren, sowie laborchemische Thrombophilien als Phänotyp bestimmende Faktoren analysiert.

Wir verglichen bei zehn zuvor on demand- und 21 zuvor prophylaktisch-therapierten Patienten ein Jahr retrospektiv Gelenkstatus (mittels HJHS), Lebensqualität (mittels Hämo-QoL-A), Blutungshäufigkeit und Faktorverbrauch (mittels Substitutionskalenderauswertung) mit den prospektiven Daten 5,3 bis 19,8 Monate (im Mittel 10,5 Monate) nach Therapieumstellung. Die Substitutionsadhärenz wurde im Studienzeitraum evaluiert und verglichen. Zur Bestimmung der PK-Daten, wurden gemäß der Arbeit von Björkman und Collins (2013) [47] zwei bis vier Blutentnahmen zu Vor- und Nachuntersuchung entnommen und zur PK-Schätzung verwendet. Dabei wurde jedes F VIII-Level mit einstufiger und chromogener Labormethode bestimmt und eine vWF-, Protein C&S-, Blutgruppendiagnostik durchgeführt. Zusätzlich partizipierten 13 Probanden an elf Terminen an einem parallelen Sportprojekt und ließen so einen Vergleich zu den restlichen 18 Probanden zu.

Die Ergebnisse zeigten vergleichbar zu Arbeiten anderer Autoren mit aufwändigen PK-Modellen eine Verbesserung im HJHS, eine signifikante Steigerung im Hämo-QoL-A und ebenfalls signifikant eine Abnahme der (Gelenk-)Blutungen in allen Probandengruppen. Dabei konnten zuvor on demand Therapierte deutlicher profitieren. Gleichzeitig stieg der Faktorverbrauch, aber in einem mit anderen Studien vergleichbaren Maß. Die chromogenen F VIII-Bestimmungen lieferten präzisere Schätzungen zur T1/2, wengleich sie im Durchschnitt kürzer ausfielen (beides signifikant) und eine Erklärung hierfür noch aussteht. Das Patientenalter und der vWF korrelierten mit einer längeren

HWZ. Für Konkrete Aussagen bezüglich Blutgruppe und laborchemischen Thrombophilien sind größere Studienpopulationen vonnöten. Die Teilnahme am Sportprojekt war sicher (keine Blutungen traten auf) und es zeigte sich ein vergleichbares bis besseres Outcome.

Der PK-adaptierten Prophylaxetherapie auf der Basis von Bayesschen Statistikmodellen konnte somit für erwachsene Hämophilie A gravis Patienten eine Effizienz bescheinigt werden, die mit den Ergebnissen zu herkömmlichen PK-adaptierten Therapien vergleichbar ist. Weitere Studien sollten die Therapieadhärenz und deren Beteiligung am Outcome genauer beleuchten, weist die vorliegende Studie hier hinsichtlich Fallzahl und Beobachtungsdauer doch Schwächen auf.

6. Literaturverzeichnis

1. Rassow, J., et al., *Biochemie*. 2nd ed. Duale Reihe. 2008, Stuttgart: Thieme.
2. Behrends, J., et al., *Physiologie*. 1st ed. Duale Reihe. 2010, Stuttgart: Thieme.
3. Pötzsch, B. and K. Madlener, *Hämostaseologie*. 2nd ed. 2010, Berlin: Springer.
4. Linnemann, M. and M. Köhl, *Biochemie für Mediziner - Ein Lern- und Arbeitsbuch mit klinischem Bezug*. 7th ed. 2005, Berlin: Springer.
5. Kemkes-Matthes, B. and G. Oehler, *Blutgerinnung und Thrombose*. 2001, Stuttgart: Thieme.
6. Ahmad, S.S., R. Rawala-Sheikh, and P.N. Walsh, *Components and assembly of the factor X activating complex*. *Semin Thromb Hemost*, 1992. **18**(3): p. 311-23.
7. Ziedins, K.B. and K.G. Mann, *Overview of hemostasis*. 3rd ed. *Textbook of Hemophilia*, ed. C. Lee, E. Berntorp, and W.K. Hoots. 2014, Chichester, UK: John Wiley & Sons.
8. Tuddenham, E.G., et al., *Response to infusions of polyelectrolyte fractionated human factor VIII concentrate in human haemophilia A and von Willebrand's disease*. *Br J Haematol*, 1982. **52**(2): p. 259-67.
9. Saenko, E.L. and D. Scandella, *The acidic region of the factor VIII light chain and the C2 domain together form the high affinity binding site for von willebrand factor*. *J Biol Chem*, 1997. **272**(29): p. 18007-14.
10. Fay, P.J., *Activation of factor VIII and mechanisms of cofactor action*. *Blood Rev*, 2004. **18**(1): p. 1-15.
11. Shiltagh, N., et al., *Solution structure of the major factor VIII binding region on von Willebrand factor*. *Blood*, 2014. **123**(26): p. 4143-51.
12. Mannucci, P.M. and E.G. Tuddenham, *The hemophilias--from royal genes to gene therapy*. *N Engl J Med*, 2001. **344**(23): p. 1773-9.
13. Franchini, M. and P.M. Mannucci, *Hemophilia A in the third millennium*. *Blood Rev*, 2013. **27**(4): p. 179-84.
14. Peter Jones, M.D., *Living with haemophilia*. 5th ed. 2002, New York: Oxford University Press.
15. Herold, G.e.a., *Innere Medizin*. 2012, Köln: Gerd Herold.
16. Berntorp, E. and A.D. Shapiro, *Modern haemophilia care*. *Lancet*, 2012. **379**(9824): p. 1447-56.
17. Hoots, W.K., *Pathogenesis of hemophilic arthropathy*. *Semin Hematol*, 2006. **43**(1 Suppl 1): p. S18-22.
18. Hoyer, L.W., *Hemophilia A*. *N Engl J Med*, 1994. **330**(1): p. 38-47.
19. Ljung, R.C., *Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B*. *Br J Haematol*, 2008. **140**(4): p. 378-84.
20. Oldenburg, J. and A. Pavlova, *Discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assay results can lead to misdiagnosis of haemophilia A phenotype*. *Hamostaseologie*, 2010. **30**(4): p. 207-11.

21. Gouws, W., E. Botha, and A. Visser, *Method validation and clinical utility of chromogenic factor VIII assay compared to one-stage assay*. J Thromb Thrombolysis, 2014. **37**(2): p. 210-5.
22. Peyvandi, F., J. Oldenburg, and K.D. Friedman, *A critical appraisal of one-stage and chromogenic assays of factor VIII activity*. J Thromb Haemost, 2016. **14**(2): p. 248-61.
23. Mannucci, P.M., *Desmopressin (DDAVP) in the treatment of bleeding disorders: the first twenty years*. Haemophilia, 2000. **6 Suppl 1**: p. 60-7.
24. Berntorp, E., et al., *Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement*. Haemophilia, 2003. **9 Suppl 1**: p. 1-4.
25. Coppola, A., et al., *Prophylaxis in children with hemophilia: evidence-based achievements, old and new challenges*. Semin Thromb Hemost, 2012. **38**(1): p. 79-94.
26. Franchini, M. and P.M. Mannucci, *Past, present and future of hemophilia: a narrative review*. Orphanet J Rare Dis, 2012. **7**: p. 24.
27. Mannucci, P.M., *Hemophilia: treatment options in the twenty-first century*. J Thromb Haemost, 2003. **1**(7): p. 1349-55.
28. Mannucci, P.M., *Back to the future: a recent history of haemophilia treatment*. Haemophilia, 2008. **14 Suppl 3**: p. 10-8.
29. Collins, P., *Individualized dosing*. 3rd ed. Textbook of Hemophilia, ed. C. Lee, E. Berntorp, and W.K. Hoots. 2014, Chichester, UK: John Wiley & Sons.
30. Nilsson, I.M., *Experience with prophylaxis in Sweden*. Semin Hematol, 1993. **30**(3 Suppl 2): p. 16-9.
31. Nilsson, I.M., M. Blomback, and A. Ahlberg, *Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia*. Bibl Haematol, 1970. **34**: p. 111-24.
32. Tagliaferri, A., et al., *Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: the POTTER study*. Thromb Haemost, 2015. **114**(1): p. 35-45.
33. Manco-Johnson, M.J., et al., *Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia*. N Engl J Med, 2007. **357**(6): p. 535-44.
34. Gringeri, A., et al., *A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study)*. J Thromb Haemost, 2011. **9**(4): p. 700-10.
35. Collins, P., et al., *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*. J Thromb Haemost, 2010. **8**(1): p. 83-9.
36. Collins, P.W., et al., *Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A*. J Thromb Haemost, 2009. **7**(3): p. 413-20.
37. Franchini, M. and P.M. Mannucci, *Prophylaxis for adults with haemophilia: towards a personalised approach?* Blood Transfus, 2012. **10**(2): p. 123-4.

38. Bjorkman, S. and E. Berntorp, *Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia*. Clin Pharmacokinet, 2001. **40**(11): p. 815-32.
39. Blanchette, V.S., et al., *Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients*. J Thromb Haemost, 2008. **6**(8): p. 1319-26.
40. Björkman, S., *Pharmacokinetics of factors VIII and IX*. 3rd ed. Textbook of Hemophilia, ed. C. Lee, E. Berntorp, and W.K. Hoots. 2014, Chichester, UK: John Wiley & Sons.
41. Bjorkman, S. and M. Carlsson, *The pharmacokinetics of factor VIII and factor IX: methodology, pitfalls and applications*. Haemophilia, 1997. **3**(1): p. 1-8.
42. Bjorkman, S., et al., *Pharmacokinetics of factor VIII in humans. Obtaining clinically relevant data from comparative studies*. Clin Pharmacokinet, 1992. **22**(5): p. 385-95.
43. Lee, M., et al., *The pharmacokinetics of coagulation factors*. Haemophilia, 2006. **12 Suppl 3**: p. 1-7.
44. Bjorkman, S., A. Folkesson, and S. Jonsson, *Pharmacokinetics and dose requirements of factor VIII over the age range 3-74 years: a population analysis based on 50 patients with long-term prophylactic treatment for haemophilia A*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(10): p. 989-98.
45. Bjorkman, S., *Limited blood sampling for pharmacokinetic dose tailoring of FVIII in the prophylactic treatment of haemophilia A*. Haemophilia, 2010. **16**(4): p. 597-605.
46. Collins, P.W., et al., *Implications of coagulation factor VIII and IX pharmacokinetics in the prophylactic treatment of haemophilia*. Haemophilia, 2011. **17**(1): p. 2-10.
47. Bjorkman, S., et al., *Measurement of factor VIII pharmacokinetics in routine clinical practice*. J Thromb Haemost, 2013. **11**(1): p. 180-2.
48. Bjorkman, S., *Prophylactic dosing of factor VIII and factor IX from a clinical pharmacokinetic perspective*. Haemophilia, 2003. **9 Suppl 1**: p. 101-8; discussion 109-10.
49. Bjorkman, S., *Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age?* Haemophilia, 2013. **19**(6): p. 882-6.
50. van Dijk, K., et al., *Factor VIII half-life and clinical phenotype of severe hemophilia A*. Haematologica, 2005. **90**(4): p. 494-8.
51. O'Donnell, J. and M.A. Laffan, *The relationship between ABO histo-blood group, factor VIII and von Willebrand factor*. Transfus Med, 2001. **11**(4): p. 343-51.
52. Gennari, L.C., et al., *Endogenous or exogenous coagulation factor level and the response to activated protein C*. Thromb Res, 2006. **118**(2): p. 269-73.
53. Kepa, S., et al., *Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia A*. Haemophilia, 2015. **21**(3): p. 343-50.
54. Bjorkman, S., et al., *Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling*

- schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring.* J Thromb Haemost, 2010. **8**(4): p. 730-6.
55. Fijnvandraat, K., et al., *Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients.* Thromb Haemost, 1997. **77**(2): p. 298-302.
 56. Bjorkman, S., et al., *Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight.* Blood, 2012. **119**(2): p. 612-8.
 57. Collins, P.W., et al., *Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens.* J Thromb Haemost, 2010. **8**(2): p. 269-75.
 58. Den Uijl, I.E., et al., *Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand?* Haemophilia, 2011. **17**(6): p. 849-53.
 59. Kurme, A. and A. Seuser, *Fit durch Bewegung - Fit for Life.* 2nd ed. 2007, Hamburg: OmniMed Verlagsgesellschaft mbH.
 60. Valentino, L.A., et al., *A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management.* J Thromb Haemost, 2012. **10**(3): p. 359-67.
 61. Collins, P.W., *Personalized prophylaxis.* Haemophilia, 2012. **18 Suppl 4**: p. 131-5.
 62. M. Shima, A.Y., *Products used to treat hemophilia: recombinant products.* Textbook of Hemophilia, 3rd edition, ed. E.E.B. Christine A. Lee, W. Keith Hoots. 2014: John Wiley & Sons, Ltd.
 63. Lenting, P.J., V.A.N.S. CJ, and C.V. Denis, *Clearance mechanisms of von Willebrand factor and factor VIII.* J Thromb Haemost, 2007. **5**(7): p. 1353-60.
 64. Powell, J.S., et al., *Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A.* J Thromb Haemost, 2008. **6**(2): p. 277-83.
 65. Pipe, S.W., *The hope and reality of long-acting hemophilia products.* Am J Hematol, 2012. **87 Suppl 1**: p. S33-9.
 66. Hay, C.R., et al., *The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation.* Br J Haematol, 2006. **133**(6): p. 591-605.
 67. Gouw, S.C., J.G. van der Bom, and H. Marijke van den Berg, *Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study.* Blood, 2007. **109**(11): p. 4648-54.
 68. Goudemand, J., et al., *Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A.* Blood, 2006. **107**(1): p. 46-51.
 69. Franchini, M., et al., *Interpatient phenotypic inconsistency in severe congenital hemophilia: a systematic review of the role of inherited thrombophilia.* Semin Thromb Hemost, 2009. **35**(3): p. 307-12.
 70. Khair, K., et al., *The impact of sport on children with haemophilia.* Haemophilia, 2012. **18**(6): p. 898-905.

71. Negrier, C., et al., *The benefits of exercise for patients with haemophilia and recommendations for safe and effective physical activity*. Haemophilia, 2013. **19**(4): p. 487-98.
72. Schoffl, V.R., G. Hoffmann, and T. Kupper, *Acute injury risk and severity in indoor climbing a prospective analysis of 515,337 indoor climbing wall visits in 5 years*. Wilderness Environ Med, 2013. **24**: p. 187-94.
73. Stemberger, M., et al., *Climbing therapy under PK-tailored prophylaxis*. Hamostaseologie, 2014. **34 Suppl 1**: p. S13-6.
74. Schnitzler, E.E., [*Letting go in order to move on--clinical report: therapeutic climbing in psychosomatic rehabilitation*]. Rehabilitation (Stuttg), 2009. **48**(1): p. 51-8.
75. Stemberger, M., et al., *Motivational effects of top-rope climbing therapy under individualized prophylaxis: a pilot study in young adults with severe haemophilia*. Haemophilia, 2015. **21**(6): p. e504-7.
76. Hilliard, P., et al., *Hemophilia joint health score reliability study*. Haemophilia, 2006. **12**(5): p. 518-25.
77. Rentz, A., et al., *Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia*. Haemophilia, 2008. **14**(5): p. 1023-34.
78. du Treil, S., J. Rice, and C.A. Leissinger, *Quantifying adherence to treatment and its relationship to quality of life in a well-characterized haemophilia population*. Haemophilia, 2007. **13**(5): p. 493-501.
79. Duncan, N., et al., *VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia*. Haemophilia, 2010. **16**(2): p. 247-55.
80. Ho, S., et al., *An objective method for assessing adherence to prophylaxis in adults with severe haemophilia*. Haemophilia, 2014. **20**(1): p. 39-43.
81. *Advate*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 04.06.2015 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/11016/html/de#7600>.
82. *Beriate*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 09.09.2016 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/21606/html/de#7600>.
83. *Fanhdi*. Fachinformation des Herstellers 11.2011 15.09.2016]; Available from: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2600893-spcde-20111101.pdf>.
84. *Haemate*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 20.05.2015 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/21605/html/de#7600>.
85. *Haemoctin*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 03.05.2011 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/21875/html/de#7600>.
86. *Helixate*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 09.07.2015 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/21600/html/de#7600>.

87. *Immunate*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 09.07.2015 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/5345/html/de#7600>.
88. *Kogenate*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 05.06.2015 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/20486/html/de#7600>.
89. *ReFacto AF*. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz® 06.09.2013 15.09.2016]; Available from: <https://compendium.ch/mpro/mnr/23344/html/de#7600>.
90. Schwartz, R.S., et al., *Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. recombinant Factor VIII Study Group*. N Engl J Med, 1990. **323**(26): p. 1800-5.
91. White, G.C., 2nd, et al., *A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group*. Thromb Haemost, 1997. **77**(4): p. 660-7.
92. Lee, C., *The use of recombinant factor VIII products in previously treated patients with hemophilia A: pharmacokinetics, efficacy, safety, and inhibitor development*. Semin Thromb Hemost, 2002. **28**(3): p. 241-6.
93. Abshire, T.C., et al., *Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy-International Kogenate-FS Study Group*. Thromb Haemost, 2000. **83**(6): p. 811-6.
94. Jimenez-Yuste, V., et al., *The pharmacokinetics of a B-domain truncated recombinant factor VIII, turoctocog alfa (NovoEight(R)), in patients with hemophilia A*. J Thromb Haemost, 2015. **13**(3): p. 370-9.
95. Martinowitz, U., et al., *Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))--an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A*. Haemophilia, 2011. **17**(6): p. 854-9.
96. Mingot-Castellano, M.E., et al., *Adult severe haemophilia A patients under long-term prophylaxis with factor VIII in routine clinical practice*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015. **26**(5): p. 509-14.
97. Lindvall, K., et al., *Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy*. Haemophilia, 2012. **18**(6): p. 855-9.
98. Rothschild, C., et al., *European data of a clinical trial with a sucrose formulated recombinant factor VIII in previously treated haemophilia A patients*. Haemophilia, 2002. **8 Suppl 2**: p. 10-4.
99. Aznar, J.A., et al., *Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre*. Vox Sang, 2014. **106**(1): p. 68-74.
100. Gupta, S., et al., *The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia*. Br J Haematol, 2013. **161**(3): p. 424-33.

101. Chen, C.M., et al., *The impact of joint range of motion limitations on health-related quality of life in patients with haemophilia A: a prospective study*. Haemophilia, 2015. **21**(3): p. e176-84.
102. Santagostino, E., et al., *Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa*. Haemophilia, 2014. **20**(4): p. 527-34.
103. Fischer, K., et al., *Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials*. Haemophilia, 2011. **17**(3): p. 433-8.
104. Miesbach, W., et al., *Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients*. Haemophilia, 2009. **15**(4): p. 894-9.
105. Tagliaferri, A., et al., *Cost-Utility Analysis of Antihemophilic Factor Rfviii-Fs for Secondary Prophylaxis Vs on-Demand Therapy In Severe Haemophilia A In Italy*. Value Health, 2015. **18**(7): p. A671.
106. Colombo, G.L., et al., *Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A*. Clinicoecon Outcomes Res, 2011. **3**: p. 55-61.
107. Burkhart, P.V. and E. Sabate, *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. J Nurs Scholarsh, 2003. **35**(3): p. 207.
108. Lewis, S.J., et al., *Measurement of global haemostasis in severe haemophilia A following factor VIII infusion*. Br J Haematol, 2007. **138**(6): p. 775-82.
109. Hansson, K.M., et al., *Recombinant human prothrombin (MEDI8111) prevents bleeding in haemophilia A and B mice*. Haemophilia, 2016. **22**(3): p. 453-61.
110. Franchini, M. and G. Lippi, *Factor V Leiden and hemophilia*. Thromb Res, 2010. **125**(2): p. 119-23.
111. Lopez-Jimenez, J.J., et al., *Clinical variability of haemophilia A and B in Mexican families by factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A and MTHFR C677T/A1298C*. Haemophilia, 2009. **15**(6): p. 1342-5.
112. Sluiter, D., et al., *Haemophilia Joint Health Score in healthy adults playing sports*. Haemophilia, 2014. **20**(2): p. 282-6.
113. Seuser, A., et al., *How fit are children and adolescents with haemophilia in Germany? Results of a prospective study assessing the sport-specific motor performance by means of modern test procedures of sports science*. Haemophilia, 2015. **21**(4): p. 523-9.
114. von Mackensen, S., et al., *The impact of sport on health status, psychological well-being and physical performance of adults with haemophilia*. Haemophilia, 2016. **22**(4): p. 521-30.
115. McGee, S., L. Raffini, and C. Witmer, *Organized sports participation and the association with injury in paediatric patients with haemophilia*. Haemophilia, 2015. **21**(4): p. 538-42.
116. Tiktinsky, R., et al., *Physical activity participation and bleeding characteristics in young patients with severe haemophilia*. Haemophilia, 2009. **15**(3): p. 695-700.
117. Scott, L.J. and E.S. Kim, *Emicizumab-kxwh: First Global Approval*. Drugs, 2018. **78**(2): p. 269-274.

118. Shima, M., et al., *Long-term safety and efficacy of emicizumab in a phase 1/2 study in patients with hemophilia A with or without inhibitors*. Blood Adv, 2017. **1**(22): p. 1891-1899.

7. Anhang

7.1. Eigene Veröffentlichungen

Stemberger, M., Kallenbach, F., et al., *Impact of Adopting Population Pharmacokinetics for Tailoring Prophylaxis in Haemophilia A Patients: A Historically Controlled Observational Study*. *Thromb Haemost* 2019. **119**(3): p. 368-376.

7.2. Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Etablierung der Pharmakokinetik (PK)-adaptierten Prophylaxe in der Behandlung der schweren und moderaten Hämophilie A

Sehr geehrter Herr Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Im Folgenden möchten wir Sie über die Ziele und den Verlauf der klinischen Prüfung informieren, Ihnen Informationen über den Studienablauf geben und erklären, warum Ihre Mitarbeit wichtig ist. Wir bitten Sie, diese Information sorgfältig zu lesen und anschließend zu entscheiden, ob Sie an dieser klinischen Prüfung teilnehmen möchten.

Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung ist freiwillig. Sie werden in diese Prüfung also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Für weitere Fragen steht Ihnen Ihre Prüfärztin selbstverständlich zur Verfügung. Wir bedanken uns für Ihr Interesse.

<i>Prüfärztin:</i>	<i>Dr. med. Michaela Stemberger</i>
<i>Adresse:</i>	<i>Hämophiliezentrum Ziemssenstraße 1 80336 München</i>
<i>Telefonnummer:</i>	<i>+49 (0)89 5160 – 7696</i>
<i>Emailadresse:</i>	<i>michaela.stemberger@med.uni-muenchen.de</i>

Was ist eine klinische Studie?

Eine klinische Studie ist eine Untersuchung an Patienten mit dem Ziel, Therapieverfahren zu prüfen oder zu verbessern. Jede klinische Studie wird vor der Durchführung von einer unabhängigen Ethikkommission auf rechtliche und ethische Aspekte kontrolliert, um einen maximalen Schutz der Probanden zu gewährleisten. Klinische Studien sind für den Fortschritt und Optimierung der Patientenversorgung unerlässlich.

Überblick über den derzeitigen Stand der Forschung

Die Wirksamkeit einer konsequenten Prophylaxe (damit ist eine regelmäßige, vorsorgliche Anwendung von Gerinnungsfaktoren gemeint) konnte in zahlreichen Studien belegt werden. Im Vergleich zur Anwendung der Faktoren im Bedarfsfall, d.h. wenn eine Blutung bereits eingetreten ist, wurde eine deutliche Überlegenheit hinsichtlich langfristiger Komplikationen (insbesondere der Gelenkgesundheit) gezeigt.

Die Wirksamkeit der Faktoren ist nicht bei jedem Menschen gleich. Die üblichen Berechnungen zur Dosisfindung, die sich üblicherweise auf Alter und Körpergewicht stützen, sind ungenau. Die ideale Dosis (d.h. man erhält nicht zu viel und nicht zu wenig Faktor) lässt sich nur durch genaue Berechnungen auf der Basis von wiederholten Blutentnahmen herausfinden. Dies ist allerdings zu zeitaufwändig und umständlich für einen normalen Kontrolltermin in unserer Ambulanz.

Wir möchten Ihnen aber die Vorteile dieser sogenannten „maßgeschneiderten“ Therapie nicht vorenthalten. Inzwischen gibt es Möglichkeiten auch mit wenigen Blutentnahmen die Wirkdauer der Faktorentherapie beim einzelnen Patienten abzuschätzen. Dazu hat man die Messungen von sehr vielen Patienten in einer großen Datenbank gesammelt. Nun hat man die Möglichkeit mit nur wenigen Blutentnahmen die Messungen mit dieser Datenbank zu vergleichen. Auf diesem Wege kann man die Wirksamkeit und damit die geeignete Dosis mit hoher Wahrscheinlichkeit errechnen.

Warum wird diese Studie durchgeführt?

Mit dieser Studie soll die Methode der maßgeschneiderten Prophylaxe in unsere Routine-Patientenversorgung eingeführt werden. Wir möchten dabei erfassen, wo es Schwachpunkte in der alltäglichen Durchführung gibt und diese im Verlauf optimieren.

Außerdem möchten wir untersuchen, ob unter der optimierten Therapie weniger Blutungen auftreten. Langfristig könnte dies die Gelenksituation und die Lebensqualität verbessern.

Wie viele Menschen werden an dieser Studie teilnehmen?

Zunächst dürfen bis zu 30 erwachsene Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie an der Studie teilnehmen.

Wer kann an dieser Studie teilnehmen?

Sie können an dieser Studie teilnehmen, wenn:

- Sie an schwerer (Restfaktoraktivität von Faktor VIII von $< 1\%$) oder mittelschwerer (Restfaktoraktivität von Faktor VIII von 1-5%) Hämophilie A leiden
- Sie bisher vorbeugend oder bedarfsweise Faktor VIII erhalten haben

- Sie mindestens 18 Jahre alt sind
- Sie durch Unterschrift auf diesem Formular Ihre Einverständniserklärung abgegeben haben

Sie können **nicht** an dieser Studie teilnehmen, wenn:

- Sie Faktor VIII Hemmkörper > 0,6 BU/ml bei der Erstuntersuchung aufweisen
- Sie unter Immuntoleranztherapie (eine Hemmkörpertherapie bei der sie hochdosiert Faktor VIII bzw. IX erhalten) stehen

Wie lange werde ich an dieser Studie teilnehmen?

Die Teilnahmedauer dieser Studie beträgt voraussichtlich 2 Jahre.

Was passiert mit mir während dieser Studie?

Sie werden zu Ihren regulären Routineterminen einbestellt. Zusätzlich zu den Ihnen bekannten Untersuchungen möchten wir Ihre Lebensqualität mittels eines Fragebogens erheben. Ihre Gelenke werden wir klinisch hinsichtlich Kraft, Beweglichkeit und Funktion genau untersuchen. Aus Ihrem Substitutionskalender möchten wir die Anzahl und Art der Blutungen, die Sie seit der letzten Vorstellung erlitten haben, entnehmen. Wir werden Sie außerdem zu Ihren sportlichen Aktivitäten befragen. Zur Überprüfung der Wirksamkeit Ihrer Faktor VIII Behandlung entnehmen wir jeweils viermalig Blutproben über einen Zeitraum von 12-36 Stunden (einmal vor und dreimal nach der Faktoranwendung). Für die Spezialuntersuchungen wird Ihnen zusätzlich insgesamt 30ml Blut abgenommen.

Sollte bei Ihnen eine unzureichende Therapie vorliegen, d.h. Sie haben zu häufig Blutungen oder aber Sie sinken zwischen den Faktorgaben mit Ihren Messwerten zu sehr ab, werden wir Ihre Therapie anpassen. Eine intensivere Therapie kann man durch häufigere Faktorgaben oder aber durch eine Dosissteigerung erreichen.

Wenn Sie zu der Patientengruppe gehören, die bisher keine regelmäßige Therapie angewandt hat, werden wir für Sie eine „maßgeschneiderte“ Dauer-Prophylaxe ausarbeiten.

Vor der Festlegung Ihrer individuellen Therapie werden wir Sie nach Ihren Bedürfnissen und Gewohnheiten befragen, d.h. ob Sie lieber an festgelegten Tagen in der Woche oder in fixen Tagesintervallen die Faktoren anwenden möchten. Ferner soll die Routine-Anwendung der Faktoren nach Möglichkeit mit den Tagen an denen Sie Sport betreiben koordiniert werden.

Was sind die potentiellen Risiken dieser Studie?

Die Teilnahme an dieser Studie wird die Behandlungsmethode Ihres Arztes nicht beeinflussen. Die Behandlung wird entsprechend den Leitlinien für Hämotherapie der Bundesärztekammer vorgenommen.

Das Risiko für eine Hemmkörperentwicklung bei intensivierter Therapie ist im Erwachsenenalter, nachdem sie bereits oftmals Faktor VIII erhielten, als nicht erhöht einzustufen.

Hat diese Studie Vorteile für mich? Was sind die Nutzen?

Mit dem Programm möchten wir Ihre Therapie optimieren und die Anzahl der Blutungen verringern. Langfristig soll durch die individuell angepasste Prophylaxe Ihre Gelenkgesundheit aufrechterhalten werden.

Die Teilnahme wird das Wissen über die Wirksamkeit einer „maßgeschneiderten“ Faktorenbehandlung erweitern.

Muss ich für die Teilnahme an dieser Studie bezahlen? Werde ich für die Teilnahme bezahlt?

Die Studie wird von der Firma Baxter unterstützt. Die regulären Behandlungskosten werden nach wie vor von Ihrer Krankenkasse übernommen.

Für Sie fallen keine Kosten an. Eine Bezahlung ist nicht vorgesehen.

Werden meine Daten und Blutproben vertraulich behandelt?

Es wird alles unternommen, um im rechtlichen Rahmen Ihr Recht auf Privatsphäre zu schützen.

Während der klinischen Prüfung werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten, Blutproben und Substitutionskalender werden zusätzlich zum frühesten Zeitpunkt in verschlüsselter (pseudonymisierter*) Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben, d.h. ohne Nennung Ihres Namens oder Geburtsdatums.

Sofern gesetzlich nicht etwas anderes vorgesehen ist, haben nur die Studienärzte und deren Mitarbeiter Zugang zu den vertraulichen Daten, in denen Sie namentlich genannt werden. Diese Personen unterliegen der Schweigepflicht.

Die Weitergabe der Daten erfolgt ausschließlich zu statistischen Zwecken und Sie werden ausnahmslos darin nicht namentlich genannt. Auch in etwaigen Veröffentlichungen der Daten dieser klinischen Studie werden Sie nicht namentlich genannt.

*Pseudonymisierung bedeutet Verschlüsselung von Daten/Proben ohne Namensnennung. Die Zuordnung der Daten oder Blutproben zu einer Person ist nur möglich wenn hierfür der Schlüssel („Code“) eingesetzt wird, mit dem die Daten pseudonymisiert wurden.

In dieser Studie wird folgende Verschlüsselung angewandt: Jeder Studienteilnehmer erhält einen 5stelligen Zahlencode: die ersten 2 Ziffern sind unser Studienzentrum, die letzten 3 Ziffern die Patientenzahl. Die Patientenzahl wird den Teilnehmern chronologisch nach dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses zugeordnet. Auch die Blutproben und die Kalender werden mit dem jeweiligen Code versehen. Der Name wird auf allen Seiten des Kalenders durch Schwärzung unkenntlich gemacht. Zur Berechnung der genauen Wirksamkeit Ihrer Therapie werden wir zusätzlich zu dem Patienten-Code Alter und Gewicht an die Firma Baxter weiterleiten.

Welche Rechte habe ich als Teilnehmer an dieser Studie?

Die Teilnahme ist freiwillig.

Sie können die Teilnahme ablehnen, oder, falls Sie teilnehmen wollen, jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihr Einverständnis zur Teilnahme beenden, ohne Ihre weitere

medizinische Behandlung zu gefährden. Zudem kann Ihr Arzt Sie jederzeit in Ihrem Interesse aus der Studie herausnehmen.

An wen wende ich mich wenn ich Fragen habe?

Falls Sie oder Ihre Familie Fragen zur Studie haben, wenden Sie sich bitte an das Hämophiliezentrum der Universität München.

Ansprechpartnerin: Dr. Michaela Stemberger
Hämophilie Zentrum
Ziemssenstr. 1
80336 München
Tel.: 089 5160 7696

Bin ich während der Studie versichert?

Für die Studie ist keine zusätzliche Versicherung notwendig, da ausschließlich eine zugelassene Therapie in der empfohlenen Dosierung angewandt wird. Es werden lediglich zusätzliche Blutentnahmen und nicht-invasive Untersuchungsverfahren (Erhebung des Gelenkstatus und der Lebensqualität) durchgeführt.

Datenschutz:

Bei dieser Studie werden die Vorschriften über die ärztliche Schweigepflicht und den Datenschutz eingehalten. Es werden persönliche Daten und Befunde über Sie erhoben, gespeichert und verschlüsselt (pseudonymisiert, d.h. weder Ihr Name noch das exakte Geburtsdatum erscheinen im Verschlüsselungscode) weitergegeben. Die Blutproben und die Kalender werden in entsprechend pseudonymisierter Form gekennzeichnet und aufbewahrt.

Im Falle des Widerrufs Ihrer Einwilligung werden die pseudonymisiert gespeicherten Daten, ebenso wie die entnommenen Blutproben, in irreversibel anonymisierter Form weiter verwendet.

Der Zugang zu den Originaldaten und zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Dr. med. Michaela Stemberger (Studienleiterin), Prof. Dr. med. Michael Spannagl (Leiter des Hämophiliezentrums der Erwachsenen der LMU), Cand. med. Elisabeth Schmit/Cand. med. Felix Kallenbach (Doktorand(innen)). Die Unterlagen werden für 10 Jahre im Hämophiliezentrum der LMU München aufbewahrt. Die entnommenen Blutproben werden für maximal 10 Jahre aufbewahrt.

Eine Entschlüsselung erfolgt lediglich in Fällen, in denen es Ihre eigene Sicherheit erfordert (medizinische Gründe wie z.B. Operationen oder akute Blutungen bei denen die individuelle Wirksamkeit der Therapie unter Umständen Ihre Behandlung verbessern kann).

Auch die Auswertung der Studienergebnisse wird ausschließlich in verschlüsselter Form erfolgen. Somit bleibt im Falle von Veröffentlichungen die Vertraulichkeit der persönlichen Daten gewährleistet.

Bestätigung und Einverständniserklärung Erwachsene

Die Auswirkungen meiner Teilnahme an der oben beschriebenen Studie wurden ausführlich mit mir besprochen und ich habe sie genau verstanden. Ich wurde vollständig darüber informiert, dass die in dieser Patienteninformation genannten medizinischen Daten und Blutproben zu meiner Person pseudonymisiert, d.h. ohne Nennung meines Namens auch außerhalb der Einrichtung meines behandelnden Arztes gespeichert und ausgewertet werden. Ich habe dieses Dokument gelesen und hatte ausreichend Zeit für die Entscheidung, an der Studie teilzunehmen. Ich weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist und ich meine Teilnahme jederzeit ohne Begründung widerrufen kann ohne dass dies Auswirkungen auf meine Behandlung hat. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, und alle meine Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich erhalte nach der Unterzeichnung eine Kopie dieses Formulars, eine weitere Kopie wird in den Akten dieser Einrichtung hinterlegt.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie über mich erhobenen medizinischen Daten sowie alle sonstigen mit dieser Studie zusammenhängenden personenbezogenen Daten ohne Nennung meines Namens aufgezeichnet und elektronisch gespeichert werden. Es wird gewährleistet, dass personenbezogene Daten von mir nicht an Dritte weitergegeben werden. Meine personenbezogenen Daten unterliegen dem deutschen Datenschutzgesetz.

Ich bin mit der Erhebung und Verwendung persönlicher Daten und Befunddaten nach Maßgabe der Patienteninformation einverstanden.

Hiermit erkläre ich mich einverstanden, freiwillig an der oben beschriebenen Studie teilzunehmen.

Vor- und Nachname des Teilnehmers (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Teilnehmers

Datum

Erklärung der aufklärenden Person

Ich habe die Vorgehensweise der Studie und deren Zweck genau erklärt. Ich habe mich nach eventuell entstandenen Fragen bezüglich der Teilnahme an der Studie erkundigt und habe diese Fragen nach bestem Wissen und Gewissen beantwortet.

Vor- und Nachname der aufklärenden Person (in Druckbuchstaben)

Arztstempel

Unterschrift der aufklärenden Person

Datum

7.3. HJHS und Hämo-QoL-A

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

Beurteilung Nr.: _____ Name des Beurteilers: _____

Hemophilia Joint Health Score Worksheet 2.1

Patienten-ID: _____ Datum der Beurteilung: _____
JJJ / MM / TT

SCHWELLUNG		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Keine (K), Aufgedunsen (A), Schwammig (S), Gespannt (G)		<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G	<input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> G
Orientierungspunkte:							
Sichtbar (S), Partiel sichtbar (PS), Nicht sichtbar (NS)		<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS	<input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> PS <input type="checkbox"/> NS
Palpierbar (P), Nicht palpierbar (NP)		<input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP	<input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> NP
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		0 = keine Schwellung 1 = leicht – sieht leicht geschwollen aus, fühlt sich leicht geschwollen an; Orientierungspunkte sichtbar 2 = moderat – sieht geschwollen aus, fühlt sich schwammig an; einige Orientierungspunkte teilweise verborgen 3 = stark – sieht stark geschwollen aus; ist gespannt; Knochenorientierungspunkte vollständig verborgen					
Anmerkungen: Bitte fügen Sie Anmerkungen in dafür vorgesehenes Feld ein (ggf. Umfang in cm angeben)							
DAUER DER SCHWELLUNG		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Anzahl der Monate angeben							
Bitte eines ankreuzen							
<input type="checkbox"/> Bericht des Patienten		____ Monate	____ Monate	____ Monate	____ Monate	____ Monate	____ Monate
<input type="checkbox"/> Bericht der Eltern							
<input type="checkbox"/> Bericht aus der Krankenakte							
<input type="checkbox"/> Sonstiges _____							
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		0 = Keine Schwellung oder < 6 Monate 1 = ≥ 6 Monate					

MUSKELATROPHIE		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		0 = keine – keine Atrophie 1 = leicht – Muskel hat eine leicht verminderte Kontur oder eine leichte Verflachung des Muskelbauchs wird beobachtet 2 = stark – moderat-erheblicher Muskelschwund und Verflachung oder Verflachung des Muskelbauchs wird beobachtet					
Anmerkungen: Bitte verminderte Kontur, Muskelverflachung, ausgeprägten Schwund aufzeichnen							
REIBGERÄUSCH (CREPITATIO) BEI BEWEGUNG		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Angaben: Hörbar (H) Leicht (L) Palpierbar (P) Stark (S)		<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> L <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> S
Wenn keine zutreffen: Keine (K)		<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> K	<input type="checkbox"/> K
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		0 = Keine Crepitation 1 = Leicht – leicht hörbar/andere palpierbar 2 = Stark – ständig mäßig oder stark ausgeprägtes hörbares und/oder palpierbares Schließen und Knirschen					

BEUGUNGSVERLUST		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Bewegungsbereich angeben (Angabe für Fußgelenk ab 90 Grad Ausgangspunkt)							
Beugung:		Beugung:	Beugung:	Beugung:	Plantarflexion:	Plantarflexion:	
Gemessen in:		Gemessen in:	Gemessen in:	Gemessen in:	Gemessen in:	Gemessen in:	
1) Rückenlage <input type="checkbox"/>		1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	
2) im Sitzen <input type="checkbox"/>		2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	
Die Empfehlung ist, mit beiden Methoden (normale kontralaterale Seite und normale Tabellen) zu bewerten und dann den schlechtesten Wert aufzuschreiben.							
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Kontralaterale Seite: 0 = < 5 Grad 1 = Verlust von 5 bis 10 Grad 2 = Verlust von 11 bis 20 Grad 3 = Verlust von > 20 Grad		Normative Tabellen: 0 = innerhalb des Bereichs 1 = Verlust von 1 bis 4 Grad 2 = Verlust von 5 bis 10 Grad 3 = Verlust von > 10 Grad			
STRECKUNGSVERLUST		Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Bewegungsbereich angeben (Angabe für Fußgelenk ab 90 Grad Ausgangspunkt)							
Streckung:		Streckung:	Streckung:	Streckung:	Dorsalflexion:	Dorsalflexion:	
Gemessen in:		Gemessen in:	Gemessen in:	Gemessen in:	Gemessen in:	Gemessen in:	
1) Rückenlage <input type="checkbox"/>		1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	1) Rückenlage <input type="checkbox"/>	
2) im Sitzen <input type="checkbox"/>		2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	2) im Sitzen <input type="checkbox"/>	
Die Empfehlung ist, mit beiden Methoden (normale kontralaterale Seite und normale Tabellen) zu bewerten und dann den schlechtesten Wert aufzuschreiben.							
SCORE		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Kontralaterale Seite: 0 = < 5 Grad 1 = Verlust von 5 bis 10 Grad 2 = Verlust von 11 bis 20 Grad 3 = Verlust von > 20 Grad		Normative Tabellen: 0 = innerhalb des Bereichs 1 = Verlust von 1 bis 4 Grad 2 = Verlust von 5 bis 10 Grad 3 = Verlust von > 10 Grad			

GELENKSCHMERZEN						
Aktive Gelenkbewegung über Bewegungsbereich mit sanfterm Druck (am Bereichende)	Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
	Anmerkungen:	Anmerkungen:	Anmerkungen:	Anmerkungen:	Anmerkungen:	Anmerkungen:
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
0 = Keine Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich 1 = Keine Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich, nur Schmerzen bei sanfterm Drücken/Verwindung oder Palpieren 2 = Schmerzen im gesamten aktiven Bewegungsbereich						
KRAFT						
Anhand von Daniels & Worthington's Skala im vorhandenen Bewegungsbereich, Stufe angeben	Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
	Beugung Streckung	Beugung Streckung	Beugung Streckung	Beugung Streckung	Anzahl der Fersenhebungen: ____ Plantarflexion: Dorsalflexion:	Anzahl der Fersenhebungen: ____ Plantarflexion: Dorsalflexion:
SCORE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
0 = Hält die Testposition gegen die Schwerkraft gegen maximalen Widerstand (Stufe 5) 1 = Hält die Testposition gegen die Schwerkraft gegen moderaten Widerstand (übertrifft bei maximalem Widerstand ab) (Stufe 4) 2 = Hält die Testposition gegen die Schwerkraft gegen minimalen Widerstand (Stufe 3-) oder hält die Testposition gegen die Schwerkraft (Stufe 3) 3 = Kann sich durch den Bewegungsbereich gegen die Schwerkraft teilweise bewegen (Stufe 3-(2+)) oder kann sich durch den Bewegungsbereich bei eliminierter Schwerkraft bewegen (Stufe 2) oder kann sich durch den partiellen Bewegungsbereich bei eliminierter Schwerkraft bewegen (Stufe 2-) 4 = Geringfügige (Stufe 1) oder keine Muskelkontraktion (Stufe 0) NE = nicht evaluierbar					Anzahl der Fersenhebungen: (nur für Bewertung der Plantarflexion) Score 0 = 4 bis 5 Fersenhebungen Score 1 = 2 bis 3 Fersenhebungen Score 2 = Ausreichende Plantarflexion zum Abheben der Ferse Score 3 = Plantarflexion des Fußgelenks über den Bereich (bei eliminierter Schwerkraft) Score 4 = geringfügige oder keine Muskelkontraktion	

GANG (Fähigkeiten)				
	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Gehen				
Treppensteigen				
Laufen				
Hüpfen auf 1 Bein				
* Zu beobachtende, daher nicht zu bewertende einzelne Gelenke* Hinweis: N (Normal), H (Hinken), GZ (Gehen auf Zehenspitzen), GSF (Gehen auf der Seite des Fußes), US (ungleiche Schritte), KA (kein Abstoßen), AGV (abnorme Gewichtverlagerung), FNA (Fuß nach außen gedreht), KF (kein Fersenaufsatz), VFA (vorzeitige Fersenabhebung) ODER RSP (reduzierte Standphase), EKS (eingeschränkte Kniebeugung), KIJ (Kniebeinbeugung)				
0 = Alle Fähigkeiten liegen im Rahmen des Normalbereichs 1 = Eine Fähigkeit ist nicht im Rahmen des Normalbereichs 2 = Zwei Fähigkeiten sind nicht im Rahmen des Normalbereichs 3 = Drei Fähigkeiten sind nicht im Rahmen des Normalbereichs 4 = Keine Fähigkeiten sind im Rahmen des Normalbereichs NE = nicht evaluierbar				
Globaler Score <input type="checkbox"/>				

* Zu beobachtende und nicht zu bewertende axiale Ausrichtung*

AXIALE AUSRICHTUNG				
In belasteter Position zu messen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
	____ Grad	____ Grad	____ Grad	____ Grad
Bitte eines ankreuzen <input type="checkbox"/> Valgus oder <input type="checkbox"/> Varus				
Bitte den gemessenen Winkel an der dafür vorgesehenen Stelle angeben				

Hemophilia Joint Health Score 2.1 – Zusammenfassendes Bewertungsblatt

Patienten-ID: _____

Name des Physiotherapeuten: _____

Datum: _____
JJJJ / MM / TT

Beurteilung Nr.: _____

Uhrzeit: _____

Hemophilia Joint Health Score 2.1 – Zusammenfassendes Bewertungsblatt

	Linker Ellbogen	Rechter Ellbogen	Linkes Knie	Rechtes Knie	Linkes Fußgelenk	Rechtes Fußgelenk
Schwellung	<input type="checkbox"/> NE					
Dauer (Schwellung)	<input type="checkbox"/> NE					
Muskelatrophie	<input type="checkbox"/> NE					
Reibegeräusch (Crepitatio) bei Bewegung	<input type="checkbox"/> NE					
Beugungsverlust	<input type="checkbox"/> NE					
Streckungsverlust	<input type="checkbox"/> NE					
Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/> NE					
Kraft	<input type="checkbox"/> NE					
Gelenk insgesamt						

Summe der Werte für Gelenk insgesamt

NE = nicht evaluierbar

Globale Gangbewertung

+

(NE in Gang-Elementen enthalten)

HJHS-Gesamtbewertung

Schwellung

- 0 = keine Schwellung
- 1 = leicht
- 2 = moderat
- 3 = stark

Reibegeräusch (Crepitatio) bei Bewegung

- 0 = keines
- 1 = leicht
- 2 = stark

Beugungsverlust

- Kontralaterale Seite:**
- 0 = < 5 Grad
 - 1 = 5 bis 10 Grad
 - 2 = 11 bis 20 Grad
 - 3 = > 20 Grad

Normative Tabellen:

- 0 = innerhalb des Bereichs
- 1 = 1 bis 4 Grad
- 2 = 5 bis 10 Grad
- 3 = > 10 Grad

Muskelatrophie

- 0 = keine
- 1 = leicht
- 2 = stark

Streckungsverlust (von Überstreckung)

- Kontralaterale Seite:**
- 0 = < 5 Grad
 - 1 = 5 bis 10 Grad
 - 2 = 11 bis 20 Grad
 - 3 = > 20 Grad

Normative Tabellen:

- 0 = innerhalb des Bereichs
- 1 = 1 bis 4 Grad
- 2 = 5 bis 10 Grad
- 3 = > 10 Grad

Gelenkschmerzen

- 0 = Keine Schmerzen im gesamten aktiven Bereich
- 1 = Keine Schmerzen im gesamten aktiven Bereich; nur Schmerzen bei sanfter Druckanwendung oder Palpieren
- 2 = Schmerzen im gesamten aktiven Bereich

Kraft

(anhand der Daniels & Worthingham's Skala)

Innerhalb des vorhandenen Bewegungsbereichs

- 0 = Hält die Testposition gegen die Schwerkraft gegen maximalen Widerstand (Stufe 5)
 - 1 = Hält die Testposition gegen die Schwerkraft gegen moderaten Widerstand (aber bricht bei maximalem Widerstand ab) (Stufe 4)
 - 2 = Hält die Testposition gegen die Schwerkraft gegen minimalen Widerstand (Stufe 3+) oder hält die Testposition gegen die Schwerkraft (Stufe 3)
 - 3 = Kann sich durch den Bewegungsbereich gegen die Schwerkraft partiell bewegen (Stufe 3-/2+) oder kann sich durch den Bewegungsbereich bei eliminiertes Schwerkraft bewegen (Stufe 2) oder kann sich durch den partiellen Bewegungsbereich bei eliminiertes Schwerkraft bewegen (Stufe 2)
 - 4 = Geringfügige (Stufe 1) oder keine Muskelkontraktion (Stufe 0)
- NE = nicht evaluierbar

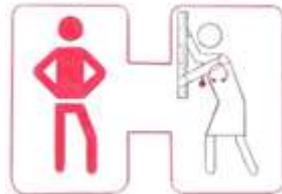
Globale Gangbewertung (Gehen, Treppensteigen, Laufen, Hüpfen auf 1 Bein)

- 0 = alle Fähigkeiten liegen im Rahmen des Normalbereichs
 - 1 = eine Fähigkeit ist nicht im Rahmen des Normalbereichs
 - 2 = zwei Fähigkeiten sind nicht im Rahmen des Normalbereichs
 - 3 = drei Fähigkeiten sind nicht im Rahmen des Normalbereichs
 - 4 = keine Fähigkeiten sind im Rahmen des Normalbereichs
- NE = nicht evaluierbar

HINWEIS: Es gibt ein begleitendes Anweisungshandbuch und Arbeitsblätter, die zur Durchführung des HJHS erforderlich sind

Allgemeine Anmerkungen:

Hämo-QoL-A



Haemo-QoL-A

Haemophilia-specific Quality of Life Scale

Lieber Patient,

Wir möchten gerne wissen, wie es Ihnen während der letzten Wochen ging. Mit den folgenden Fragen soll ermittelt werden, wie sich die Hämophilie und deren Behandlung auf Ihr Leben auswirken. Ihre Ansichten als Hämophiliepatient spielen eine große Rolle dabei, die Auswirkungen dieser Erkrankung besser verstehen zu können. Mit Hilfe Ihrer Informationen können wir zukünftig die Versorgung von anderen erwachsenen HP verbessern.

- Lesen Sie bitte jede Frage genau durch
- Überlegen Sie, wie es in den letzten Wochen für Sie war
- Kreisen Sie die Zahl ein für die Antwort, die am besten auf Sie zutrifft

Sämtliche Auskünfte werden streng vertraulich behandelt!

Ausfülldatum: ____/____/201__

1. Im ersten Fragenblock geht es darum, wie sich die **Hämophilie** auf Ihre **täglichen Aktivitäten** auswirkt. Denken Sie beim Beantworten dieser Fragen an die **letzten 4 Wochen**.

Bitte kreisen Sie die beste Antwort ein:

		Nie	Gelegentlich	Manchmal	Häufig	Meistens	Immer
1.	Der Beweglichkeitsverlust meiner Gelenke wirkt sich auf meinen Gang aus.	0	1	2	3	4	5
2.	Das Treppensteigen fällt mir schwer.	0	1	2	3	4	5
3.	Es fällt mir <i>leicht</i> , meinen täglichen Aktivitäten nachzugehen.	0	1	2	3	4	5
4.	Ich bin wegen meiner Hämophilie außerstande, das Haus zu verlassen.	0	1	2	3	4	5
5.	Ich muss meine Aktivitäten wegen Schmerzen anders gestalten.	0	1	2	3	4	5
6.	Ich <i>bin in der Lage</i> , Aufgaben im Haushalt zu erledigen.	0	1	2	3	4	5
7.	Es fällt mir <i>leicht</i> , schwere Gegenstände zu heben.	0	1	2	3	4	5
8.	Ich bin auf die Hilfe anderer angewiesen, um Haus- und Gartenarbeiten durchzuführen.	0	1	2	3	4	5
9.	Ich <i>bin in der Lage</i> , Sport zu treiben.	0	1	2	3	4	5
10.	Wegen meiner Hämophilie fällt es mir schwer zu reisen.	0	1	2	3	4	5
11.	Ich habe Angst davor, mich weit weg von einer medizinischen Einrichtung mit Notfallversorgung zu befinden.	0	1	2	3	4	5

2. Im nächsten Fragenblock geht es darum, wie sich die **Hämophilie** auf **Ihre Stimmung und Ihre Gefühle** auswirkt. Denken Sie beim Beantworten dieser Fragen an die **letzten 4 Wochen**.

Bitte kreisen Sie die beste Antwort ein:

		Nie	Gelegentlich	Manchmal	Häufig	Meistens	Immer
12.	Ich denke hoffnungsvoll an die Zukunft.	0	1	2	3	4	5
13.	Ich mache mir Sorgen darüber, einen Unfall zu haben.	0	1	2	3	4	5
14.	Ich habe Angst davor, gestoßen oder angerempelt zu werden.	0	1	2	3	4	5
15.	Ich bin weniger selbstsicher als andere.	0	1	2	3	4	5
16.	Ich habe Spaß am Leben.	0	1	2	3	4	5
17.	Ich fühle mich wesentlich älter als ich eigentlich bin.	0	1	2	3	4	5
18.	Ich habe Angst vor inneren Blutungen.	0	1	2	3	4	5
19.	Ich habe mein Leben im Griff.	0	1	2	3	4	5
20.	Ich habe das Gefühl, ein Risiko einzugehen, wenn ich etwas tue.	0	1	2	3	4	5
21.	Ich bin frustriert, weil ich nicht tun kann, was ich möchte.	0	1	2	3	4	5
22.	Aufgrund meiner Hämophilie fällt es mir schwer, für die Zukunft zu planen.	0	1	2	3	4	5

3. Nun geht es darum, wie sich Ihre **Hämophilie** auf Ihr **Arbeits- bzw. Schulleben, Ihr Familien- und Sozialleben** auswirkt. Denken Sie beim Beantworten dieser Fragen an die **letzten 4 Wochen**.

Bitte kreisen Sie die beste Antwort ein.

		Nie	Gelegentlich	Manchmal	Häufig	Meistens	Immer
23.	Ich mache mir Sorgen darüber, ob ich eine Arbeit finde oder meine Arbeit verlieren werde.	0	1	2	3	4	5
24.	Ich mache mir Sorgen, aufgrund meiner Hämophilie an meinem Arbeitsplatz bzw. in der Schule zu fehlen.	0	1	2	3	4	5
25.	Ich bin an meinem Arbeitsplatz bzw. in der Schule eingeschränkt.	0	1	2	3	4	5
26.	Ich empfinde mich als Belastung für meine Familie.	0	1	2	3	4	5
27.	Der Gedanke, Kinder zu haben, macht mir Sorgen.	0	1	2	3	4	5
28.	Die Hämophilie beeinträchtigt die Beziehung zu meinen Freunden.	0	1	2	3	4	5
29.	Ich mache mir Sorgen, meine Familie nicht versorgen zu können.	0	1	2	3	4	5
30.	Ich habe Angst davor, überfüllte Orte aufzusuchen, wie z.B. Konzerte oder Bars, weil ich dort gestoßen oder verletzt werden könnte.	0	1	2	3	4	5
31.	Ich habe wegen der Hämophilie das Gefühl, anders als die anderen zu sein.	0	1	2	3	4	5
32.	Ich glaube, im Leben dieselben Erfolgchancen zu haben wie andere auch.	0	1	2	3	4	5
33.	Man behandelt mich anders.	0	1	2	3	4	5
34.	Ich glaube, dass ich, wie alle anderen in der Gesellschaft, ein normales Leben führen kann.	0	1	2	3	4	5

35.	Die Hämophilie beeinträchtigt mich dabei, eine intime Beziehung mit einer anderen Person einzugehen.	0	1	2	3	4	5
36.	Ich habe Angst, in der Öffentlichkeit zu bluten.	0	1	2	3	4	5

4. In den folgenden Fragen geht es um Ihre Erfahrungen mit Ihrer **Hämophilie-Behandlung**. Denken Sie beim Beantworten dieser Fragen an die **letzten 4 Wochen**.

Bitte kreisen Sie die beste Antwort ein:

		Nie	Gelegentlich	Manchmal	Häufig	Meistens	Immer
37.	Die Hämophilie-Behandlung beeinträchtigt meine täglichen Aktivitäten.	0	1	2	3	4	5
38.	Die Infusionen zur Hämophilie-Behandlung bedeuten Stress für mich.	0	1	2	3	4	5
39.	Ich mache mir Sorgen um die Sicherheit meiner Behandlung.	0	1	2	3	4	5
40.	Ich mache mir Sorgen darüber, von medizinischem Personal behandelt zu werden, das nicht weiß, wie Hämophilie zu behandeln ist.	0	1	2	3	4	5
41.	Ich mache mir Sorgen über die Verfügbarkeit von Hämophilieprodukten.	0	1	2	3	4	5

7.4. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematischer Ablauf der Hämostase	1
Abbildung 2 Gerinnungskaskade [1, 2, 4]	3
Abbildung 3 Stammbaum einer von Hämophilie B betroffenen Familie [14]	6
Abbildung 4 F VIII:C-Abbau über die Zeit [42]	13
Abbildung 5 Spritzschema - Feste Tagesabstände [61]	16
Abbildung 6 Spritzschema - Feste Wochentage [61]	16
Abbildung 7 Schema Studiendesign	23
Abbildung 8 HJHS, Auszug aus dem zusammenfassenden Bewertungsblatt	29
Abbildung 9 Substitutionskalenderbeispiel - Auszug aus einem Informationsblatt	32
Abbildung 10 PK-Datenübermittlung - Beispiel	34
Abbildung 11 Individualisiertes Prophylaxe-Profil - Beispiel	36
Abbildung 12 Altersverteilung in den Probandengruppen	40
Abbildung 13 Verteilung der Vor- und Nachuntersuchungen auf die Jahreszeiten	41
Abbildung 14 Altersverteilung des HJHS-Gesamtscore	43
Abbildung 15 HJHS-Änderung in Abhängigkeit zur Gesamtscore der VU	43
Abbildung 16 HJHS-Gesamtscore bei Studieneinschluss in den Probandengruppen	44
Abbildung 17 HJHS-Gesamtscoreänderungen in den Probandengruppen	45
Abbildung 18 HJHS in den einzelnen Gelenkgruppen zum Studieneinschluss	46
Abbildung 19 HJHS-Änderung in den einzelnen Gelenkgruppen	46
Abbildung 20 HJHS-Veränderungen der EB in den Probandengruppen	47
Abbildung 21 HJHS-Veränderungen der Knie in den Probandengruppen	48
Abbildung 22 HJHS-Veränderungen der SPG in den Probandengruppen	48
Abbildung 23 HJHS-Veränderungen in den Schwellungsparametern in den Probandengruppen	49
Abbildung 24 HJHS-Veränderungen in den Beweglichkeitsparametern in den Probandengruppen	50

Abbildung 25 HJHS-Veränderungen in den Kraftparametern in den Probandengruppen	51
Abbildung 26 HJHS-Veränderungen in den Arthroseparametern in den Probandengruppen	51
Abbildung 27 Altersverteilung des HämoQoL-A-Gesamtscore	54
Abbildung 28 Änderung der HämoQoL-A-Gesamtscore in Bezug zur VU-Score	54
Abbildung 29 Hämo-QoL-Gesamtscore bei Studieneinschluss in den Probandengruppen	55
Abbildung 30 Änderung der Hämo-QoL-Gesamtscore in den Probandengruppen	56
Abbildung 31 Änderung der Hämo-QoL-Physical Functioning-Score in den Probandengruppen	57
Abbildung 32 Änderung der Hämo-QoL-Role Functioning-Score in den Probandengruppen	58
Abbildung 33 Änderung der Hämo-QoL-Worry-Score in den Probandengruppen	59
Abbildung 34 Änderung der Hämo-QoL-Consequence of Bleeding-Score in den Probandengruppen	59
Abbildung 35 Änderung der Hämo-QoL-Emotional Impact-Score in den Probandengruppen	60
Abbildung 36 Änderung der Hämo-QoL-Treatment Concern-Score in den Probandengruppen	61
Abbildung 37 Gelenksblutungen bei Studieneinschluss in den Probandengruppen	64
Abbildung 38 Gelenksblutungen-Abnahme in den Probandengruppen	65
Abbildung 39 Andere Blutungen bei Studieneinschluss in den Probandengruppen	67
Abbildung 40 Andere Blutungen-Abnahme in den Probandengruppen	68
Abbildung 41 Änderung der HJHS-Gesamtscore in Bezug zur Blutungsabnahme	69
Abbildung 42 Änderung des Hämo-QoL-A in Bezug zur Blutungsabnahme	70
Abbildung 43 Änderung des HJHS im Bezug zur Änderung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs	75

Abbildung 44 Änderung des Hämo-QoL im Bezug zur Änderung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs	75
Abbildung 45 Blutungsabnahme im Bezug zur Änderung des Prophylaxe-Faktorverbrauchs	76
Abbildung 46 Substitutionsadhärenz in Abhängigkeit vom Patientenalter.....	78
Abbildung 47 Therapieadhärenz im Studienzeitraum in den Probandengruppen.....	79
Abbildung 48 HJHS-Veränderung in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz	80
Abbildung 49 Hämo-QoL-A-Veränderung in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz.....	80
Abbildung 50 Blutungshäufigkeit in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz	81
Abbildung 51 Faktorverbrauch in Abhängigkeit von der Substitutionsadhärenz	82
Abbildung 52 Einzelne T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Bestimmung	84
Abbildung 53 kumulierte T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Bestimmung	85
Abbildung 54 T1/2-Abweichung zur kumulierten Schätzung und deren Streuweite.....	87
Abbildung 55 T1/2einstufig und T1/2chromogen in Abhängigkeit vom Alter.....	88
Abbildung 56 T1/2einstufig und T1/2chromogen in Abhängigkeit vom Körpergewicht	89
Abbildung 57 T1/2einstufig in Abhängigkeit vom vWF	90
Abbildung 58 T1/2chromogen in Abhängigkeit vom vWF	91
Abbildung 59 T1/2einstufig in Abhängigkeit Protein C und S	94
Abbildung 60 T1/2chromogen in Abhängigkeit Protein C und S	95

7.5. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Gerinnungsfaktoren - Übersicht [2-4]	2
Tabelle 2 Einteilung der Hämophilie A [15]	7
Tabelle 3 Therapieübersicht [13].....	9

Tabelle 4 Faktor VIII-Präparate – Übersicht [13]	10
Tabelle 5 F VIII- Präparate mit verlängerter HWZ und deren Studienstatus (Stand 2014) [62]	17
Tabelle 6 Labormethoden [3]	28
Tabelle 7 Therapieadhärenz – Beispiel	33
Tabelle 8 Probandenpool	39
Tabelle 9 HJHS-Übersicht.....	42
Tabelle 10 Signifikanzprüfung der Veränderungen im HJHS von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests.....	45
Tabelle 11 Hämo-QoL-A-Gesamtscore.....	53
Tabelle 12 Korrelation von QoL-VU-Score und Veränderung von VU zu NU mittels Spearman-Rho	55
Tabelle 13 Signifikanzprüfung der Veränderungen im Hämo-QoL-Fragebogen von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests	57
Tabelle 14 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den Unterschieden in den Verbesserungen in den Fragenqualitäten Physical Functioning, Worry und Emotional Impact.....	61
Tabelle 15 Auflistung der Mittelwertveränderungen in Gruppen und Qualitäten.....	62
Tabelle 16 Auflistung der ausgewerteten Probanden mit Blutungen und deren Abnahme	63
Tabelle 17 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den Gelenksblutungen (VU) in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten	65
Tabelle 18 Signifikanzprüfung der Blutungsabnahmen von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests.....	66
Tabelle 19 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den Änderungen der Gelenksblutungen in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten.....	66
Tabelle 20 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den anderen Blutungen in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten.....	68
Tabelle 21 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test zu den anderen Blutungen in den Gruppen der zuvor OD bzw. Prophylaxe-Therapierten.....	69

Tabelle 22 Faktorverbrauch in Studienpopulation	71
Tabelle 23 Signifikanzprüfung der Änderungen im Faktorverbrauch von VU zu NA mittels Wilcoxon-Tests.....	72
Tabelle 24 Faktorverbrauch in den Probandengruppen zOD und zP	73
Tabelle 25 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test bei Faktorverbrauchunterschieden im Studienzeitraum in den Gruppen zOD und zP.....	73
Tabelle 26 Faktorverbrauch in den Probandengruppen Kletterer und nicht-Kletterer ...	74
Tabelle 27 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test bei Faktorverbrauchunterschieden im Studienzeitraum in den Gruppen Kletterer und nicht-Kletterer	74
Tabelle 28 Korrelationstestung nach Spearmans-Rho für Blutungsabnahme und Zunahme des Prophylaxe-Faktorverbrauch	76
Tabelle 29 Auflistung der Substitutionsadhärenzen in der Studienpopulation	78
Tabelle 30 Auflistung der kumulierten Halbwertszeit-Schätzungen.....	83
Tabelle 31 Signifikanzprüfung mittels Wilcoxon-Test bei Unterschieden in der T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Level-Bestimmung	85
Tabelle 32 Signifikanzprüfung mittels Wilcoxon-Test bei Unterschieden in der kumulierten T1/2-Schätzung auf Basis von einstufiger und chromogener F VIII-Level-Bestimmung.....	86
Tabelle 33 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für Alter und T1/2.....	89
Tabelle 34 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für Körpergewicht und T1/2.....	90
Tabelle 35 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für vWF-Laborwerte und T1/2einstufig.....	91
Tabelle 36 Korrelationstestung nach Spearman-Rho für vWF-Laborwerte und T1/2chromogen.....	91
Tabelle 37 Blutgruppenverteilung im Probandenpool	92
Tabelle 38 Signifikanzprüfung mittels Mann-Whitney-U-Test bei Unterschieden zwischen Probanden mit Blutgruppe 0 und anderen Blutgruppen	92
Tabelle 39 Thrombophilien im Probandenpool.....	93

Tabelle 40 Kletterer und nicht-Kletterer mit Komorbiditäten, Sportverhalten und Beruflicher Belastung.....	96
Tabelle 41 Auflistung der Mittelwertveränderungen in Gruppen und Qualitäten.....	103
Tabelle 42 Faktorverbrauch in den Probandengruppen zOD und zP	107

7.6. Verzeichnis der Abkürzungen und Akronyme

aB	Andere Blutungen
ADH	Antidiuretisches Hormon / Vasopressin
aPC	Aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Laborwert für das intrinsische Gerinnungssystem
ASS	Acetylsalicylsäure
BDD	Faktorpräparate bei denen die B-Domäne gelöscht wurde (beziehend auf einen rVIII)
bF	Blutungsbedingte Faktorverbrauch
BMI	Body Mass Index
CL	Clearance – Maß für die Abbauleistung eines Organismus eines Stoffes gegenüber
CMV	Zytomegalie-Virus
EB	Ellenbogengelenk
EBV	Epstein-Barr-Virus
F VIII	Gerinnungsfaktor 8 (Antihämophiliefaktor)
GB	Gelenksblutungen
Hämo-QoL-A	haemophilia-specific health-related quality of life questionnaire for adults
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
HSV	Herpes-simplex-Virus
HP	Hämophiliepatient
HWZ	Halbwertszeit / T1/2
i.v.	intravenös
INR	International Normalized Ratio (Standardisierung des Quick)
IU	international unit / Internationale Einheit
K	Gruppe der Teilnehmer am Kletterprojekt
Kbp	Genetische Maßeinheit für 1000 (k) Basenpaare (bp)
Knie	Kniegelenk
nK	Gruppe der nicht am Kletterprojekt teilnehmenden Probanden
NU	Nachuntersuchung, am Ende des Studienzeitraums
pF	Prophylaxebedingter Faktorverbrauch
PK	Pharmakokinetik
P-Lip	Phospholipid

QoL	Quality of life / Lebensqualität
Quick	Laborwert für das extrinsische System, andere Bezeichnung für die TPZ
rVIII	Rekombinanter Gerinnungsfaktor 8
SPG	Sprunggelenk
T1/2	Halbwertszeit (HWZ)
tF	Totaler Faktorverbrauch (pF + bF)
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor
TPZ	Thromboplastinzeit, andere Bezeichnung für den Quick-Wert
V	Volume of Distribution – Volumen in dem sich ein verabreichter Stoff verteilt
VU	Voruntersuchung, direkt vor Therapiewechsel
vWF	Von-Willebrand-Faktor
zOD	Zuvor on demand therapierte Probandengruppe
zP	Zuvor prophylaktisch therapierte Probandengruppe

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Michael Spannagl danke ich für die Überlassung des Themas.

Frau Dr. Michaela Stemberger danke ich für ihre ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt allen Mitarbeitern der Studie in München, sowie allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben. Auch möchte ich allen Mitarbeitern der Hämostaseologischen Ambulanz der LMU-München, sowie den anderen Doktoranden Lisi und Alexandra danken, die dazu beigetragen haben, dass ich dieses Thema mit Freude bearbeiten konnte.

Meiner Mutter, meinem Bruder und Julia möchte ich für ihre Unterstützung und Ermutigung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken.

Eidesstattliche Versicherung

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

Etablierung einer Pharmakokinetikadaptierten Prophylaxetherapie auf der Basis von Bayesschen Statistikmodellen in der Behandlung der Hämophilie A gravis

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.

Rosenheim, 05.02.2021

Ort, Datum

Felix Robert Kallenbach

Unterschrift