

Aus der
Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Retrospektive Datenanalyse von "Real-World" -Daten eines
Hämophiliezentrums aus der Behandlung von Patienten mit
angeborener Hämophilie oder angeborenem von Willebrand Syndrom**

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

vorgelegt von
Fabienne Loret Wüst

aus
Grabs

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Patrick Möhnle
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Michael Czihal
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Tobias Dreischulte

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 05.06.2025

Vorbemerkung zum Sprachgebrauch:

Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertation das generische Maskulinum verwendet.

Die in dieser Arbeit verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter.

Inhaltsverzeichnis

1	Abbildungsverzeichnis	6
2	Tabellenverzeichnis.....	7
3	Abkürzungsverzeichnis	8
4	Abstract	9
5	Einleitung.....	10
5.1	Historie Hämophilie	10
5.2	Historie von Willebrand Syndrom	11
5.3	Moderne Therapieentwicklung.....	12
5.4	Therapieziele und Behandlungskonzepte	14
5.4.1	Verhinderung von Blutungen	14
5.4.2	Erhaltung der Gelenkgesundheit	14
5.4.3	Verhinderung transfusionsassoziierter Infektionen und adäquate Behandlung bestehender Infektionen	15
5.4.4	Optimierter Umgang mit Hemmkörpern	15
5.4.5	Reduktion der Therapielast.....	16
5.5	Infrastruktur und wichtige Institutionen	16
5.5.1	Organisationen und Leitlinien	16
5.5.2	Deutsches Hämophileregister	17
5.5.3	Hämophiliezentrum und Heimselbstbehandlung	17
5.5.4	Einbettung ins Gesundheitswesen und Therapiekosten	18
6	Material und Methoden	19
6.1	Studiendesign, Datengrundlage, Patientenpopulation und Ethikvotum.....	19
6.2	Studienziel und Ausschlusskriterien	20
6.3	Statistische Auswertungen.....	21
7	Ergebnisse	21
7.1	Beschreibung der Population.....	21
7.1.1	Schweregrade nach Jahren, Hemmkörper	22
7.1.2	Geschlecht, Alter, Gewicht, HJHS und Infektionen.....	23
7.1.3	Art der Faktorsubstitution.....	24
7.2	Zentrumsweiter Faktorverbrauch	26
7.3	Blutungsraten	30

7.4	Dokumentation	35
7.5	Kontrolluntersuchungen	37
8	Diskussion.....	38
8.1	Hämophiliezentrum und demographische Aspekte.....	38
8.2	Zentrumsweiter Faktorverbrauch unter mehreren Aspekten.....	40
8.2.1	Prophylaktische Substitution und Therapie bei Bedarf.....	40
8.2.2	Hämophilie A und Hämophilie B.....	42
8.2.3	SHL-CFC und EHL-CFC	43
8.2.4	Bypassing agents und non-factor-replacement Therapie	45
8.3	Blutungsraten und potenzielle Einflussfaktoren	46
8.3.1	Blutungsraten im Allgemeinen.....	46
8.3.2	Blutungsraten und die Substitution von SHL-CFC, EHL-CFC oder Emicizumab	47
8.3.3	Blutungsraten und transfusionsassoziierte Infektionen.....	49
8.3.4	Blutungsraten und HJHS	50
8.4	Dokumentation, Kontrolluntersuchungen und deren Verhältnis zur Adhärenz	51
8.4.1	Dokumentation und Digitalisierung	51
8.4.2	Kontrolluntersuchungen	52
8.4.3	Adhärenz unter verschiedenen Aspekten	52
8.5	Optimierte Therapiekonzepte und ökonomische Betrachtungen.....	54
8.6	Limitationen.....	56
9	Zusammenfassung.....	56
10	Literaturverzeichnis	58
11	Anhang.....	70
12	Danksagung	72
13	Eidesstattliche Versicherung	73
14	Lebenslauf.....	74
15	Publikationsliste	75

1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Entwicklung in der Art der Faktorsubstitution bei Patienten mit HA in den Jahren 2015 bis 2021; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1	24
Abbildung 2 Entwicklung in der Art der Faktorsubstitution bei Patienten mit HB in den Jahren 2015 bis 2021; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1	25
Abbildung 3 Prozentualer Anteil der Patienten, die eine prophylaktische Substitution durchführen nach Schweregraden der Hämophilie, getrennt für HA und HB; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1....	25
Abbildung 4 Entwicklung in der Art der Faktorsubstitution bei Patienten mit vWS in den Jahren 2015 bis 2021; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 2.....	26
Abbildung 5 Rezeptierter Faktorverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht: prophylaktische Substitution vs. Therapie bei Bedarf; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 15 im Anhang	27
Abbildung 6 Rezeptierter Faktorverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht, mit Standardabweichung: Hämophilie A vs. Hämophilie B; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1.....	27
Abbildung 7 Rezeptierter Faktorverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht: plasmatische SHL-CFC vs. rekombinante SHL-CFC vs. EHL-CFC; getrennte Darstellung für FVIII- und FIX-Konzentrate; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 16 im Anhang	28
Abbildung 8 Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate bzw. der non-factor-replacement Therapie für FVIII in den Jahren 2014 bis 2020; n =78.....	29
Abbildung 9 Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate für FIX in den Jahren 2014 bis 2020; n = 13.....	30
Abbildung 10 Darstellung der jährliche Blutungsraten mit Median [-], Mittelwert [x] und Interquartilsabständen [T], ohne Ausreißer; getrennt für HA und HB; für HA n = 44, für HB n = 6.....	31
Abbildung 11 Anzahl aller Blutungen absolut und kumuliert für HA und HB getrennt in den Jahren 2016 und 2020 in Abhängigkeit vom verwendeten Faktorkonzentrat bzw. Emicizumab: Verwendung von SHL-CFC in beiden Jahren oder Wechsel von SHL-CFC auf EHL-CFC bzw. auf Emicizumab; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 8.....	32
Abbildung 12 Absolute Anzahl Blutungen, für jeden Patienten individuelle Darstellung; Vergleich in den Jahren 2016 und 2020 bei fortgeführter Anwendung eines SHL-CFCs bzw. nach Umstellung der Medikation auf ein EHL-CFC oder eine non-factor-replacement Therapie; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 8.....	33
Abbildung 13 Infektionsstatus und ABR im Jahr 2020; n = 50.....	34
Abbildung 14 Anzahl der Blutungen und HJHS im Jahr 2020 mit Trendlinie, n = 46	35
Abbildung 15 Dokumentationsqualität nach Jahren; n = 91	35
Abbildung 16 Gegenüberstellung der rezeptierten und dokumentierten Faktoreinheiten für jeweils FVIII (n = 78) und FIX (n = 13) in den Jahren 2014 bis 2020	37
Abbildung 17 links: Anzahl der jährlichen Kontrolluntersuchungen mit Mittelwert und Maximum; rechts: Prozentualer Anteil der Patienten, die keine jährliche Kontrolluntersuchung wahrgenommen haben; n = 91	37

2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Anzahl der Patienten mit einer Hämophilie nach Schweregraden und nach Jahren.....	22
Tabelle 2 Anzahl der Patienten mit einem von Willebrand Syndrom nach Subtypen und nach Jahren .	23
Tabelle 3 Übersicht demographischer Daten für Hämophilie A und B; n = 167	24
Tabelle 4 Verbrauch an Emicizumab; zentrumsweiter Gesamtverbrauch in den Jahren 2019 und 2020 sowie durchschnittlicher Monatsverbrauch pro Patienten ohne Berücksichtigung der höheren Dosierung zum Therapiebeginn	29
Tabelle 5 Anzahl der Patienten mit Hemmkörper nach Präparat jeweils zum Beginn des Jahres	30
Tabelle 6 Abnahme der jährlichen Blutungsraten zwischen 2016 und 2020 ist weder für HA noch für HB statistisch signifikant; bei gerichteter Hypothese Signifikanzniveau von $p < 0,025$; keine Normalverteilung der Blutungsraten nach Kolmogorov-Smirnov und nach Shapiro-Wilk; Patientenzahlen entsprechend Abbildung 9	31
Tabelle 7 Vergleich der ABR zwischen HA und HB für die Jahre 2016, 2018 und 2020 ohne statistisch signifikanten Unterschied; keine Normalverteilung der Blutungsraten nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk; Patientenzahlen entsprechend Abbildung 9	31
Tabelle 8 Vergleich der Anzahl absoluter Blutungen in den Jahren 2016 und 2020 in Abhängigkeit vom substituierten Faktorkonzentrat (obere Zeile für 2016 und untere Zeile für 2020) ohne statistisch signifikante Unterschiede; keine Normalverteilung der Blutungen nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk.....	32
Tabelle 9 ABR unter SHL-CFC vs. EHL-CFC in den Jahren 2018 und 2020, unverbunden, für HA und HB getrennt	33
Tabelle 10 Vergleich der Blutungsraten unter Substitution mit SHL-CFC vs. EHL-CFC exemplarisch für die Jahre 2018 und 2020 nach HA und HB getrennt; Normalverteilung der Blutungsraten bei HB im Jahr 2018, für die anderen Gruppen keine Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und nach Shapiro-Wilk.....	34
Tabelle 11 Darstellung der digitalen Dokumentation in den Jahren 2019 bis 2021; Angaben in Prozent; n = 91	36
Tabelle 12 Vergleich der Dokumentationsqualität in den Jahren 2014, 2016, 2018, 2020 mittels Cochran-Q-Test mit statistisch signifikanter Zunahme der vollständigen Dokumentationen; n = 91	36
Tabelle 13 Post-hoc-Testung als Ergänzung zu Tabelle 11; nach Bonferroni-Korrektur statistisch signifikanter Unterschied nur zwischen den Jahren 2014 und 2016 gegeben	36
Tabelle 14 ermittelte Jahresarzneimittelkosten für das Jahr 2021 (Jahresverbrauch nach PEI, 2021; Preis nach Henck, 2021 und Medizinfuchs, 2024).....	70
Tabelle 15 Patientenzahlen als Ergänzung zu Abbildung 5 (Faktorverbrauch nach Art der Substitution)	70
Tabelle 16 Patientenzahlen als Ergänzung zur Abbildung 7 (Faktorverbrauch nach Art der Faktorkonzentrate).....	70
Tabelle 17 Während des Beobachtungszeitraums in unserem Hämophiliezentrum verwendete Faktorpräparate	70

Tabelle 18 Während des Beobachtungszeitraums in unserem Hämophiliezentrum verwendete bypassing agents und non-factor-replacement Therapie..... 71

3 Abkürzungsverzeichnis

ABR	annual bleeding rate
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungserkrankungen e. V.
DHR	Deutsches Hämophileregister
EHL-CFC	extended half-life clotting factor concentrate
EMA	european medicines agency
FEIBA	factor eight inhibitor bypassing activity
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
FIX	Gerinnungsfaktor IX
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.
HA	Hämophilie A
HB	Hämophilie B
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCCC	haemophilia comprehensive care center
HCV	Hepatitis-C-Virus
HJHS	haemophilia joint health score
HTC	haemophilia treatment center
ITI	immune tolerance induction
KG	Körpergewicht
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
p-SHL-CFC	plasma-derived standard half-life clotting factor concentrate
PUP	previously untreated patient
rFVIIa	rekombinanter aktivierter Faktor VII
r-SHL-CFC	recombinant standard half-life clotting factor concentrate
SVR	sustained virological response
TFG	Transfusionsgesetz
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
vWF	von Willebrand Faktor
vWS	von Willebrand Syndrom
WFH	World Federation of Haemophilia

4 Abstract

Diese retrospektive Darstellung präsentiert „real-world“-Daten aus der Behandlung von Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen (Hämophilie und von Willebrand Syndrom) und legt dabei einen besonderen Fokus auf die Entwicklung in der Anwendung neuer Therapieoptionen mit optimierten Therapiezielen und auf Outcome-relevante Aspekte wie die jährlichen Blutungsraten.

Auf Grund der Seltenheit der Erkrankungen ist die Durchführung großer prospektiver Studien erschwert und der Auswertung von vorhandenen „real-world“-Daten kommt eine besondere Bedeutung zu, vor allem angesichts der sich rasch weiterentwickelnden Therapielandschaft während der letzten Dekade.

Im Beobachtungszeitraum vom 01.01.2014 bis 17.05.2021 sind insgesamt 191 erwachsene Patienten aus dem Hämophiliezentrum des LMU-Klinikums, die während dieser Zeit eine Faktorsubstitution erhalten haben, eingeschlossen worden und bereits vorliegende Daten wurden anonymisiert ausgewertet.

Es konnte eine deutliche Zunahme der neuen Therapieoptionen mit Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentraten sowie der non-factor-replacement Therapie Emicizumab gezeigt werden. Parallel dazu wurden die Therapiekonzepte optimiert mit einer Zunahme der regelmäßig durchgeführten Prophylaxe und einer individualisierten Therapie. Im Verlauf des Beobachtungszeitraums kam es zu einer statistisch nicht signifikanten Abnahme der jährlichen Blutungsraten und einer Zunahme der Therapieadhärenz.

Folglich bilden sich die modernen Entwicklungen in der Therapielandschaft mit optimierten Therapiezielen auch in „real-world“-Daten ab mit Hinweisen auf ein verbessertes Behandlungsergebnis.

This retrospective analysis presents "real-world" data from the treatment of patients with congenital bleeding disorders (haemophilia and von Willebrand syndrome) with a particular focus on the development and use of new treatment options with optimized treatment goals, as well as outcome-relevant aspects such as the annual bleeding rate.

Due to the rarity of these conditions, conducting large prospective studies is challenging, and the evaluation of available "real-world" data is of particular importance, especially considering the rapidly evolving treatment landscape over the past decade.

During the observation period from January 1, 2014, to May 17, 2021, a total of 191 adult patients from the haemophilia comprehensive care centre of the LMU Hospital who received a replacement therapy during this time were included, and pre-existing data were anonymized analysed.

The analysis demonstrates a markedly increase in the use of new treatment options, including extended half-life factor concentrates and the non-factor replacement therapy Emicizumab. In parallel treatment approaches are optimized with an increase in prophylactic replacement therapy and individualized treatment. During the period of observation there was a statistically non-significant decrease in annual bleeding rates and an increase in treatment adherence.

Consequently, the modern developments in the treatment landscape with optimized treatment goals are also seen in "real-world" data indicating an improvement in outcome.

5 Einleitung

Angeborene Gerinnungsstörungen mit einem schweren klinischen Verlauf, insbesondere schwere Formen der Hämophilie sowie des von Willebrand Syndroms, bedürfen einer differenzierten und aufwendigen Behandlung. Die folgende Datenanalyse stellt die „real-world“-Daten aus der Behandlung von Patienten mit seltenen angeborenen Blutgerinnungsstörungen (Hämophilie und von Willebrand Syndrom) an einem Hämophiliezentrum dar. Um die Komplexität dieser Behandlung vollständig erfassen zu können, blicken wir zunächst auf die historische Entstehung der heutigen Therapieoptionen, die Therapieziele und Behandlungskonzepte sowie die Infrastruktur mit den in Bezug auf die Behandlung relevanten Instanzen.

5.1 Historie Hämophilie

Die angeborene Hämophilie ist eine x-chromosomal, rezessiv vererbte Erkrankung, die zu einer verminderten Aktivität von Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) bei der Hämophilie A (HA) oder Gerinnungsfaktor IX (FIX) bei der Hämophilie B (HB) führt und konsekutiv zu einer hämorrhagischen Diathese. In Abhängigkeit von der verbleibenden Restaktivität werden drei Schweregrade unterschieden – mild, moderat und schwer.

Die ersten Beschreibungen des Krankheitsbildes reichen in die vorchristliche Zeit zurück, als beispielsweise zwei Söhne einer jüdischen Mutter nach der Beschneidung verbluteten und starben. Immer wieder tauchten Erzählungen von Familien auf, deren Söhne wegen einer Blutung verstarben. Besonders bekannt wurde das Krankheitsbild, als im 19. Jahrhundert mehrere Nachfolger Queen Victorias von England davon betroffen waren (Mehta & Reddivari, 2023). Die typischerweise auftretenden, spontanen Gelenksblutungen führen unbehandelt zu einer Hämophiliearthropathie mit Gelenksdeformitäten und Versteifungen (Kurth et al., 2002). Bevor es Behandlungsoptionen gab, waren bereits Kinder von diesen starken körperlichen Einschränkungen betroffen.

Trotz des fatalen Spontanverlaufs der Erkrankung konnten die ursächlichen Gerinnungsfaktoren VIII und IX erst im 20. Jahrhundert identifiziert werden (Schramm, 2014). In einer langen Reihe von Versuchen wurde festgestellt, dass es im Plasma neben den bisher nach der Theorie von Morawitz bekannten vier Gerinnungsfaktoren Thrombokinasen, Prothrombin, Fibrinogen und Calcium (Saito et al., 2011) mindestens einen weiteren Faktor gibt, bei dessen Fehlen das Blut nicht gerinnt. Man nannte ihn „antihämophilic globulin“ (Lewis et al., 1946). In den folgenden Jahren zeigte sich, dass mindestens zwei unterschiedliche Faktoren im Plasma für diese schweren angeborenen Gerinnungsstörungen ursächlich sind. Die häufigere Hämophilie, heute Hämophilie A, wurde unterschieden von der Christmas Disease, benannt nach dem erstdiagnostizierten Patienten Stephen Christmas (Biggs et al., 1952; Ziegler, 2009), der späteren Hämophilie B.

Zeitgleich wurde an therapeutischen Maßnahmen geforscht. Neben der Verwendung von Plasma gelang es Cohn mittels Ethanol aus dem Plasma FVIII-haltige Anteile, die sogenannte Cohn-Fraktion, zu extrahieren, die in modifizierter Form ebenfalls zur Substitution verwendet wurde. Bahnbrechend war die 1965 von Judith Pool beschriebene Kryopräzipitation. Pool hatte beim Auftauen von Plasma beobachtet, dass es zu einem Präzipitat kommt, das neben Fibrinogen auch einen relevanten Anteil an FVIII-Aktivität besitzt. Dieses Verfahren wurde zur Grundlage der Gewinnung von plasmatischen Faktorkonzentraten (plasma-derived standard half-life clotting factor concentrate [p-SHL-CFC]) und wird bis heute angewendet (Schramm, 2014). Während der folgenden Jahre konnte durch diese

Behandlung die Lebenserwartung vieler Patienten mit Hämophilie verbessert werden (Farrugia et al., 2022).

Allerdings traten in den 1970-er Jahren gehäuft Fälle von Hepatitis B und von Non-A-Non-B-Hepatitis, der heutigen Hepatitis C auf, die mit den Transfusionen assoziiert wurden (Isfordink et al., 2021). Auch AIDS verbreitete sich unter den Patienten mit Hämophilie epidemieartig, noch bevor das HI-Virus identifiziert wurde und eine adäquate Therapie vorhanden war, so dass viele Patienten daran verstarben. Selbst nach Einführung antiviraler Therapiemöglichkeiten waren deren Nebenwirkungen teilweise sehr belastend (Farrugia et al., 2022). Diese Niederlage in der Behandlung der Hämophilie forderte dringlich Faktorkonzentrate ohne transfusionsassoziiertes Infektionsrisiko.

Im Jahr 1981 war in Deutschland zum ersten Mal ein plasmatisches FVIII-Konzentrat verfügbar, das durch Pasteurisierung virusinaktiviert wurde (Schramm, 2014). Es zeigte sich jedoch, dass die Pasteurisierung allein keinen ausreichenden Schutz vor transfusionsassoziierten Virusübertragungen bot. Mehrere Verfahren zur Viruselimination und Virusinaktivierung wurden etabliert, wovon bis heute jedes plasmatische Präparat mindestens zwei dieser Verfahren durchlaufen haben muss. Diese Maßnahmen zusammen mit einer genauen Kontrolle von Spenderplasma führte zu einer drastischen Reduktion des Infektionsrisikos (Isfordink et al., 2021).

Während die plasmatischen Faktorkonzentrate in den 1980-er Jahren zu einer effektiven und sicheren Behandlungsmethode wurden, konnten in dieser Zeit auch die Gene für FVIII, FIX und weitere Gerinnungsfaktoren sequenziert werden, was den Weg für rekombinant hergestellte Faktorkonzentrate (recombinant standard half-life clotting factor concentrate [r-SHL-CFC]) eröffnete (Saito et al., 2011). Beide Arten von Faktorkonzentraten, plasmatische und rekombinante, haben bis heute einen Stellenwert in der Substitutionsbehandlung.

5.2 Historie von Willebrand Syndrom

Das angeborene von Willebrand Syndrom (vWS) ist eine Erkrankung mit einem autosomal-dominanten oder -rezessiven Erbgang, die zu einer quantitativen oder qualitativen Verminderung des von Willebrand Faktors (vWF) führt und infolgedessen zu einer klinischen Blutungsneigung.

Auch beim vWS gingen die Beschreibungen des Krankheitsbildes der Identifikation des vWFs mehrere Dekaden voraus. Der Erstbeschreiber Erik Adolf von Willebrand veröffentlichte 1926 seine Beobachtungen zu einer erblichen Blutungsneigung und berichtete dabei von einer finnischen Familie, von der mehrere Kinder blutungsbedingt verstarben, beispielsweise während der Menstruationsblutung oder durch Nasenbluten. Obwohl sich das klinische Bild mit vorwiegend Schleimhautblutungen und Vorkommen in beiden Geschlechtern von der klassischen Hämophilie unterschied, war eine klare Differenzierung anfänglich schwierig. Hinzu kommt eine große Variabilität in der Schwere der Erkrankung, von leichten Blutungen nach einem Trauma bis hin zur tödlich verlaufenden Spontanblutung (Aggeler, 1969; Berntorp et al., 2012).

Erst in den 1970-er Jahren konnte das Globulin identifiziert werden, das nach dem Erstbeschreiber der Erkrankung benannt wurde ("Von Willebrand's disease," 1976). Jetzt wurde auch versucht die Krankheit durch diagnostische Kriterien zu definieren. Später folgte eine Klassifizierung, die die Erkrankung in verschiedene Subtypen unterteilte und qualitative von quantitativen Defiziten des vWF unterschied (Berntorp et al., 2012).

Analog zur Hämophilie wurden die Patienten mit einem vWS anfänglich auch mit Plasma und Kryopräzipitat behandelt (Aggeler, 1969) bis spezifische plasmatische Faktorkonzentrate verfügbar waren. Obwohl ab 1981 FVIII-Konzentrate in Deutschland auf dem Markt waren, die auch vWF enthielten und somit für Patienten mit einem vWS geeignet waren, konnte lange Zeit keine einheitliche Substitutionsbehandlung etabliert werden (Berntorp et al., 2012). Die unterschiedlichen plasmatischen Präparate beinhalten nämlich variable Anteile von vWF und FVIII mit jeweils unterschiedlicher Pharmakokinetik und Pharmakodynamik. Dadurch besteht die Gefahr der Unter- oder Überdosierung, weshalb auch bei wiederholten Gaben die Messung der vWF- und FVIII-Spiegel empfohlen wird (Leebeek & Atiq, 2019). Heute sind auch plasmatische Präparate verfügbar, deren Anteil an FVIII sehr gering ist (vWF:RCo/FVIII ≥ 10), ebenso wie ein rekombinantes Präparat ohne FVIII. Dadurch besteht die Möglichkeit ausschließlich vWF zu substituieren, der in der primären Hämostase die Funktion des fehlenden vWFs ersetzt, den endogenen FVIII stabilisiert und somit zu einem normwertigen FVIII-Serumspiegel führt. So konnte die Substitutionsbehandlung intensiviert werden ohne gleichzeitige Zunahme des Thromboserisikos durch überproportional hohe FVIII-Gabe. (Peyvandi et al., 2019; Leebeek & Atiq, 2019).

Als weitere Behandlungsoption, von Faktorkonzentraten unabhängig, wurde bereits früh Desmopressin für die milde und moderate Hämophilie sowie für das vWS eingesetzt (Mannucci, 1988). Desmopressin ist ein synthetisch hergestelltes Analogon des antidiuretischen Hormons, fördert die endogene Freisetzung von vWF aus den Endothelzellen und führt in der Folge zu einem Anstieg des FVIII-Plasmaspiegels (Kaur et al., 2024). Für Patienten mit vWS vom Typ 3 bleibt die Wirkung bei fehlender endogener vWF-Produktion aus. Beim Typ 2B, der zu einer übermäßig starken Bindung zwischen vWF und Thrombozyten führt und konsekutiv zu einer erhöhten Clearance von Thrombozyten und vWF, ist die Gabe von Desmopressin wegen der Gefahr einer Thrombozytopenie kontraindiziert (Miesbach & Berntorp, 2021). Die Wirkung von Desmopressin unterliegt starken interindividuellen Schwankungen (Atiq et al., 2022) und aufgrund des genannten Wirkmechanismus kann es bei wiederholter Gabe zur Tachyphylaxie kommen (Leebeek & Atiq, 2019). Entsprechend der Wirkung des antidiuretischen Hormons kann Desmopressin zudem schwere Nebenwirkungen, wie Flüssigkeitsretention, Hyponatriämie und Hirnödeme auslösen.

5.3 Moderne Therapieentwicklung

Noch ehe eine suffiziente Substitutionsbehandlung verfügbar war, deren transfusionsassoziiertes Risiko auf ein Minimum gesenkt worden war, wurden in Malmö ab 1958 prophylaktische Substitutionen durchgeführt. Die Blutungen sollten nicht nur behandelt, sondern gänzlich verhindert werden, ebenso wie deren muskuloskelettalen Folgeschäden (Srivastava, 2004). Bereits in den 1980-er Jahren zeigte eine Studie zum orthopädischen Outcome von Patienten mit schwerer HA, dass eine Behandlung bei Bedarf, selbst bei hohen Dosierungen keinen hinreichenden Schutz vor der Entwicklung der für die Hämophilie charakteristischen Arthropathie bietet. Die besten Ergebnisse wurden bei regelmäßiger Prophylaxe erzielt. Es entstanden nach dem Vorbild von Malmö feststehende Schemata zur Prophylaxe, mit dem Ziel die schwere Hämophilie in eine mildere Form zu überführen und somit Gelenksblutungen und deren Folgen zu verhindern (Blanchette et al., 2004; Löfqvist et al., 1997).

Allerdings zeigte sich diese Art von Behandlung nicht nur als sehr kostenintensiv, sondern erforderte auch von den Patienten eine hohe Compliance (Srivastava, 2004). Das drängte zur Weiterentwicklung der bisher verfügbaren Faktorkonzentrate. Durch verschiedene Methoden (Fc-Fusionstechnologie,

Albumin-Fusionstechnologie, PEGylierung, Single-Chain-Technologie) gelang es die Halbwertszeit der Faktorkonzentrate zu verlängern (extended half-life clotting factor concentrate [EHL-CFC]). Dadurch konnte entweder das Intervall zwischen den Applikationen verlängert oder bei gleichbleibendem Intervall ein höherer Talspiegel erreicht werden. Eine Individualisierung der Therapie wurde erleichtert; die Folgen waren Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Therapielast (Aledort et al., 2019).

Dieser Effekt war bei der HB besonders gut ausgeprägt. Die Halbwertszeit von 18 bis 24 Stunden wurde um das vier- bis sechsfache verlängert, während bei der HA die Halbwertszeit von circa zwölf Stunden nur auf das etwa 1,5-fache ausgedehnt werden konnte (Graf, 2018). Grund dafür ist die Abhängigkeit der FVIII-Halbwertszeit vom vWF. Seit dem 15. Juli 2024 hat ein weiteres Halbwertszeit-verlängertes FVIII-Präparat Efanesoctocog alfa (Altuvoct®) in Deutschland die Zulassung (Maucher, 2024), bei dem die natürliche Bindung an vWF verhindert wird, um so den Abbau des Präparats vom vWF zu entkoppeln. Damit wird dessen Halbwertszeit um das drei- bis vierfache und im Vergleich zu den bisherigen Präparaten deutlich verlängert (Lissitchkov et al., 2022).

Auch wenn die Einführung der Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentrate bereits wichtige Vorteile erbracht hat, so blieben dennoch weitere ungelöste Probleme bestehen, wie die Notwendigkeit einer intravenösen Applikation oder die mögliche Entwicklung von spezifischen Inhibitoren beziehungsweise Alloantikörpern gegen FVIII oder FIX, die als Hemmkörper bezeichnet werden und die Behandlung unwirksam machen oder die Effektivität der Behandlung relevant einschränken. Die seit 2018 verfügbare non-factor-replacement Therapie mit Emicizumab ist die erste Therapieoption für Patienten mit HA, die sowohl subkutan verabreicht werden kann, als auch kein Auslöser von Alloantikörpern gegen FVIII darstellt (Mahlangu et al., 2022).

Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, der den FVIII imitiert, in dem er den aktivierten FIX mit Faktor X verbindet und diesen aktiviert. Da Emicizumab keine strukturellen Ähnlichkeiten mit FVIII besitzt, regt es weder zur Bildung von Hemmkörpern gegen FVIII an, noch wird es von diesen erkannt (Blair, 2019). Zu Beginn wurde Emicizumab als Prophylaxe bei Patienten mit Hemmkörpern eingesetzt (HAVEN 1 und 2), später auch bei Patienten ohne Hemmkörper (HAVEN 3) (Callaghan et al., 2021). Die Applikation erfolgt subkutan im Intervall von einer bis zu vier Wochen. Dadurch profitieren insbesondere Patienten mit schwierigem Venenstatus (Mahlangu et al., 2022). Durch die sehr lange Eliminationshalbwertszeit von vier bis fünf Wochen werden konstantere Spiegel erreicht; die Zahl der jährlichen Blutungen sank (Abdelgawad et al., 2024).

Des Weiteren sind sogenannte rebalancierende Therapien aktuell Gegenstand klinischer Studien. Es handelt sich dabei um subkutan zu verabreichende Medikamente (Concizumab, Marstacimab und Fitusiran), die nicht die fehlenden Gerinnungsfaktoren ersetzen, sondern durch Förderung der Hämostase das Gleichgewicht im Gerinnungssystem wiederherstellen. Somit sind sie zur Prophylaxe, auch für Patienten mit Hemmkörpern, geeignet und können sowohl bei Patienten mit HA als auch bei Patienten mit HB eingesetzt werden (Pasca, 2022; Young et al., 2023).

Ein neuer Ansatz wird durch die Gentherapie verfolgt. Sowohl für die HA als auch für die HB gibt es seit 2022 (Valoctogene roxaparvovec) beziehungsweise seit 2023 (Etranacogene dezaparvovec) bedingte Zulassungen für eine Gentherapie, die vielversprechende Ergebnisse zeigen (Paul-Ehrlich-Institut [PEI], 2022 & 2023).

5.4 Therapieziele und Behandlungskonzepte

In den vergangenen Dekaden revolutionierten sich die Behandlungsmöglichkeiten und weitere Entwicklungen sind zu erwarten. Auch die Therapieziele wurden präziser: vom reinen Überleben hin zu einer Steigerung der Lebensqualität und Reduktion der Therapielast (Berntorp et al., 2021). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität kann durch Fragebögen, wie beispielsweise den EQ-5D gemessen werden (Berntorp et al., 2022; Brown et al., 2020). Hier werden die Aspekte Beweglichkeit, Fähigkeit zur Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz und Angst bewertet (van Hout & Shaw, 2021), die im Hinblick auf die Hämophiliebehandlung insbesondere langfristig von großer Bedeutung sind.

Das Erreichen dieser Ziele ist nicht nur durch eine Weiterentwicklung der Medikamente zu erreichen, sondern geht Hand in Hand mit umfassenden Behandlungskonzepten.

5.4.1 Verhinderung von Blutungen

Dem augenscheinlichsten Symptom, der spontanen Blutung, meist der spontanen Gelenksblutung, gilt es vorzubeugen (Rayment et al., 2020). Gemessen in Form von der jährlichen Blutungsrate (annual bleeding rate [ABR]) wird sie häufig als Maßstab für die Qualität der Behandlung und somit auch als Zielparameter herangezogen (Keipert et al., 2020). Ergänzend kann auch der Anteil der Patienten ermittelt werden, die während eines Jahres keine spontanen Blutungen erlitten haben: die zero-bleed-rate (Chowdary et al., 2020).

Um dieses Ziel zu erreichen, werden aktuell für die schwere Hämophilie Faktor-Talspiegel von 1–3 %, welche lange Zeit als Zielwerte angestrebt wurden, als nicht mehr ausreichend erachtet. Neben der Erhöhung des Ziel-Talspiegels auf 3–5 %, sollten die Dosis- und Frequenzanpassung nach individueller Pharmakokinetik und entsprechend dem Lebensstil des Einzelnen erfolgen (Iorio et al., 2018; Srivastava et al., 2020). Auch bei Patienten mit moderater Hämophilie sollte eine prophylaktische Substitution erwogen werden, je nach Restaktivität und persönlichem Blutungsmuster. Dies kann auch bei gleicher Restaktivität relevanten interindividuellen Schwankungen unterliegen (Rayment et al., 2020; Srivastava et al., 2020).

Beim vWS, das oft mit einer mildereren Symptomatik vergesellschaftet ist, wird für Patienten mit häufigen oder schweren Blutungen ebenfalls eine prophylaktische Substitution empfohlen (Connell et al., 2021).

5.4.2 Erhaltung der Gelenkgesundheit

Ein wichtiger Aspekt ist die Gelenkgesundheit, da wiederholte Gelenksblutungen die Entwicklung einer für die Hämophilie charakteristischen schweren Arthropathie (Arthropathia haemopholica) nach sich ziehen und so die Gelenkfunktionalität, Mobilität und Lebensqualität stark einschränken (Gualtierotti et al., 2021). Besondere Aufmerksamkeit ist den Zielgelenken zu widmen, die definiert sind als Gelenke mit drei oder mehr Blutungen innerhalb eines halben Jahres und es erst dann nicht mehr sind, wenn es für mindestens zwölf Monate zu keiner Blutung mehr kam (Blanchette et al., 2014). Hier ist die Gefahr für Langzeitfolgen hoch (O'Hara et al., 2018).

Zur Überwachung der Gelenkgesundheit und zur Früherkennung von Arthropathien stehen verschiedene Optionen zur Verfügung: klinische Tests, wie beispielsweise der „haemophilia joint health score“ (HJHS), der die Struktur und Funktionalität der Gelenke beschreibt (St-Louis et al., 2022) oder bildgebende Verfahren wie Röntgen, Sonographie oder MRT. Eine interdisziplinäre Betreuung der Patienten in einem spezialisierten Team mit Physiotherapeuten ist erforderlich, um einem Fortschreiten der Arthropathie vorzubeugen (Gualtierotti et al., 2021).

5.4.3 Verhinderung transfusionsassoziiertes Infektionen und adäquate Behandlung bestehender Infektionen

Die Gefahr einer transfusionsassoziierten Infektion spielt heute, dank der suffizienten Virusinaktivierung und -elimination bei Plasmoderivaten und den neuen zur Verfügung stehenden Präparaten ohne Infektionsgefahr durch bisher bekannte Erreger, nur noch eine untergeordnete Rolle (Isfordink et al., 2021).

Zu Beginn der Substitutionstherapie kam es zu zahlreichen transfusionsassoziierten Infektionen, die vielfach zum Tod der Patienten geführt haben und bei den Überlebenden einschneidende körperliche und soziale Folgen hatten (Chorba et al., 2001; Lee, 1995). Die Therapie führte zu zahlreichen Nebenwirkungen und beeinträchtigte so die Lebensqualität (Farrugia et al., 2022). Hinzu kommt das erhöhte Risiko für Sekundärmalignome, beispielsweise für das hepatozelluläre Karzinom bei einer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion oder das Kaposi-Sarkom bei einer HIV-Infektion (Srivastava et al., 2020).

Auch auf diesem Gebiet hat es zahlreiche Fortschritte gegeben, so dass heute die Lebenserwartung unter einer konsequenten antiviralen Therapie gegen HIV oder einer erfolgreichen Therapie gegen HCV kaum reduziert ist (Trickey et al., 2023; van der Meer et al., 2014). Regelmäßige infektionsserologische Untersuchungen dienen einer Früherkennung und ermöglichen einen frühzeitigen Therapiebeginn.

5.4.4 Optimierter Umgang mit Hemmkörpern

Ein relevantes Problem in der Behandlung der angeborenen Hämophilie stellen neutralisierende Alloantikörper gegen FVIII oder FIX, die sogenannten Hemmkörper, dar. Sie richten sich gegen den im Faktorkonzentrat enthaltenen Faktor und machen somit die Behandlung insuffizient, erhöhen das Blutungsrisiko und senken die Lebensqualität Betroffener (Ljung et al., 2019).

Als kausale Therapie steht die Immuntoleranztherapie (immune tolerance induction [ITI]) zur Verfügung. Durch ein- bis zweimal täglich hochdosierte Gaben des auslösenden Faktorkonzentrates über mehrere Monate kommt es zu einer kontinuierlichen Antigenexposition, wodurch eine immunologische Toleranz erreicht werden kann. Die Erfolgsquote liegt bei 51–80 %, die Behandlung ist jedoch mit einer sehr hohen Therapielast verbunden (Ljung et al., 2019; Santagostino et al., 2019). Vor und während einer Immuntoleranztherapie sowie bei deren Versagen sind die Patienten auf bypassing agents wie den rekombinanten aktivierten Faktor VII (rFVIIa) oder Factor Eight Inhibitor Bypassing Activity (FEIBA) angewiesen. Diese können sowohl zur Prophylaxe als auch zur Behandlung von Blutungen eingesetzt werden. Ihre hämostatische Wirksamkeit ist jedoch schlechter vorhersehbar als die der Faktoren VIII oder IX (Ljung et al., 2019; Santagostino et al., 2019).

Mit der Einführung von Emicizumab wurde für Patienten mit einer HA eine alternative Prophylaxemöglichkeit geschaffen, die sowohl zu einer Reduktion der ABR führt im Vergleich zu Patienten ohne Prophylaxe (Callaghan et al., 2021), als auch zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Oldenburg et al., 2019). Gewiss liegt hier viel Potential zu einer Behandlungsoptimierung und Senkung der Therapielast. Dennoch bleiben einige Fragen Inhalt aktueller Diskussionen, beispielsweise ob eine ITI überhaupt noch indiziert ist (Santagostino et al., 2019) oder ob es sinnvoll ist, Patienten primär mit Emicizumab zu versorgen. Der sogenannte „previously untreated patient“ (PUP), hat während der ersten 50 Expositionstage gegenüber Faktorkonzentraten das höchste Risiko für das Auftreten eines Hemmkörpers. Bei einer primären Behandlung mit Emicizumab fände diese Exposition dann möglicherweise während einer Blutungskomplikation statt, bei der eine zusätzliche Substitution mit Faktorkonzentrat erforderlich ist.

Sollte es in dieser Situation zur Bildung eines Hemmkörpers kommen, ist die Blutungskontrolle durch die insuffiziente Wirkung von FVIII-Konzentrat beeinträchtigt (Gelbenegger et al., 2020). Erschwerend bezieht sich diese Problematik in den meisten Fällen nicht auf Erwachsene, sondern auf Kinder mit der Neudiagnose einer schweren Hämophilie.

5.4.5 Reduktion der Therapielast

Die Reduktion der Therapielast ist in erster Linie den neuen Therapiemöglichkeiten zu verdanken. Wie oben erwähnt, haben bereits die Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentrate dazu beigetragen. Non-factor-replacement Therapien wie Emicizumab oder eine Gentherapie erfordern auch keine regelmäßigen intravenösen Applikationen mehr und senken so für viele Patienten die Therapielast noch weiter.

Die Therapieadhärenz ist einerseits eine wichtige Grundvoraussetzung für das Erreichen dieser Therapieziele (Mokhtar et al., 2021), gleichzeitig wird sie aber auch erleichtert durch reduzierte Therapielast.

5.5 Infrastruktur und wichtige Institutionen

Um diese komplexe und umfassende Behandlung von Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen gewährleisten zu können, ist eine entsprechend ausgebaute Infrastruktur unverzichtbar.

Dazu zählt neben nationalen und internationalen Organisationen auch eine Registrierung der Patienten und ihrer Behandlung sowie ein Netzwerk von spezialisierten Zentren und eine funktionierende Einbettung ins Gesundheitssystem.

5.5.1 Organisationen und Leitlinien

Mehrere Organisationen haben sich etabliert, die sich in unterschiedlicher Weise mit Gerinnungsstörungen befassen.

Während sich international die World Federation of Haemophilia (WFH) zum Ziel gesetzt hat, allen Patienten mit einer Gerinnungsstörung Zugang zu einer adäquaten Behandlung zu verschaffen (WFH, 2024), hat die International Society of Thrombosis and Haemostasis das Ziel, das Verständnis, die Prävention, Diagnostik und Behandlung von Gerinnungsstörungen voranzutreiben. Dies geschieht nicht nur durch Forschung, Ausbildung und Publikationen, sondern auch durch klinische Beratung, praktische Leitlinien und Standardisierungskonzepte (International Society of Thrombosis and Haemostasis, 2024).

In Deutschland gibt es Patientenverbände, wie die Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungerkrankungen e. V. (DHG) oder die Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V.

Des Weiteren beschäftigt sich die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V. (GTH) als Fachgesellschaft klinisch und wissenschaftlich mit Störungen der Blutgerinnung (GTH, o. D.).

Von mehreren Organisationen, teilweise auch in Kooperation, wurden Leitlinien veröffentlicht, die die Prävention, Diagnostik und Behandlung von Patienten mit Gerinnungsstörungen betreffen, den aktuellen Wissensstand wiedergeben, um somit insbesondere den Behandelnden als Handlungsempfehlungen zu dienen. Von der WFH wurde beispielsweise 2020 die dritte Ausgabe der Leitlinie „Management of Haemophilia“ (Srivastava et al., 2020) veröffentlicht oder 2021 in

Zusammenarbeit mehrerer Organisationen die Leitlinien zur Diagnostik und zum Management des vWS (Connell et al., 2021; James et al., 2021).

5.5.2 Deutsches Hämophileregister

Gemäß dem Transfusionsgesetz (TFG) § 21 besteht eine Meldepflicht für verabreichte Blutprodukte und Arzneimittel zur spezifischen Therapie von Gerinnungsstörungen bei Hämophilie. Für Blutprodukte, die im Rahmen einer Hämophiliebehandlung verwendet werden und die genannten Arzneimittel zur spezifischen Therapie regelt § 21a die Meldung an das Deutsche Hämophileregister (DHR) (TFG, 2023, § 21 & § 21a).

Das Deutsche Hämophileregister ist ein nationales Register medizinischer Daten von Patienten mit einer Blutungsneigung. Im Jahr 2008 wurde es zunächst auf freiwilliger Meldebasis gegründet. Seit 2019 ist die gesetzliche Meldepflicht direkt ans DHR gekoppelt. Es wird in Kooperation von der DHG, der Interessensgemeinschaft Hämophiler e. V., der GTH und dem PEI, unter dessen Leitung es steht, geführt (PEI, 2023).

Die erfassten Daten beinhalten neben dem Schweregrad der Erkrankung und dem Alter des Patienten die verabreichte Menge des Präparats. Die Informationen werden anonymisiert ausgewertet und dienen der medizinischen Forschung und der Qualitätssicherung. Bei seltenen Erkrankungen, wie der Hämophilie, ist eine systematische Datenerfassung mit Auswertung und der Möglichkeit daraus praxisrelevante Schlüsse zu ziehen, in Ermangelung der Möglichkeit zu Studien mit hoher Patientenzahl, von besonderer Bedeutung. Die systematische Datenerfassung ermöglicht auch eine internationale Zusammenarbeit mit anderen Hämophileregistern (Paul-Ehrlich-Institut, 2023; TFG, 2023, § 21a).

5.5.3 Hämophiliezentrum und Heimselftbehandlung

Eine umfassende Betreuung der Patienten soll in Hämophiliezentren stattfinden. Neben der Prävention und Behandlung von Blutungen soll die Gelenksgesundheit durch physikalische Therapie und Rehabilitation erhalten bleiben, weitere muskuloskeletale Komplikationen sollen adressiert und Schmerzmanagement betrieben werden. Dieses spezialisierte Umfeld erlaubt eine adäquate Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern und bietet die Möglichkeit für genetische Untersuchungen. Auch andere Vorerkrankungen sollen Beachtung finden, ebenso wie die Zahngesundheit. Zu diesem ganzheitlichen Vorgehen zählen auch Assessments zur Lebensqualität, psychosoziale Unterstützung und Schulungen. (Srivastava et al., 2020).

Die Umsetzung eines derartigen Behandlungskonzept erfordert nicht nur Ärzte verschiedener Fachrichtungen, sondern auch Pflegekräfte, Physiotherapeuten und Psychologen. Die Familien der Betroffenen sollen nach Möglichkeit ebenfalls involviert werden (Nomura, 2023).

Es wird unterschieden zwischen dem haemophilia comprehensive care center (HCCC) und dem haemophilia treatment center (HTC), wobei ersterem umfassendere Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Allerdings gibt es HCCCs auch deutlich seltener. Beide ermöglichen jedoch rund um die Uhr eine adäquate Notfallversorgung. Perioperativ soll Kontakt zum betreuenden Hämophiliezentrum aufgenommen werden, falls die Operation nicht vor Ort stattfinden kann. Patienten mit anderen angeborenen Gerinnungsstörungen können ebenfalls in einem Hämophiliezentrum behandelt werden (Srivastava et al., 2020).

Eingebettet in diese Infrastruktur ist es dem geschulten Patienten möglich eine ärztlich begleitete Heimselftbehandlung durchzuführen. Dabei übernimmt er die Prophylaxe und einen Teil der

Diagnostik und Therapie, indem er Blutungen erkennt und adäquat darauf reagiert (Male et al., 2024). Gemäß § 14 des Transfusionsgesetzes wird der Patient dabei auch zur lückenlosen Chargendokumentation verpflichtet, die mindestens einmal jährlich vom behandelnden Arzt des Hämophiliezentriums überprüft werden muss (TFG, 2023, § 14) und unerlässliche Grundvoraussetzung für die Meldung von korrekten und vollständigen Daten durch das betreuende Hämophiliezentrum ans DHR ist.

5.5.4 Einbettung ins Gesundheitswesen und Therapiekosten

Die revolutionären Fortschritte in der Hämophiliebehandlung während der letzten Dekaden haben Anpassungen im Zusammenspiel zwischen Hämophiliezentren, Versicherungsträgern, Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen erforderlich gemacht.

Die ursprüngliche Behandlung mit frischen Blutprodukten von kurzer Haltbarkeit hatte zur Folge, dass die Lieferung direkt an Krankenhäuser erfolgte, die die Blutprodukte den Patienten verabreicht haben (AMG, 1961, § 34). Dadurch konnte für die kurz haltbaren Produkte Zeit gewonnen werden, indem der für andere Medikamente übliche Schritt über die Apotheke entfallen ist. Trotz der Einführung von gefriergetrockneten Faktorkonzentraten hat sich an diesem Vorgehen über viele Jahre nichts geändert. Hämophiliezentren hatten also Verträge mit pharmazeutischen Unternehmen für den Einkauf der Präparate. Die Abrechnung der Behandlungskosten erfolgte über die Versicherungsträger der Patienten (Henck, 2021).

Mit der Einführung von Emicizumab, welches als Antikörper nicht unter die Blutprodukte fällt und somit den gewohnten Weg über die Apotheke nehmen musste, bestand die Gefahr eines Wettbewerbsnachteils. In der Folge legte der Gesetzgeber des Gesetzes für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung fest, dass alle Präparate zur ambulanten Hämophiliebehandlung ab September 2020 ausschließlich über Apotheken vertrieben werden dürfen (GSAV, 2019, Art. 1, Satz 14; AMG, 2023, § 47, Satz 1)

Im Zeitraum von September 2019 bis 2020 wurden die Preise für die patentfreien Faktorkonzentrate ermittelt und neu festgelegt, die vorher teilweise nicht öffentlich bekannt waren. Im folgenden Jahr wurden die Preise für patentgeschützte Präparate neu verhandelt. Mit dieser Transparenz sind einerseits die Preise pro Faktoreinheit gefallen, andererseits wurde ein Preiswettbewerb zwischen den pharmazeutischen Firmen gefördert (Henck, 2021).

Die Hämophiliezentren schließen seither Versorgungsverträge mit den Versicherungsträgern oder deren Verbänden. Dies ist im Sozialgesetzbuch V in § 132i geregelt. Hierbei geht es um „die Vergütung von zusätzlichen, besonderen ärztlichen Aufwendungen zur medizinischen Versorgung und Betreuung von Patientinnen und Patienten mit Gerinnungsstörungen bei Hämophilie, insbesondere für die Beratung über die Langzeitfolgen von Gerinnungsstörungen, die Begleitung und Kontrolle der Selbstbehandlung, die Dokumentation nach § 14 des Transfusionsgesetzes und die Meldung an das Deutsche Hämophilieregister nach § 21 Absatz 1a des Transfusionsgesetzes sowie für die Notfallvorsorge und -behandlung“ (SGB, 2024, § 132i, Satz 1).

Die Kosten entfallen demnach zum einen auf die medikamentöse Therapie und zum anderen auf die Behandlungskosten im Hämophiliezentrum. Letztere werden im Rahmen der Versorgungsverträge mit den Versicherungsträgern festgelegt. Durch die beschriebene Entwicklung ist es möglich die Arzneimittelkosten im Vergleich zu den bundesweiten Ausgaben zu betrachten. Für das Jahr 2021 liegen laut statistischem Bundesamt diese Ausgaben für Arzneimittel bei 72,6 Milliarden Euro

(Statistisches Bundesamt, 2024). Nimmt man den Jahresbericht des DHR von 2021 als Grundlage für den Verbrauch der Faktorkonzentrate und der non-factor-replacement Therapie für die Hämophilie und ermittelt anhand dessen die Jahreskosten, so sind es rund 686,2 Millionen Euro. Das entspricht knapp einem Prozent der bundesweiten Ausgaben für Arzneimittel des Jahres 2021 (vgl. Tab. 14 im Anhang; Henck, 2021; PEI, 2021; Medizinfuchs, 2024).

Diese hohen jährlichen Therapiekosten verlangen aktuell in der Behandlung einen Mittelweg zu finden zwischen einer optimalen Versorgung mit einem normwertigen Faktorspiegel, wie er bei Gesunden zu messen ist und einer tragbaren ökonomischen Belastung für das Gesundheitssystem.

Schließlich wird deutlich, dass eine umfassende Behandlung von Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen medizinische, wissenschaftliche, individuelle und wirtschaftliche Herausforderungen birgt und eine kontinuierliche Optimierung auf allen Ebenen unabdinglich ist. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit genauer Datenanalysen, nicht nur national, wie bereits durch das DHR etabliert, sondern auch für das jeweilige Hämophiliezentrum. Einen Beitrag dazu soll diese Arbeit leisten.

6 Material und Methoden

6.1 Studiendesign, Datengrundlage, Patientenpopulation und Ethikvotum

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, anonymisierte single-center Datenanalyse zur Darstellung von „real-world“-Daten in der Behandlung von Patienten mit seltenen angeborenen Blutgerinnungsstörungen (Hämophilie und von Willebrand Syndrom) an einem Hämophiliezentrum.

Die zugrundeliegenden Daten, sowohl demographische als auch direkt die Fragestellungen betreffende, stammen aus dem Zeitraum vom 01. Januar 2014 bis einschließlich 17. Mai 2021 und sind ausschließlich Daten, welche in der klinischen Routine im Rahmen der Patientenversorgung erhoben worden sind. Sie wurden den patienteneigenen Dokumentationen im Rahmen der Heimselbstbehandlung in Papierform oder Haemoassist® (e-Diary), den digitalen Krankenhausakten sowie den zur Meldung ans DHR bereitgestellten Informationen entnommen. Nach Erfassung der Daten wurden diese vor Beginn der Auswertung irreversibel anonymisiert.

Es wurden alle an angeborener Hämophilie A oder B leidenden Patienten, sowie Patienten mit einem angeborenen von Willebrand Syndrom, die sich im genannten Zeitraum im Erwachsenen-Hämophiliezentrum des LMU-Klinikums (Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie, Klinik für Anästhesiologie) in Behandlung befanden, mindestens 18 Jahre alt waren und im Rahmen einer Heimselbstbehandlung oder im Hämophiliezentrum mit Gerinnungsfaktorkonzentraten versorgt wurden, eingeschlossen (n = 191). Patienten mit den genannten Erkrankungen, die im Beobachtungszeitraum keine Gerinnungsfaktorkonzentrate benötigt haben, waren nicht Teil dieser Beobachtung, obwohl dieser Anteil insbesondere beim vWS um ein Vielfaches größer ist. Auf Grund der Beobachtung seltener Erkrankungen war die Fallzahl der Patienten beschränkt und die zur Verfügung stehenden Daten waren limitiert. Eine Randomisierung fand nicht statt.

Gemäß § 15 der Berufsordnung und des Fakultätsrechts wurde ein Ethikvotum der Ethikkommission bei der LMU München eingeholt (Projekt Nr. 21-0573). Da es sich um die Auswertung anonymisierter Daten handelt, wurde durch die Ethikkommission ein Einverständnis der Patienten als nicht notwendig erachtet.

6.2 Studienziel und Ausschlusskriterien

Das Ziel dieser Arbeit ist es, den zentrumsweiten jährlichen Gesamtverbrauch an Faktorkonzentraten sowie den durchschnittlichen Faktorverbrauch pro Patienten zu ermitteln. Dabei soll der jährliche Faktorverbrauch je nach Art der Faktorsubstitution, nämlich prophylaktisch oder therapeutisch nach Bedarf („on demand“) im Durchschnitt dargestellt werden. Auch der jährliche Verbrauch je nach Art der Hämophilie soll ermittelt werden, ebenso wie der jährliche Verbrauch je nach Art der Faktorkonzentrate (p-SHL-CFC, r-SHL-CFC, EHL-CFC) jeweils für FVIII und FIX. Gesondert betrachtet werden sollen bypassing agents und die non-factor-replacement Therapie mit Emicizumab. Bei diesen Auswertungen soll der Verbrauch anhand der rezeptierten Faktoreinheiten beziehungsweise der rezeptierten Dosierung in mg dargestellt werden.

Die Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate (p-SHL-CFC, r-SHL-CFC, EHL-CFC) und des monoklonalen Antikörpers Emicizumab im vorgegebenen Zeitraum soll ebenfalls betrachtet werden.

Des Weiteren sollen die jährlichen spontanen Blutungsraten bezogen auf die Art der Faktorkonzentrate ermittelt werden. Mögliche Zusammenhänge zwischen der Blutungsrate und dem Gelenkstatus (HJHS) oder dem Infektionsstatus (Hepatitis-B-Virus [HBV], HCV, HIV) sollen untersucht werden.

Die Art und die Qualität der patienteneigenen Dokumentation und deren Entwicklung im vorgegebenen Zeitraum sollen dargestellt werden. Insbesondere der Einfluss der Einführung der digitalen Dokumentations-App (Haemoassist®) soll beobachtet werden. Ein Vergleich der Anzahl dokumentierter und rezeptierter Faktoreinheiten soll ausgeführt werden.

Es soll auch die Anzahl der Kontrolluntersuchungen pro Jahr ermittelt werden. Dabei werden alle geplanten Besuche im Hämophiliezentrum als Kontrolluntersuchungen gewertet, auch wenn es sich lediglich um eine Faktorspiegelbestimmung im Rahmen einer Umstellung auf ein anderes Faktorkonzentrat handelt. Nicht gewertet werden ungeplante Besuche, beispielsweise anlässlich einer neu aufgetretenen Gelenksblutung.

Je nach Fragestellung traten zusätzlich Ausschlusskriterien in Kraft, so dass sich die folgenden vier Stufen ergaben:

Für die Beschreibung der Studiengesamtheit und zur Auswertung des jährlichen Gesamtverbrauchs wurden **alle Patienten** nach oben genannten Kriterien eingeschlossen (n = 191).

Für die genauere Untersuchung des Faktorverbrauchs in den verschiedenen Subgruppen wurden **nur Patienten mit Hämophilie A oder B** eingeschlossen (n = 167), aufgrund unvollständiger Informationen zum Gewicht der Patienten mit vWS.

Für die Darstellung der Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate wurden nur Patienten mit **schwerer Hämophilie A** (n = 78) **oder B** (n = 13) **ohne Hemmkörper** eingeschlossen, die während des gesamten Beobachtungszeitraums am Zentrum waren. Auf dieser Grundlage wurden

auch die Art und Qualität der Dokumentation sowie die Anzahl der Kontrolluntersuchungen ausgewertet.

Zur Auswertung der jährlichen Blutungsraten wurden von den Patienten mit schwerer HA oder HB ohne Hemmkörper nur diejenigen eingeschlossen, von denen eine **vollständige Dokumentation** vorlag und die über den vorgegebenen Zeitraum **keine relevanten Gewichtsschwankungen** nachzuweisen hatten. Die Dokumentation galt als vollständig, wenn weniger als fünf Wochen der Dokumentation fehlten, beziehungsweise wenn über 90 % der relevanten Dokumentation vorlagen. Als stabiles Gewicht wurde festgelegt, wenn Abweichungen maximal 10 % vom Ausgangswert betrugten. Dieses Kriterium wurde eingesetzt, um gewichtsunabhängige Änderungen in der Faktordosierung detektieren zu können. Damit konnten 44 Patienten mit HA und sechs Patienten mit HB eingeschlossen werden.

6.3 Statistische Auswertungen

Sämtliche statistische Auswertungen wurden mit den Programmen IBM SPSS Statistics Version 28 (IBM, Armonk, NY, USA) oder Microsoft Excel 2021 (Microsoft, Redmond, WA, USA) durchgeführt.

Zunächst wurden von qualitativen Merkmalen mit Hilfe deskriptiver Statistik absolute und relative Häufigkeiten nach Jahren bestimmt und tabellarisch oder graphisch in Form von Kreisdiagrammen dargestellt.

Für die quantitativen Merkmale wurde ebenfalls die deskriptive Statistik angewendet, absolute und relative Häufigkeiten bestimmt, Lage- und Streuungsmaße errechnet und tabellarisch oder graphisch in Säulendiagrammen oder Box Plots dargestellt.

Vor dem Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen wurde zunächst eine Testung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk durchgeführt. Bei normalverteilten Merkmalsausprägungen wurde zum Vergleich der t-Test angewendet, bei nicht normalverteilten Merkmalsausprägungen wurden nicht-parametrische Testungen durchgeführt.

Für unverbundene Gruppen wurde der U-Test nach Mann und Whitney beziehungsweise der t-Test angewendet.

Waren die Gruppen verbunden und das Merkmal mindestens ordinal skaliert, wurde der Wilcoxon-Test benutzt, bei nominal skaliertem Merkmal der Cochran-Test.

Zur Bestimmung einer Korrelation wurde bei nicht-normalverteilten Merkmalen die Methode nach Spearman verwendet.

Als Signifikanz-Niveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ festgesetzt, bei gerichteten Hypothesen galt das Signifikanz-Niveau von $p < 0,025$ und wurde entsprechend deklariert.

7 Ergebnisse

7.1 Beschreibung der Population

Für den Zeitraum von Januar 2014 bis Mai 2021 wurden insgesamt 191 Patienten mit einer angeborenen Hämophilie oder einem angeborenen vWS beobachtet.

Davon litten 162 Patienten an einer Hämophilie, fünf weitere Patienten hatten sowohl eine HA als auch ein vWS Typ 1. Wegen des vorherrschenden klinischen Bildes der Hämophilie wurden diese Patienten im Rahmen dieser Untersuchung den Patienten mit Hämophilie hinzugerechnet, die somit 167 Patienten zählten.

Davon waren 145 von einer HA betroffen mit folgender Verteilung auf die Schweregrade: acht Patienten mit milder Hämophilie, definiert als eine Restaktivität des Faktors von $> 5 \%$, zehn Patienten mit einer moderaten beziehungsweise mittelschweren Hämophilie, definiert als eine Restaktivität des Faktors von $\geq 1 \%$ bis $\leq 5 \%$ und 127 Patienten mit einer schweren Hämophilie, definiert als eine Restaktivität des Faktors von $< 1 \%$ (Blanchette et al., 2014).

Von 22 HB-Betroffenen entfiel ein Patient auf die milde Form, zwei Patienten hatten eine moderate Form und 19 eine schwere.

Von einem vWS waren 24 Patienten betroffen. Jeweils sieben Patienten konnten den Typen 1 und 2A zugeordnet werden, vier Patienten dem Typ 3, jeweils zwei Patienten den Typen 2B und 2N und ein Patient dem Typ 2M. Bei einem Patienten ist das vWS nicht näher bezeichnet worden.

Abgesehen von den fünf oben genannten Patienten, die sowohl an einer HA als auch an einem vWS litten, lag bei einer weiteren Person eine zusätzliche Blutungsneigung vor; ein Patient mit einer milden HA hatte zusätzlich auch eine Hypofibrinogenämie.

7.1.1 Schweregrade nach Jahren, Hemmkörper

Die Zahl der Hämophilie-Patienten nach obengenannten Kriterien am Zentrum stieg von 120 im Jahr 2014 auf 149 im Jahr 2021. Das entspricht einem Zuwachs um 24 %. Der Anteil an Patienten mit einer HA lag bei durchschnittlich 86,8 %, der von Patienten mit HB bei 13,2 %. Sowohl bei HA als auch bei HB nimmt die schwere Form den größten Anteil ein. Tabelle 1 zeigt für beide Arten der Hämophilie die Häufigkeiten nach Schweregraden und nach Jahren. Insgesamt wurden sieben Patienten mit Hemmkörper behandelt, einer aus der Gruppe der moderaten HA und sechs aus der Gruppe der schweren HA.

		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Hämophilie A	leicht	5	6	6	6	5	7	7	7
	moderat	8	8	9	9	9	9	8	8
	schwer	91	93	99	102	112	115	116	115
Hämophilie B	leicht	0	0	1	1	1	1	1	1
	moderat	2	2	2	2	2	2	1	1
	schwer	14	15	16	16	15	16	18	17
Gesamt		120	124	133	136	144	150	151	149

Tabelle 1 Anzahl der Patienten mit einer Hämophilie nach Schweregraden und nach Jahren

Auch die Zahl der vWS-Patienten nach obengenannten Kriterien zeigte im Beobachtungszeitraum einen Zuwachs; von 17 im Jahr 2014 auf 23 im Jahr 2021. Über alle Jahre hinweg waren die größten Anteile den Typen 1 und 2A zuzuordnen. Tabelle 2 stellt die Häufigkeiten der Subtypen nach Jahren dar.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Typ 1	6	6	7	7	7	7	7	7
Typ 2A	5	5	6	6	6	6	7	7
Typ 2B	1	1	1	1	2	2	2	2
Typ 2M	1	1	1	1	1	1	1	1
Typ 2N	1	1	2	2	2	2	2	2
Typ 3	2	2	2	2	2	3	4	4
ohne nähere Bezeichnung	1	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	17	16	19	19	20	21	23	23

Table 2 Anzahl der Patienten mit einem von Willebrand Syndrom nach Subtypen und nach Jahren

7.1.2 Geschlecht, Alter, Gewicht, HJHS und Infektionen

Mit Ausnahme von einer weiblichen Patientin waren alle Patienten mit einer Hämophilie männlich. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 38,2 Jahren (min. 18 Jahre; max. 83 Jahre).

Das Gewicht lag bei durchschnittlich 82,6 kg (min. 52 kg; max. 151 kg), die lean body mass bei 62,4 kg (min. 47,8 kg; max. 89,8 kg). Dafür wurden die Formeln nach Boer zugrunde gelegt: für Männer $(0,407 \times \text{kg}) + (0,267 \times \text{cm}) - 19,2$ und für Frauen $(0,252 \times \text{kg}) + (0,473 \times \text{cm}) - 48,3$ (MateCalculator, 2024).

Von 46 Patienten mit Hämophilie wurde der HJHS im Beobachtungszeitraum erhoben. Durch eine strukturierte Untersuchung der meistbetroffenen Gelenke (Knie, Ellbogen, Sprunggelenke) kann mit Hilfe dieses Scores die Gelenkgesundheit (Struktur und Funktionalität) messbar gemacht werden. Dabei ist der maximal erreichbare Wert 124, der minimale Wert null und entspricht der besten Gelenkgesundheit (St-Louis et al., 2022). Im untersuchten Kollektiv lag er im Median bei 6 (min. 0; max. 70).

Im Rahmen der regelmäßigen ambulanten Vorstellungen erfolgten laboranalytische Untersuchungen der Infektionsserologie, bei Patienten mit prophylaktischer Substitution in der Regel einmal jährlich, bei Patienten mit Behandlung bei Bedarf in der Regel einmal alle zwei Jahre. Im Hämophiliezentrum erfolgt lediglich die laboranalytische Untersuchung; die weitere Behandlung transfusionsassoziierter Infektionen erfolgt durch den Fachbereich der Infektiologie, in der Regel durch Anbindung an die Infektiologie der Medizinischen Klinik IV des LMU Klinikums. Bei 103 Patienten mit einer Hämophilie konnte keine Infektion mit HBV, HCV oder HIV nachgewiesen werden. 59 Patienten hatten eine ausgeheilte Infektion mit HBV und/oder HCV, wobei bei 20 dieser Patienten zusätzlich weiterhin eine chronische Infektion fortbestand (HVB, HCV oder HIV). Während des Beobachtungszeitraums waren insgesamt 25 Patienten mit einer chronischen Infektion am Zentrum angebunden. Bei vier Patienten lag eine chronische HBV-Infektion vor, bei fünf Patienten lag eine chronische HCV-Infektion vor. Es wurden 18 Patienten mit einer HIV-Infektion behandelt, die zuletzt alle eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze aufwiesen. Einer dieser Patienten war sowohl von einer chronischen HBV- und HCV-Infektion als auch von einer HIV-Infektion betroffen.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	38,2	34	18	83
Gewicht [kg]	82,6	81	52	151
lean body mass [kg]	62,4	61,5	47,8	89,8
HJHS	14,8	6	0	70

	Anzahl Patienten	Prozent
keine Infektion	103	62%
ausgeheilte Infektionen: HBV und/oder HCV	59	35%
davon zus. fortbestehende chronische Infektion: HBV oder HCV oder HIV	20	12%
chronische Infektionen: HBV, HCV, HIV	25	15%
davon HBV	4	2%
davon HCV	5	3%
davon HIV	18	11%

Tabelle 3 Übersicht demographischer Daten für Hämophilie A und B; n = 167

Unter den vWS-Patienten waren 13 Männer und elf Frauen. Der Altersdurchschnitt lag bei 52,3 Jahren (min. 18 Jahre; max. 80 Jahre). Angaben zum Gewicht wurden nur von sieben Patienten erhoben, so dass keine repräsentative Aussage dazu möglich ist. Die infektionsserologischen Untersuchungen zeigten bei 15 Patienten mit vWS keine Infektion mit HBV, HCV oder HIV. Bei sieben Patienten konnte eine ausgeheilte HBV- oder HCV-Infektion nachgewiesen werden, einer dieser Patienten litt gleichzeitig an einer chronischen HCV-Infektion. Ein weiterer Patient hatte ebenfalls eine chronische HCV-Infektion. Für einen Patienten lagen keine infektionsserologischen Ergebnisse vor.

7.1.3 Art der Faktorsubstitution

Die Abbildungen 1, 2 und 4 zeigen die Art der Faktorsubstitution im Beobachtungszeitraum. Dafür wurden HA, HB und das vWS getrennt betrachtet. In allen drei Gruppen ist eine Abnahme der Substitution bei Bedarf zu Gunsten der prophylaktischen Substitution, beziehungsweise bei der HA auch zu Gunsten einer non-factor-replacement Therapie zu verzeichnen.

Im Jahr 2015 lag der Anteil der Substitution bei Bedarf bei der HA bei 24 % und sank bis zum Jahr 2021 auf 12 %. Im Gegenzug stieg der Anteil der prophylaktischen Substitution von 76 % im Jahr 2015 auf ein Maximum von 81 % im Jahr 2018. Im Jahr 2021 lag der Anteil der prophylaktischen Substitution bei 75 %, 13 % erhielten eine non-factor-replacement Therapie mit Emicizumab.

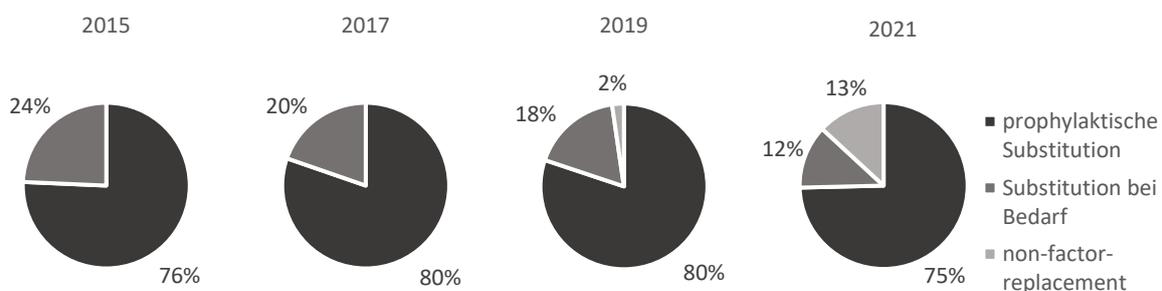


Abbildung 1 Entwicklung in der Art der Faktorsubstitution bei Patienten mit HA in den Jahren 2015 bis 2021; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1

Bei der HB lag der Anteil der Substitution bei Bedarf im Jahr 2015 bei 12 % und fiel auf 5 % im Jahr 2021. Eine prophylaktische Substitution betrieben im Jahr 2015 88 % der Patienten, im Jahr 2021 95 % der Patienten.

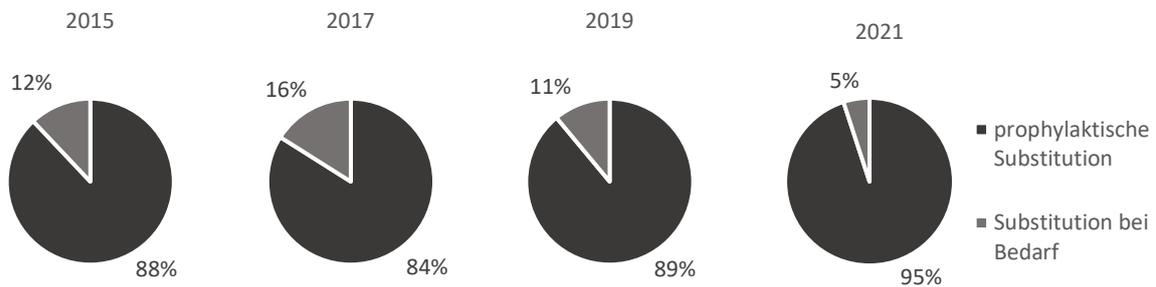


Abbildung 2 Entwicklung in der Art der Faktorsubstitution bei Patienten mit HB in den Jahren 2015 bis 2021; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1

In der Abbildung 3 wurden für die HA und HB nur die Patienten betrachtet, die eine prophylaktische Substitution durchgeführt haben. Dabei wurden die prozentualen Anteile für die schwere Form der Hämophilie getrennt dargestellt von den prozentualen Anteilen für die milde und moderate Form zusammen. Sowohl für die HA als auch für die HB zeigt sich eine Zunahme der prophylaktischen Substitution in der Gruppe der milden und moderaten Form von 14 % im Jahr 2014 auf 47 % im Jahr 2020 für die HA und von 50 % im Jahr 2014 auf 100 % im Jahr 2020 für die HB. Im Gegensatz dazu ist die Zunahme in der Gruppe der schweren HA geringer ausgeprägt mit einem Anstieg von 81,3 % auf 83,6 %. Nicht berücksichtigt ist hier die non-factor-replacement Therapie mit Emicizumab, die im gegebenen Zeitraum ausschließlich Patienten mit einer schweren HA erhielten. In der Gruppe der schweren HB hat lediglich ein Patient über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg eine Therapie bei Bedarf durchgeführt.

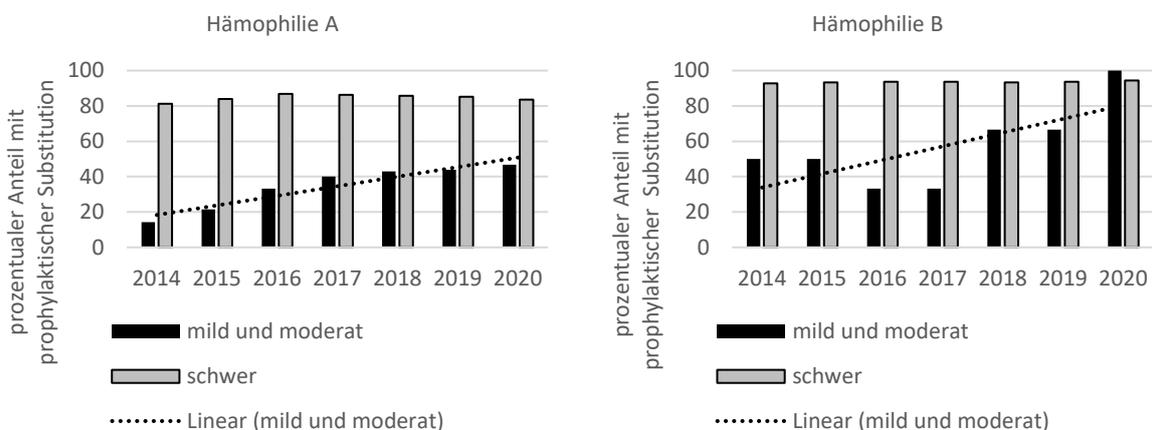


Abbildung 3 Prozentualer Anteil der Patienten, die eine prophylaktische Substitution durchführen nach Schweregraden der Hämophilie, getrennt für HA und HB; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1

Bei den vWS-Patienten wurde vom größten Teil eine Substitution bei Bedarf durchgeführt. Dennoch kam es zu einer Zunahme der prophylaktischen Substitution von 12 % im Jahr 2015 auf 22 % im Jahr 2021.

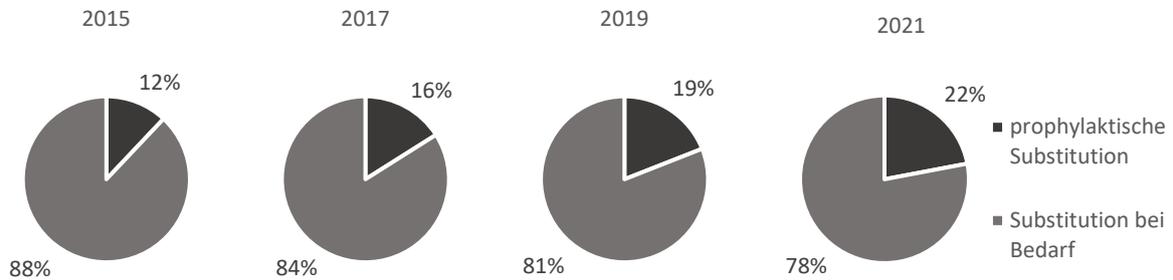


Abbildung 4 Entwicklung in der Art der Faktorsubstitution bei Patienten mit vWS in den Jahren 2015 bis 2021; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 2

7.2 Zentrumsweiter Faktorverbrauch

Der zentrumsweite **Gesamtverbrauch** an Faktorkonzentraten lag im Jahr 2014 bei 25.608.600 IE und stieg bis 2020 auf 40.810.300 IE. Hierfür wurden die Faktoreinheiten gezählt, die im jeweiligen Jahr rezeptiert wurden. Daraus ergibt sich ein Anstieg im durchschnittlichen Faktorverbrauch pro Patienten um 25 % von 186.924 IE ($\sigma = 155308$) im Jahr 2014 auf 234.542 IE ($\sigma = 192970$) im Jahr 2020.

Errechnet man den durchschnittlichen Verbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht (KG) für die Gruppe mit **prophylaktischer Substitution** und die mit einer **Therapie bei Bedarf**, so ergeben sich folgende Unterschiede, die in Abbildung 5 dargestellt sind: Im Jahr 2014 hatten Patienten mit einer prophylaktischen Substitution einen durchschnittlichen Faktorverbrauch von 3099 IE/kg KG ($\sigma = 2033$); der Verbrauch bei Patienten mit einer Therapie bei Bedarf lag bei 1259 IE/kg KG ($\sigma = 1080$). Analog zum Gesamtverbrauch stieg auch der durchschnittliche Verbrauch pro Patienten bei prophylaktischer Substitution auf 3970 IE/kg KG ($\sigma = 2123$) im Jahr 2020. Das entspricht einem Zuwachs um 28 %. Im Gegensatz dazu kam es zu einer Abnahme des Verbrauchs bei einer Therapie bei Bedarf um 33 % auf 845 IE/kg KG ($\sigma = 856$) im Jahr 2020.

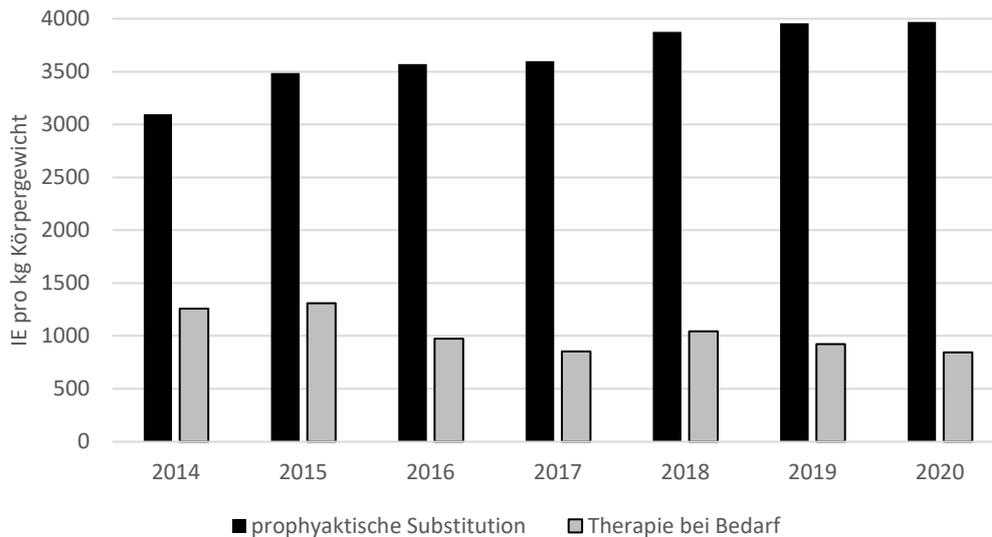


Abbildung 5 Rezeptierter Faktorverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht: prophylaktische Substitution vs. Therapie bei Bedarf; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 15 im Anhang

Betrachtet man den durchschnittlichen Verbrauch für die HA und HB getrennt (Abbildung 6), so fällt der größere Anteil der HA zu. Hier lag der Verbrauch im Jahr 2014 bei 2801 IE/kg KG ($\sigma = 2057$) pro Patienten mit einem Anstieg auf 3508 IE/kg KG ($\sigma = 2427$) im Jahr 2020. Bei der HB wurden im Jahr 2014 durchschnittlich 1659 IE/kg KG ($\sigma = 1146$) rezeptiert, im Jahr 2020 waren es 2311 IE ($\sigma = 1254$).

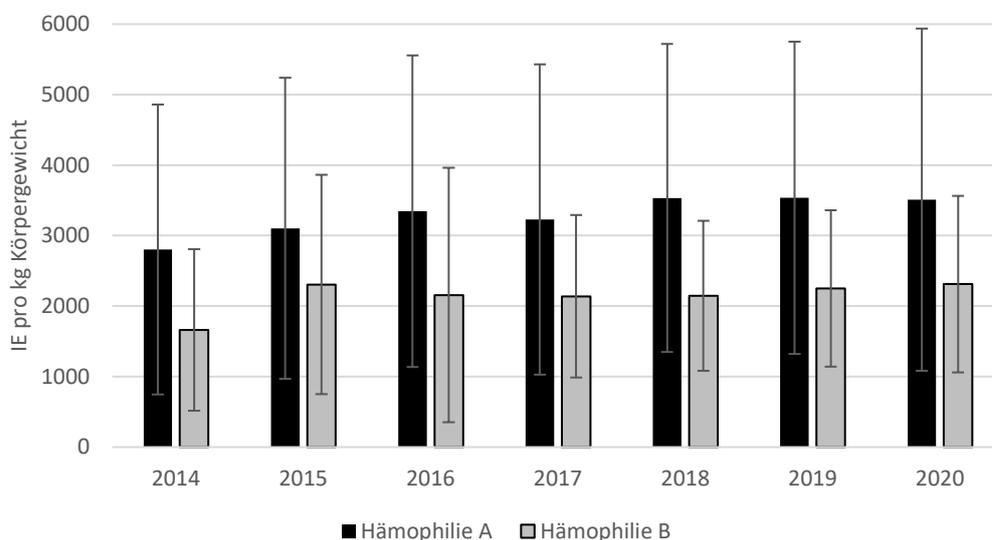


Abbildung 6 Rezeptierter Faktorverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht, mit Standardabweichung: Hämophilie A vs. Hämophilie B; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 1

Bei der Untergliederung nach der **Art der Faktorkonzentrate** ergibt sich folgendes für die FVIII-Konzentrate: Bei den p-SHL-CFCs unduliert der durchschnittliche Verbrauch pro Patienten von minimal 2719 IE/kg KG pro Jahr ($\sigma = 1886$; 2014) bis maximal 3086 IE/kg KG pro Jahr ($\sigma = 2640$; 2016). Der

Verbrauch an r-SHL-CFC zeigte eine kontinuierliche Zunahme von 2760 IE/kg KG ($\sigma = 1851$) im Jahr 2014 auf 3723 IE/kg KG ($\sigma = 2491$) im Jahr 2020. Nach Einführung der EHL-CFCs im Jahr 2017 wurden noch im gleichen Jahr durchschnittlich 4654 IE/kg KG ($\sigma = 108$) rezeptiert. Im Verlauf kam es zunächst zu einer Abnahme des durchschnittlichen Verbrauchs auf 3873 IE/kg KG ($\sigma = 1636$) im Jahr 2019; im Jahr 2020 wieder zu einem leichten Anstieg auf 4082 IE/kg KG ($\sigma = 1996$).

Der Verbrauch von FIX-Konzentraten war deutlich niedriger. Auch hier undulierte der Verbrauch von p-SHL-CFC vom minimal 1240 IE/kg KG pro Jahr ($\sigma = 634$; 2019) bis maximal 1934 IE/kg KG pro Jahr ($\sigma = 1512$; 2020). Die r-SHL-CFCs hatten 2015 den höchsten Verbrauch mit 3203 IE/kg KG ($\sigma = 1780$) und zeigten dann eine Abnahme auf 2176 IE/kg KG im Jahr 2019. Anschließend wurden sie nicht mehr rezeptiert. Für die EHL-CFCs war der Verbrauch im Jahr 2017 am höchsten mit 2728/kg KG IE ($\sigma = 1102$) und wies im Folgenden eine kontinuierliche Abnahme bis auf 2378 IE/kg KG ($\sigma = 1190$) im Jahr 2020. Diese Entwicklungen sind in Abbildung 7 dargestellt.

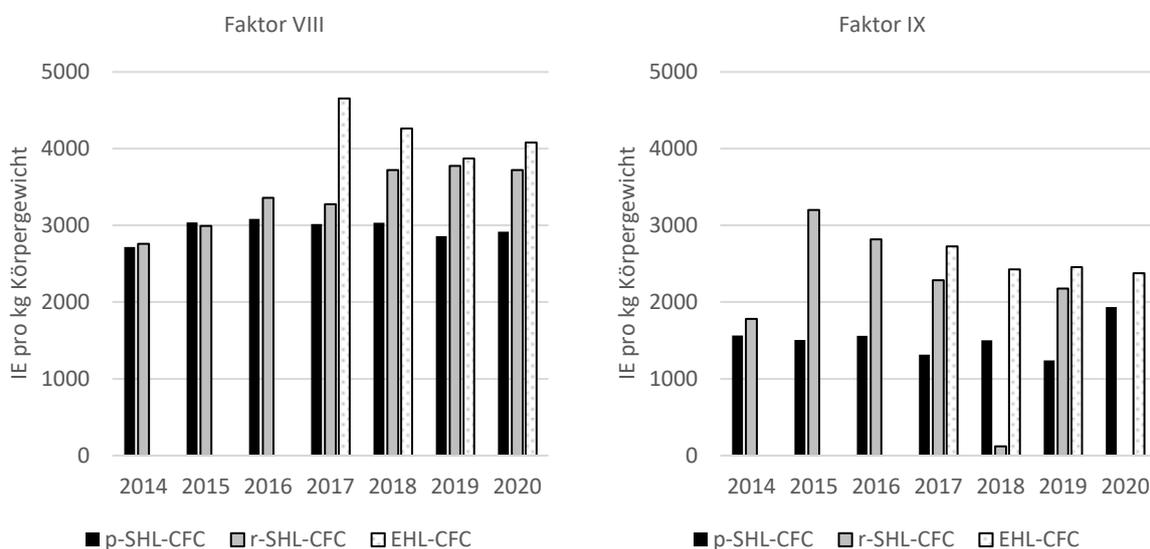


Abbildung 7 Rezeptierter Faktorverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht: plasmatische SHL-CFC vs. rekombinante SHL-CFC vs. EHL-CFC; getrennte Darstellung für FVIII- und FIX-Konzentrate; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 16 im Anhang

Gesondert untersucht wurde der Verbrauch von bypassing agents bei Patienten mit Hämophilie und einem Hemmkörper (Patientenzahlen entsprechend Tabelle 5), wobei zur prophylaktischen Substitution nur FEIBA verwendet wurde. Der durchschnittliche Faktorverbrauch pro Patienten lag zwischen minimal 3378 IE/kg KG ($\sigma = 4046$; 2018) und maximal 7623 IE/kg KG ($\sigma = 1623$; 2020) und unterlag deutlichen Schwankungen. Im Beobachtungszeitraum wurde für einen Patienten auch rFVIIa rezeptiert, allerdings nur vorübergehend bei Blutungskomplikationen im Rahmen eines neu aufgetretenen Hemmkörpers. Daher gibt es zu rFVIIa keine weiteren Angaben.

Für **Emicizumab** lag der zentrumsweite Gesamtverbrauch für das Jahr 2019 bei 20.205 mg und stieg im Jahr 2020 auf nahezu das Vierfache: 77.850 mg. Dabei wurden die vom Zentrum an Patienten ausgegebenen Rezepte gewertet, nicht jedoch die Präparate, die im Rahmen von Studien an Patienten abgegeben wurden (zwei Patienten mit moderater HA waren in die HAVEN-VI-Studie eingeschlossen, drei Patienten mit schwerer HA und Hemmkörper waren in die STASEY-Studie eingeschlossen). Durch

die erst kurze Zeit zurückliegende Einführung von Emicizumab hatten circa die Hälfte der Patienten bis Ende 2020 noch kein vollständiges Behandlungsjahr mit Emicizumab nachzuweisen, so dass davon abgesehen wurde, direkt den durchschnittlichen Jahresverbrauch pro Patienten zu ermitteln. Es wurde die Anzahl an Monaten gezählt, in welchen Emicizumab verordnet wurde, um so einen durchschnittlichen Monatsverbrauch ermitteln zu können. Für das Jahr 2019 lag der Monatsverbrauch pro Patienten bei durchschnittlich 674 mg (9 mg/kg KG); für das Jahr 2020 lag er bei 568 mg (7 mg/kg KG).

	2019 (n = 8)	2020 (n = 15)
Zentrumsweiter Jahresverbrauch [mg]	20.205	77.850
Monatsverbrauch pro Patienten [mg]	674	568
Monatsverbrauch pro Patienten und kg Körpergewicht [mg]	9	7

Tabelle 4 Verbrauch an Emicizumab; zentrumsweiter Gesamtverbrauch in den Jahren 2019 und 2020 sowie durchschnittlicher Monatsverbrauch pro Patienten ohne Berücksichtigung der höheren Dosierung zum Therapiebeginn

Die **Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate** über den Beobachtungszeitraum ist in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt.

Für den FVIII zeigte sich im Jahr 2014 eine nahezu gleiche Verteilung auf p-SHL-CFCs und r-SHL-CFCs. Im Jahr 2016 kam es bereits zu einer Zunahme der r-SHL-CFCs auf 63 %. Nach der Einführung der EHL-CFCs nahmen diese 2018 erst 14 % ein und waren 2020 bereits die größte Gruppe mit 39 %. Ein Anteil von 4 % benutzte Emicizumab.

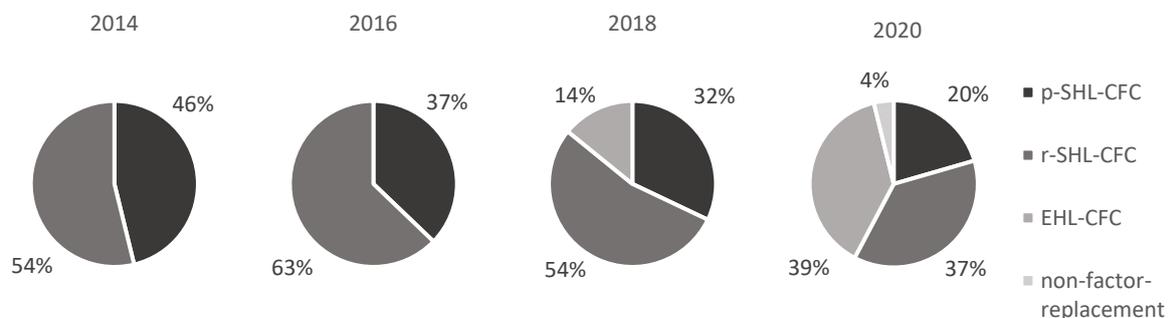


Abbildung 8 Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate bzw. der non-factor-replacement Therapie für FVIII in den Jahren 2014 bis 2020; n = 78

Beim FIX wurden sowohl 2014 als auch 2016 61 % mit einem p-SHL-CFC und 39 % mit einem r-SHL-CFC substituiert. Auch hier führte die Einführung der EHL-CFCs zur Umkehr der Verhältnisse. Im Jahr 2018 nutzten 69 % EHL-CFCs, im Jahr 2020 waren es 77 %.

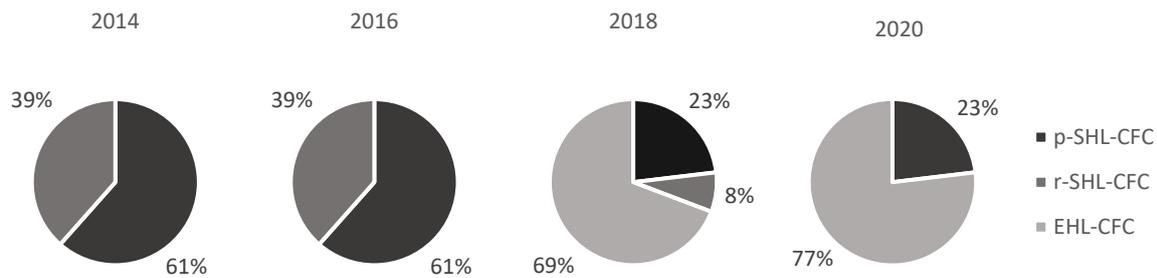


Abbildung 9 Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate für FIX in den Jahren 2014 bis 2020; n = 13

Betrachtet man die Verwendung von bypassing agents oder einer non-factor-replacement Therapie bei Patienten mit einem Hemmkörper gesondert, so waren von 2014 bis 2017 drei Patienten in unserem Zentrum in Betreuung, die eine prophylaktische Substitution mit FEIBA durchgeführt haben. 2018 kamen zwei weitere Patienten hinzu: einer substituierte ebenfalls mit FEIBA, der andere wurde mit Emicizumab versorgt. Zwei der erstgenannten Patienten wechselten im gleichen Jahr von FEIBA auf Emicizumab. Ein Patient erhielt nach einer akuten Blutungskomplikation 2020, die mit rFVIIa behandelt wurde, ebenfalls Emicizumab.

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Anzahl Patienten mit FEIBA	3	3	3	3	4	2	2	2
Anzahl Patienten mit Emicizumab					1	3	3	4
Anzahl Patienten gesamt	3	3	3	3	5	5	5	6

Tabelle 5 Anzahl der Patienten mit Hemmkörper nach Präparat jeweils zum Beginn des Jahres

7.3 Blutungsraten

Zunächst wurden die **jährlichen Blutungsraten** bei schwerer HA und HB ausgewertet. Für die HA zeigte sich eine sinkende ABR mit 5,3 ($\sigma = 15,1$; Min. 0; Max. 95) im Jahr 2016, 3,7 ($\sigma = 8,2$; Min. 0; Max. 41) im Jahr 2018 und 2,6 ($\sigma = 4,6$; Min. 0; Max. 26) im Jahr 2020. Auch für die HB konnte eine Abnahme der ABR gezeigt werden bei niedrigerem Ausgangsniveau. 2016 lag die ABR bei 2 ($\sigma = 2,5$; Min. 0 Max. 7), im Jahr 2018 bei 1,5 ($\sigma = 1,4$; Min. 0; Max. 3) und im Jahr 2020 war die ABR bei 0,8 ($\sigma = 2$; Min. 0; Max. 5). Diese Tendenz zur Abnahme der ABR ist sowohl für die HA als auch für die HB nicht statistisch signifikant (Wilcoxon-Test: $p = 0,264$ für HA; $p = 0,038$ für HB; bei gerichteter Hypothese Signifikanzniveau $p < 0,025$; s. Tabelle 6).

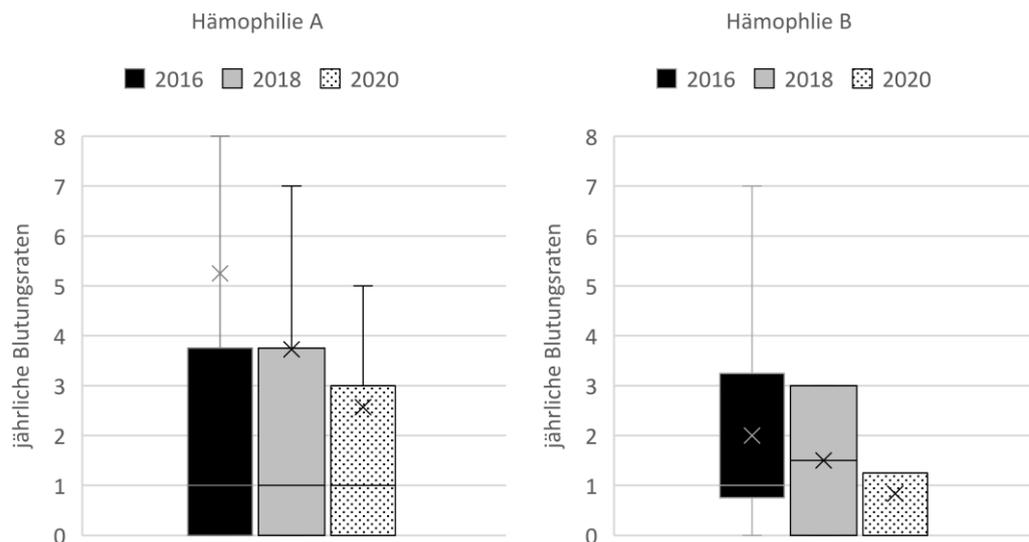


Abbildung 10 Darstellung der jährliche Blutungsraten mit Median [-], Mittelwert [x] und Interquartilsabständen [T], ohne Ausreißer; getrennt für HA und HB; für HA n = 44, für HB n = 6

Wilcoxon-Test	Hämophilie A	Hämophilie B
Z	-1,117	-2,070
p-Wert	0,264	0,038

Tabelle 6 Abnahme der jährlichen Blutungsraten zwischen 2016 und 2020 ist weder für HA noch für HB statistisch signifikant; bei gerichteter Hypothese Signifikanzniveau von $p < 0,025$; keine Normalverteilung der Blutungsraten nach Kolmogorov-Smirnov und nach Shapiro-Wilk; Patientenzahlen entsprechend Abbildung 9

Vergleicht man die Blutungsraten der HA mit den Blutungsraten der HB in den jeweiligen Jahren mittels Mann-Whitney-U-Tests, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (2016: $p = 0,975$; 2018: $p = 0,975$; 2020: $p = 0,113$) zwischen beiden Gruppen.

Mann-Whitney-Test	2016	2018	2020
U	131,000	131,000	81,500
Z	-0,031	-0,031	-1,585
p-Wert	0,975	0,975	0,113

Tabelle 7 Vergleich der ABR zwischen HA und HB für die Jahre 2016, 2018 und 2020 ohne statistisch signifikanten Unterschied; keine Normalverteilung der Blutungsraten nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk; Patientenzahlen entsprechend Abbildung 9

Abbildung 11 setzt die Entwicklung in der Anwendung der **verschiedenen Faktorkonzentrate und der non-factor-replacement Therapie** in Beziehung zur absoluten Anzahl spontaner Blutungen aller hier beobachteten Patienten (entsprechend Tabelle 8) in den Jahren 2016 und 2020. Dabei zeigt sich sowohl für die HA wie auch für die HB lediglich eine minimale Schwankung der Blutungsanzahl bei den Patienten, die weiterhin mit einem SHL-CFC substituierten. Ein Wechsel von einem SHL-CFC auf ein EHL-CFC war bei HA verbunden mit einer Reduktion um mehr als die Hälfte, bei den beobachteten HB-Patienten kam es 2020 unter einem EHL-CFC zu keiner spontanen Blutung. Der Wechsel von einem SHL-

CFC auf Emicizumab ergab eine Abnahme der absoluten Anzahl an Blutungen von 98 auf 18. Das entspricht einer Reduktion um 81 %. Wertet man diese Vergleiche mittels Wilcoxon-Tests aus, so zeigen sich diese Änderungen für alle Gruppen als nicht statistisch signifikant (HA: SHL-CFC vs. SHL-CFC $p = 0,488$; SHL-CFC vs. EHL-CFC $p = 0,377$; SHL-CFC vs. Emicizumab $p = 1$; HB: SHL-CFC vs. EHL-CFC $p = 0,059$). Bei der HB gab es nur einen Patienten, der in beiden Jahren mit einem SHL-CFC substituierte, daher wurde hierfür kein Wilcoxon-Test durchgeführt.

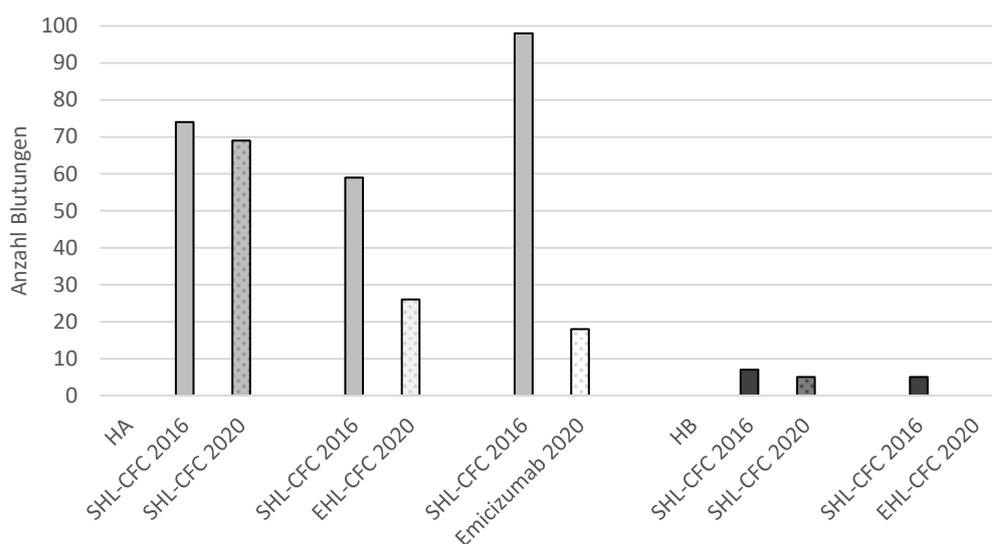


Abbildung 11 Anzahl aller Blutungen absolut und kumuliert für HA und HB getrennt in den Jahren 2016 und 2020 in Abhängigkeit vom verwendeten Faktorkonzentrat bzw. Emicizumab: Verwendung von SHL-CFC in beiden Jahren oder Wechsel von SHL-CFC auf EHL-CFC bzw. auf Emicizumab; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 8

Wilcoxon-Test	Hämophilie A			Hämophilie B	
	SHL-CFC - SHL-CFC	SHL-CFC - EHL-CFC	SHL-CFC - Emicizumab	SHL-CFC - SHL-CFC	SHL-CFC - EHL-CFC
Anzahl Patienten	20	21	3	1	5
Z	-0,694	-0,884	< 0,001	-	-1,89
p-Wert	0,488	0,377	1	-	0,059

Tabelle 8 Vergleich der Anzahl absoluter Blutungen in den Jahren 2016 und 2020 in Abhängigkeit vom substituierten Faktorkonzentrat (obere Zeile für 2016 und untere Zeile für 2020) ohne statistisch signifikante Unterschiede; keine Normalverteilung der Blutungen nach Kolmogorov-Smirnov und Shapiro-Wilk

In der Darstellung der individuellen spontanen Blutungsraten in den Jahren 2016 und 2020 (Abbildung 12) zeigte sich, dass unter der Substitution mit einem EHL-CFC die ABR bei allen Patienten unter vier lag. Besonders Patienten mit außergewöhnlich hoher Blutungsrate unter einem SHL-CFC profitierten von einer Umstellung auf ein EHL-CFC (Reduktion von 28 auf zwei bzw. von elf auf drei Blutungen). Bei einem Patienten führte der Wechsel von einem SHL-CFC auf Emicizumab zu einer Reduktion der Blutungsrate von 95 auf elf. Bei zwei Patienten kam es zu einem geringen Anstieg der dokumentierten Blutungsrate unter Emicizumab im Vergleich zur Substitution mit einem SHL-CFC.

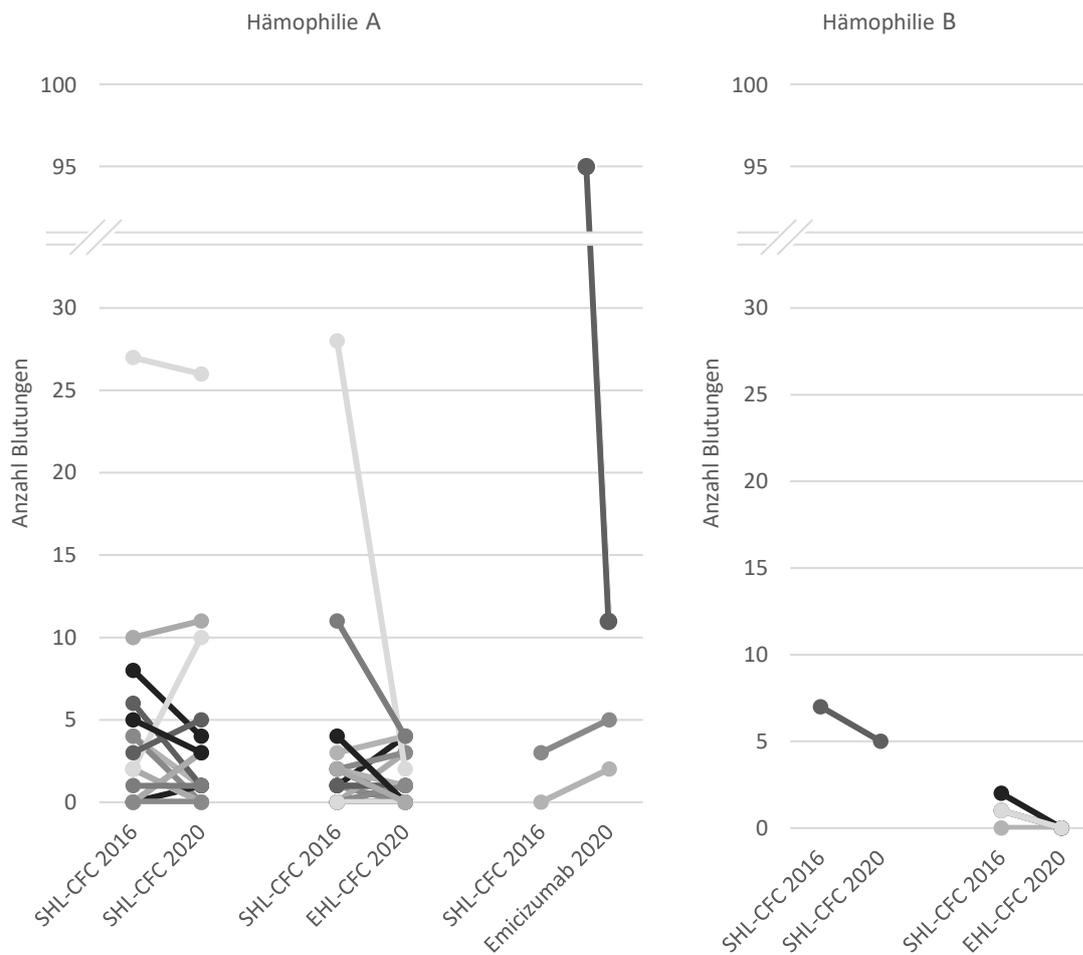


Abbildung 12 Absolute Anzahl Blutungen, für jeden Patienten individuelle Darstellung; Vergleich in den Jahren 2016 und 2020 bei fortgeführter Anwendung eines SHL-CFCs bzw. nach Umstellung der Medikation auf ein EHL-CFC oder eine non-factor-replacement Therapie; Patientenzahlen entsprechend Tabelle 8

Vergleicht man die jährlichen Blutungsraten unter Substitution mit einem SHL-CFC mit denen unter einem EHL-CFC exemplarisch für die Jahre 2018 und 2020 jeweils für HA und HB, so liegt die ABR bei einer Substitution mit einem EHL-CFC jeweils unter der ABR bei einer Substitution mit einem SHL-CFC. Die einzige Ausnahme bildet das Jahr 2018 für die HA. Hier ist die ABR bei einer der Substitution mit einem EHL-CFC höher. Für keinen der Vergleiche ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied (HA 2018: Mann-Whitney $p = 0,394$; HA 2020: Mann-Whitney $p = 0,436$; HB 2018: t-Test $p = 0,276$; HB 2020: Mann-Whitney $p = 0,333$).

	2018	2020
Hämophilie A		
SHL-CFC	2,7 (n = 37)	3,4 (n = 20)
EHL-CFC	9 (n = 7)	1,2 (n = 21)
Hämophilie B		
SHL-CFC	3 (n = 1)	5 (n = 1)
EHL-CFC	1,2 (n = 5)	0 (n = 5)

Tabelle 9 ABR unter SHL-CFC vs. EHL-CFC in den Jahren 2018 und 2020, unverbunden, für HA und HB getrennt

	2018	2020
Hämophilie A	Mann-Whitney (n = 44)	Mann-Whitney (n = 41)
U	102,500	181,500
Z	-0,897	-0,778
p-Wert	0,394	0,436
Hämophilie B	t-Test (n = 6)	Mann-Whitney (n = 6)
U		< 0,001
Z		-2,236
p-Wert	0,276	0,333

Tabelle 10 Vergleich der Blutungsraten unter Substitution mit SHL-CFC vs. EHL-CFC exemplarisch für die Jahre 2018 und 2020 nach HA und HB getrennt; Normalverteilung der Blutungsraten bei HB im Jahr 2018, für die anderen Gruppen keine Normalverteilung nach Kolmogorov-Smirnov und nach Shapiro-Wilk

Der mögliche Einfluss einer **transfusionsassoziierten Infektion** (HBV, HCV, HIV) auf die Blutungsrate wurde in Abbildung 13 dargestellt. Es wurden drei Gruppen gebildet, entsprechend keiner Infektion, einer ausgeheilten Infektion und einer chronischen Infektion. Im letzten vollständigen Jahr der Datenerfassung 2020 zeigte die Gruppe mit einer ausgeheilten Infektion die höchste durchschnittliche Blutungsrate (ABR = 4,6). Patienten mit einer chronischen Infektion hatten eine minimal erhöhte Blutungsrate (ABR = 1,6) im Vergleich zu Patienten ohne Infektion (ABR = 1,3). Nach Spearman besteht keine statistisch signifikante Korrelation ($p = 0,334$).

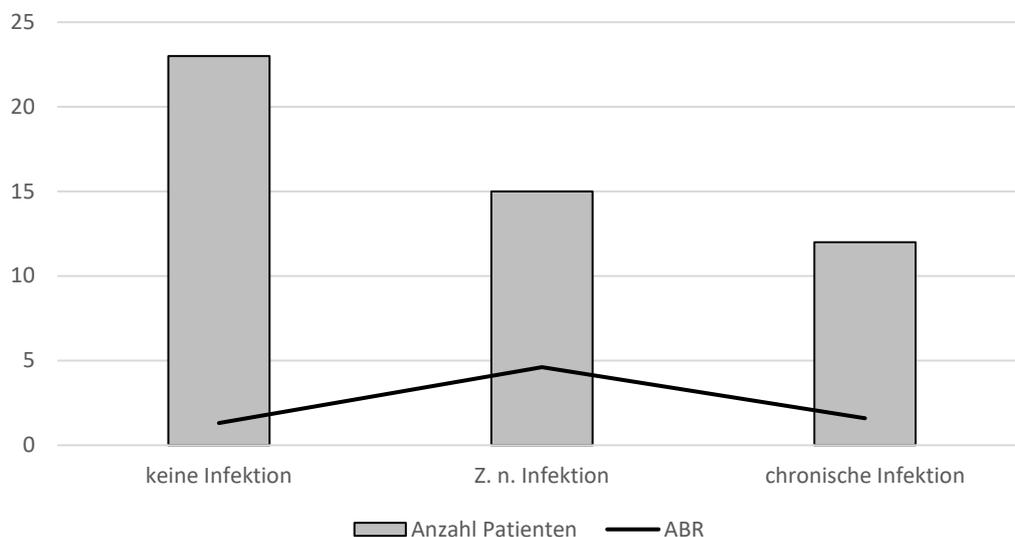


Abbildung 13 Infektionsstatus und ABR im Jahr 2020; n = 50

Stellt man den erhobenen **HJHS** und die Blutungen im Jahr 2020 in einem Punktdiagramm dar, so lässt sich ein positiver Zusammenhang ablesen: je höher der HJHS, desto höher die Blutungsrate. Diese Korrelation ist nach Spearman jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,262$).

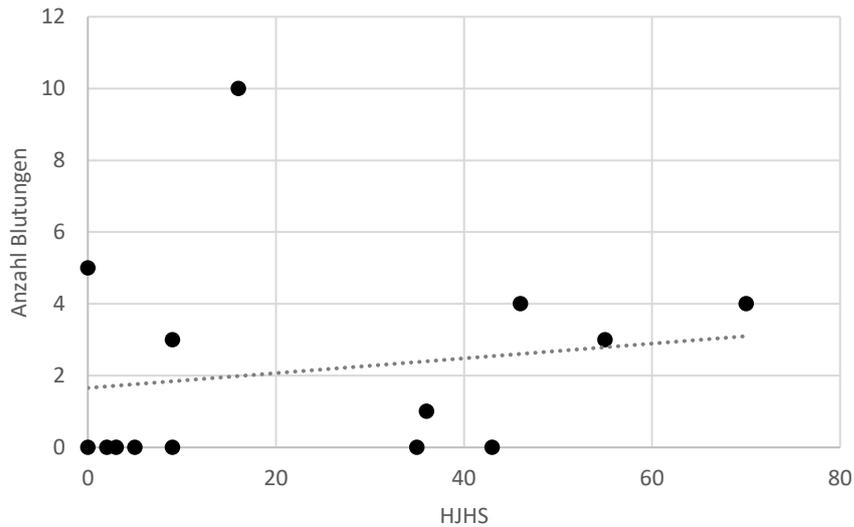


Abbildung 14 Anzahl der Blutungen und HJHS im Jahr 2020 mit Trendlinie, $n = 46$

7.4 Dokumentation

Der Anteil der vollständigen Dokumentationen der Faktorsubstitution im Rahmen der Heimselbstbehandlung durch die Patienten stieg kontinuierlich im Untersuchungszeitraum von 43 % im Jahr 2014 auf 85 % im Jahr 2020. Im Gegenzug sank die Rate an fehlenden Dokumentationen von 54 % im Jahr 2014 auf 11 % im Jahr 2020. Der restliche Anteil entfiel jeweils auf die unvollständigen Dokumentationen. Eine Ausnahme von dieser kontinuierlichen Bewegung stellt das Jahr 2019 dar, in welchem die Anzahl der unvollständigen Dokumentationen mit 25 % einen Ausreißer nach oben darstellt, bei sonst konstanten Raten zwischen 2 % und 7 %. Gleichzeitig lag der Anteil an vollständigen Dokumentationen bei nur 68 %.

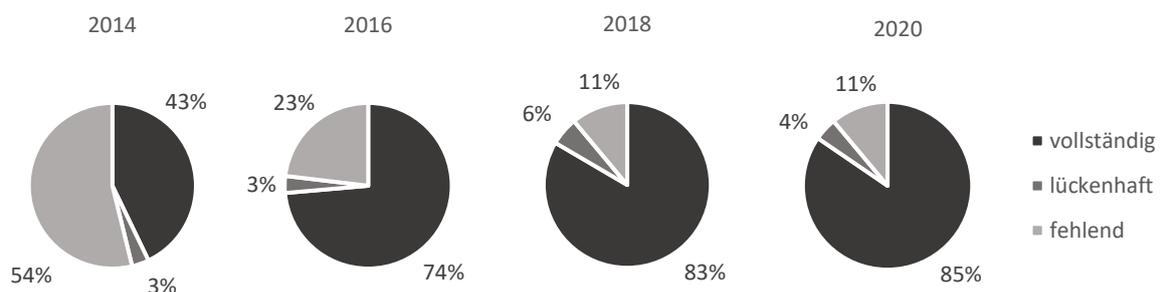


Abbildung 15 Dokumentationsqualität nach Jahren; $n = 91$

Im Jahr 2019 wurde die digitale Dokumentations-App Haemoassist® eingeführt. Noch im gleichen Jahr hatten 51,6 % der Patienten einen Zugang zu dieser App. In den Jahren 2020 und 2021 (bis 17. Mai) führte rund die Hälfte der Patienten (49,5 %) eine vollständige digitale Dokumentation. Weitere circa 10 % hatten zwar einen Zugang, nutzten diesen jedoch nicht, wie Tabelle 11 zeigt.

	2019	2020	2021
App vorhanden; nicht genutzt	9,9	9,9	12,1
unvollständige digitale Dokumentation	5,5	3,3	2,2
vollständige digitale Dokumentation	36,3	49,5	49,5
keine App	48,4	37,4	36,3

Table 11 Darstellung der digitalen Dokumentation in den Jahren 2019 bis 2021; Angaben in Prozent; n = 91

Bildet man zwei Gruppen, nämlich die der vollständigen Dokumentationen und die der fehlenden und unvollständigen und wertet deren Anteile über die Jahre 2014, 2016, 2018 und 2020 mittels Cochran-Test aus, so zeigt sich die Zunahme der vollständigen Dokumentationen als statistisch signifikant ($p < 0,001$). In der post-hoc Testung nach Bonferroni-Korrektur ist die Zunahme nur für die Jahre 2014–2016 ausschlaggebend ($p < 0,001$), für die weiteren Jahre ist die Zunahme statistisch nicht signifikant.

Cochran-Q	66,298
p-Wert	< 0,001

Table 12 Vergleich der Dokumentationsqualität in den Jahren 2014, 2016, 2018, 2020 mittels Cochran-Q-Test mit statistisch signifikanter Zunahme der vollständigen Dokumentationen; n = 91

	p-Wert nach Bonferroni-Korrektur
Dokumentation 2014 vs. 2016	< 0,001
Dokumentation 2016 vs. 2018	0,551
Dokumentation 2018 vs. 2020	1

Table 13 Post-hoc-Testung als Ergänzung zu Tabelle 11; nach Bonferroni-Korrektur statistisch signifikanter Unterschied nur zwischen den Jahren 2014 und 2016 gegeben

Bei einer Gegenüberstellung der durchschnittlich dokumentierten und rezeptierten Faktoreinheiten pro Patienten für die obengenannten Jahre zeigte sich (Abbildung 16), dass die Diskrepanz zwischen rezeptierten und dokumentierten Faktoreinheiten für das Jahr 2014 mit 102.018 IE am größten ist, dann abfällt (2016: 46.490 IE) und im Jahr 2018 mit 25.253 IE am kleinsten ist. Im Jahr 2020 kam es erneut zu einer größeren Differenz von 41.419 IE. Betrachtet man die FVIII-Konzentrate getrennt von den FIX-Konzentraten, so ist der Verlauf für FVIII analog zur Gesamtentwicklung. Beim FIX ist die Differenz im Jahr 2014 mit 103.662 IE ebenfalls am größten. In den darauffolgenden Jahren ist hier allerdings eine deutlich niedrigere Diskrepanz zu erkennen mit einem Minimum im Jahr 2016 (3.508 IE). Prozentual betrachtet lag der Anteil an dokumentierten Faktoreinheiten für das Gesamtkollektiv im Jahr 2014 bei 56 %, im Jahr 2016 bei 82 %, im Jahr 2018 bei 91 % und zuletzt im Jahr 2020 bei 85 %.

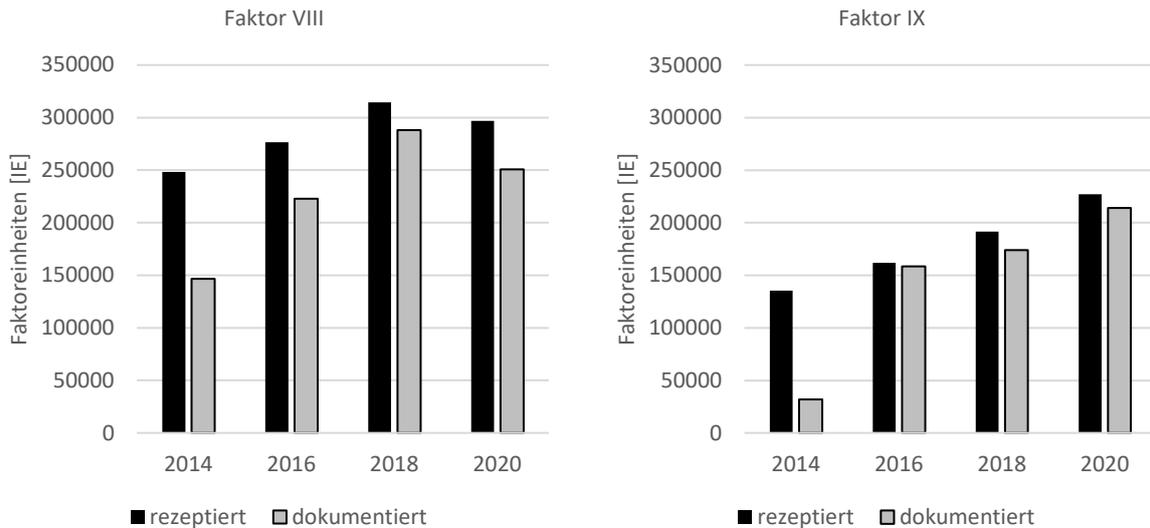


Abbildung 16 Gegenüberstellung der rezeptierten und dokumentierten Faktoreinheiten für jeweils FVIII ($n = 78$) und FIX ($n = 13$) in den Jahren 2014 bis 2020

7.5 Kontrolluntersuchungen

Im Durchschnitt wurden eine bis zwei Kontrolluntersuchungen jährlich verzeichnet mit einer leicht steigenden Tendenz von 1,1 Kontrollen im Jahr 2014 auf 1,7 Kontrollen im Jahr 2020. Der Median lag jeweils bei einer Kontrolle, außer im Jahr 2018 lag der Median bei zwei Kontrolluntersuchungen. Dabei erstreckte sich die Spannweite von minimal null Kontrolluntersuchungen bis zu maximal zehn im Jahr 2019 (Abbildung 17, links). Der Anteil an Patienten, die keine routinemäßige Kontrolle in einem Jahreszeitraum wahrgenommen hatten, zeigte sich tendenziell fallend, von 24,3 % im Jahr 2014 auf 13,2 % im Jahr 2020. Der niedrigste Anteil an fehlenden Kontrolluntersuchungen wurde im Jahr 2018 mit 6,6 % verzeichnet (Abbildung 17, rechts).

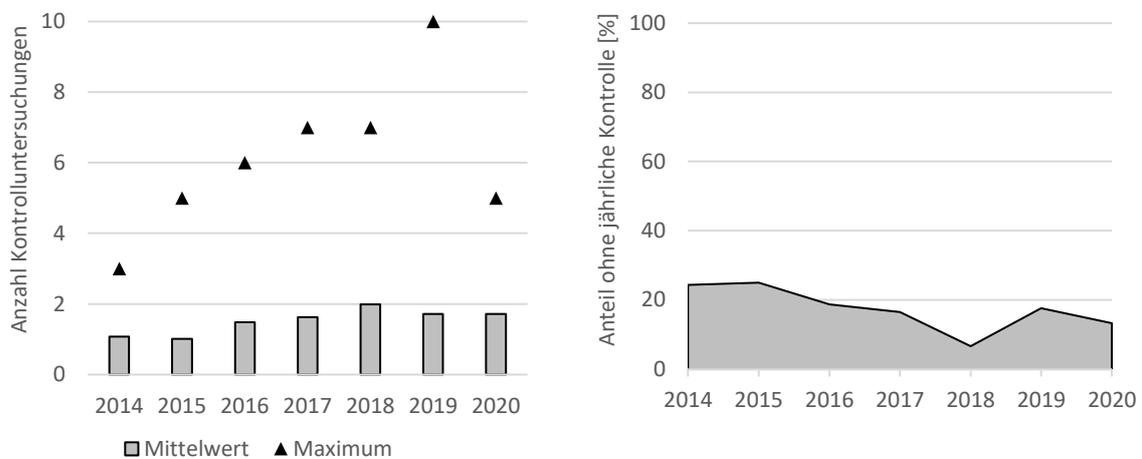


Abbildung 17 links: Anzahl der jährlichen Kontrolluntersuchungen mit Mittelwert und Maximum; rechts: Prozentualer Anteil der Patienten, die keine jährliche Kontrolluntersuchung wahrgenommen haben; $n = 91$

8 Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den zentrumsweiten Gesamtverbrauch an Faktorkonzentraten zu untersuchen, wobei die Art der Faktorsubstitution und die Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate bis hin zur non-factor-replacement Therapie in besonderer Weise beleuchtet wurden. Des Weiteren wurden die Blutungsraten in Abhängigkeit von den verschiedenen Faktorkonzentraten untersucht, ebenso wie der Zusammenhang mit dem Infektionsstatus sowie dem HJHS. Die Art und Qualität der patienteneigenen Dokumentation der Faktorsubstitution ist ermittelt worden, wie auch die Anzahl der jährlichen Kontrolluntersuchungen. Auf diese Weise sollte ein umfassender Einblick in die „real-world“-Behandlung angeborener Blutungsneigungen, insbesondere der Hämophilie, ermöglicht werden.

8.1 Hämophiliezentrum und demographische Aspekte

Um die Wertigkeit der erhobenen Daten und Analysen adäquat einordnen zu können, ist es zunächst erforderlich das Hämophiliezentrum und die demographischen Aspekte in ihrem wissenschaftlichen Kontext zu betrachten.

Das Erwachsenen-Hämophiliezentrum der LMU ist eines der 30 HCCCs Deutschlands. Zusammen mit den 46 HTC's wurden laut Jahresbericht des DHRs vom Jahr 2021 in diesen Zentren 3026 Kinder und Erwachsene mit schwerer HA und HB betreut (PEI, 2021; DHG, o. D.). Somit liegt der Anteil der Patienten in unserem Zentrum bei 4,3 %. Als Kriterium für die Bezeichnung als HCCC ist unter anderem die regelmäßige Betreuung von mindestens 40 Patienten mit schwerer HA oder HB erforderlich. Bei 132 Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B im Jahr 2021 an unserem Zentrum ist dieser Schwellenwert um ein Mehrfaches überschritten. Außer Acht gelassen sind hierbei Patienten mit moderater oder milder Form der Hämophilie sowie weitere angeborene Gerinnungsstörungen.

Die Geschlechtsverteilung bei der Hämophilie, die größtenteils Männer betrifft, ist bedingt durch den x-chromosomal-rezessiven Erbgang. In den Jahren 2012 bis 2020 waren in 135 Hämophiliezentren der USA 0,5 % der Patienten mit schwerer Hämophilie (n = 10.689) weiblich (Miller & Bean, 2021).

Das vWS betrifft aufgrund des autosomalen Erbgangs beide Geschlechter gleichermaßen, was sich trotz kleiner Patientenzahl von Patienten mit einem vWS und Notwendigkeit zur Substitution von Gerinnungsfaktorkonzentrat, auch an unserem Zentrum mit 13 Männern und elf Frauen widerspiegelt. Eine Studie, welche die Prävalenz und Inzidenz des vWS in den Hämophiliezentren der USA von 2012 bis 2019 untersuchte, zählte 24.238 Patienten mit einem vWS, von denen 65 % weiblich waren. Detaillierte Analysen führten den höheren Anteil an Frauen auf die geschlechtsspezifischen Blutungen bei der Menstruation oder peripartal zurück, die häufig behandlungsbedürftig sind und somit die Frauen häufiger in Kontakt mit den Hämophiliezentren gebracht haben (Michael Soucie et al., 2021).

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Hämophilie in dieser Beobachtung lag bei 38,2 Jahren (min. 18 Jahre; max. 83 Jahre). In einer Beobachtungsstudie zur Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie, die von 2001 bis 2018 in den Niederlanden durchgeführt wurde und 1066 Patienten einschloss, lag das durchschnittliche Alter bei 33,9 Jahren (Hassan et al., 2021). Eine retrospektive Outcome-Datenanalyse aus dem Jahr 2018 aus Malaysia mit 211 Patienten ergab ein durchschnittliches Alter von 31 Jahren (Boo et al., 2021). In beiden Studien wurden sowohl Erwachsene als auch Kinder eingeschlossen, was eine Erklärung für den höheren Altersdurchschnitt in unserem Erwachsenen-Hämophiliezentrum im Vergleich zu den obengenannten Studiendaten darstellt. Daten aus dem

österreichischen Hämophileregister von 2012 bis 2017 für 53 Erwachsene mit schwerer HA oder HB ergaben ebenfalls ein Durchschnittsalter von 38 Jahren (Ay et al., 2020).

Bei den Patienten mit einem vWS lag der Altersdurchschnitt bei 52,3 Jahren (min. 18 Jahre; max. 80 Jahre). Mehrere Studien zeigen deutliche Schwankungen im Alter der Patienten mit vWS. Die Phase-III Studie zum Einsatz von rekombinantem vWF schloss 23 Patienten über 18 Jahre mit einem schweren vWS ein und erreichte ein Durchschnittsalter von 40 Jahren (Leebeek et al., 2022). Das niedrigere Alter in dieser Studie ist möglicherweise durch den höheren Schweregrad der Erkrankung bedingt, der eine frühere Diagnosestellung und Therapie zur Folge hatte. „Real-world“-Daten zur Effektivität und Sicherheit von Wilate® mit 91 Patienten jeden Alters und jeden Schweregrads zeigten ein durchschnittliches Alter von 27 Jahren (Sholzberg et al., 2021), hier ist jedoch analog zur Hämophilie der Einschluss von pädiatrischen Patienten entscheidend. Eine Studie zum perioperativen Management mit Haemate® bei 103 Patienten, ebenfalls jeden Alters und Schweregrads, ergab ein durchschnittliches Alter von 51 Jahren (Hazendonk et al., 2018). Das höhere Alter ist hier am ehesten erklärbar durch den Bezug zu einem operativen Eingriff, dessen Wahrscheinlichkeit mit steigendem Alter zunimmt.

Das Gewicht der Patienten mit einer Hämophilie in dieser Beobachtung lag bei durchschnittlich 82,6 kg (min. 52 kg; max. 151 kg), die lean body mass bei durchschnittlich 62,4 kg (min. 47,8 kg; max. 89,8 kg). In einer niederländischen Studie aus dem Jahr 2021, die sich mit der FVIII-Dosierung in Abhängigkeit vom tatsächlichen und idealen Körpergewicht befasste und 57 erwachsene Patienten mit schwerer oder moderater Hämophilie einschloss, wurde ein durchschnittliches Körpergewicht von 83 kg ermittelt. Die errechnete lean body mass lag bei 62 kg (van Moort et al., 2021). Damit sind die Daten deckungsgleich. Eine schwedische Studie zur Prävalenz von Übergewicht und Adipositas ermittelte für die Jahre 2016 und 2017 einen Anteil von 62,7 % der Männer mit einem BMI ≥ 25 kg/m² (Hemmingsson et al., 2021). Das verdeutlicht in Übereinstimmung mit weiteren Studien (Krzysztozek et al., 2019; Stival et al., 2022) den Stellenwert der Gewichtszunahme in der Bevölkerung, von der auch die Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen nicht ausgenommen sind. Aufgrund der gewichtsbezogenen Dosierung der Faktorkonzentrate und der non-factor-replacement Therapie kommt dem Gewicht in der Hämophiliebehandlung eine wichtige Bedeutung zu.

Van Moort konnte zeigen, dass das ideale Körpergewicht zur Dosierung von Faktorkonzentraten besser geeignet ist als das tatsächliche Körpergewicht. Daten einer Populations-Pharmakokinetik sollen aus einer repräsentativen Population stammen, das heißt auch einen entsprechenden Anteil an übergewichtigen und adipösen Patienten einschließen (van Moort et al., 2021). Auch Seaman kommt in einer randomisiert-kontrollierten Studie mit übergewichtigen und adipösen Patienten zum Schluss, dass individualisierte pharmakokinetische Modelle, die anstelle des tatsächlichen Körpergewichts eine alternative Gewichtsbeschreibung wie das ideale Körpergewicht oder die lean body mass verwenden, zu einem zuverlässigeren Anstieg des FVIII-Spiegels führen (Seaman et al., 2021). Insbesondere die Spitzenspiegel sind bei einer festen Dosierung nach dem tatsächlichen Körpergewicht in IE/kg bei zunehmendem Gewicht höher, während die Talspiegel und das steady-state vorwiegend gewichtunabhängig von der Clearance beeinflusst werden. Daraus folgt, dass bei einer Dosierung nach tatsächlichem Körpergewicht möglicherweise unnötig hohe Spitzenspiegel entstehen, die mit höheren Kosten verbunden sind (van Moort et al., 2021). Auch für die non-factor-replacement Therapie mit Emicizumab wird zurzeit eine Studie durchgeführt, die eine Nicht-Unterlegenheit einer spiegelgesteuerten Therapie gegenüber der herkömmlichen gewichtsgesteuerten Therapie untersucht (Donners et al., 2023).

Trotz der zunehmenden Bedeutung einer differenzierten Betrachtung des Körpergewichts in der Behandlung von angeborenen Gerinnungsstörungen, besonders des idealen Körpergewichts und der lean body mass, sind die Daten hier in Bezug auf das tatsächliche Körpergewicht ausgewertet worden, um eine bessere Vergleichbarkeit mit der Literatur zu gewährleisten, wo dies die vorherrschende Vorgehensweise darstellt.

8.2 Zentrumsweiter Faktorverbrauch unter mehreren Aspekten

8.2.1 Prophylaktische Substitution und Therapie bei Bedarf

Im Beobachtungszeitraum konnte sowohl für die Hämophilie als auch für das vWS bei Patienten, die Gerinnungsfaktor substituierten (im Rahmen der Heimselbstbehandlung oder im Zentrum) eine Zunahme des prozentualen Anteils von Patienten mit einer prophylaktischen Substitution, beziehungsweise einer non-factor-replacement Therapie bei HA, auf Kosten des Anteils der Patienten mit einer Behandlung nur bei Bedarf gezeigt werden.

Bei der HA und HB war zu sehen, dass dieser Anstieg insbesondere von der Gruppe des milden und moderaten Schweregrades getragen wurde und nur in deutlich geringerem Maße von der Gruppe der schweren Hämophilie.

Die Studienlage unterstützt die regelmäßige prophylaktische Substitution bei schwerer Hämophilie. Bereits vor Beginn des Beobachtungszeitraums konnte beispielsweise in der randomisiert-kontrollierten SPINART-Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einer schweren HA unter einer prophylaktischen Substitution mit r-SHL-CFC (25 IE/kg KG 3x wöchentlich) im Vergleich zu einer Behandlung bei Bedarf signifikant weniger Blutungen im Allgemeinen, aber auch weniger Gelenksblutungen und eine höhere Rate an „zero-bleeds“ hatten (Manco-Johnson et al., 2013). Gleichzeitig wurde aus der Beobachtung heraus, dass Patienten mit einer Faktorrestaktivität von > 1 % weniger Blutungen erlitten, angenommen, dass ein Talspiegel von 1 % als adäquat anzusehen sei und eine Empfehlung zur Prophylaxe für Patienten mit schwerer Hämophilie abgeleitet (Srivastava et al., 2012). Diese Empfehlung wurde also bereits zu Beginn des Beobachtungszeitraums bei über 80 % unserer Patienten mit schwerer HA umgesetzt und bei nahezu allen Patienten mit schwerer HB (mit einer Ausnahme).

Iorio et al. fanden in einem Literatur-Review zum prophylaktischen Gebrauch von Faktorkonzentraten bei nicht-schwerer Hämophilie Studien mit kontroversen Ergebnissen in Bezug auf die ABR unter prophylaktischer Substitution oder unter einer Behandlung bei Bedarf, am ehesten bedingt durch unterschiedliche Einschlusskriterien und Patientenkollektive. Dabei kamen sie zum Schluss, dass es einer patientenadaptierten Behandlung bedarf in Abhängigkeit vom Blutungsphänotyp, der nicht zwingenderweise mit der Faktorrestaktivität korreliert (Iorio et al., 2023). Auch wenn Patienten mit einer moderaten Hämophilie sehr unterschiedliche Phänotypen zeigen können, weisen dennoch Studien darauf hin, dass eine Faktorrestaktivität von < 3 % mit einer höheren Blutungsrate und einem schlechteren HJHS vergesellschaftet ist (den Uijl et al., 2014; Måseide et al., 2020). Daher empfiehlt die aktuelle WFH-Guideline eine prophylaktische Substitution als Standardtherapie nicht nur bei Patienten mit einer Restaktivität < 1 %, sondern auch bei denjenigen mit einem Phänotyp, der schwere Blutungen verursacht. (Srivastava et al., 2020). Somit erklärt sich die Zunahme der prophylaktischen Substitution bei den Patienten mit nicht-schwerer Hämophilie. Dass hier die Patienten mit milder und moderater Hämophilie zusammengefasst wurden, ist den geringen Patientenzahlen geschuldet.

Die Zunahme des Patientenanteils mit einer prophylaktischen Substitution war verbunden mit einem zentrumsweiten Anstieg des durchschnittlichen jährlichen Faktorverbrauchs pro Patienten um 25 % im Laufe des Beobachtungszeitraums.

Die genauere Untersuchung des durchschnittlichen jährlichen Verbrauchs ergab jedoch bei Patienten unter einer prophylaktischen Substitution einen Anstieg um 28 %, während gleichzeitig der durchschnittliche Verbrauch pro Jahr unter einer Therapie bei Bedarf um 33 % sank. Diese Entwicklung ist maßgeblich durch zwei Faktoren bestimmt.

Einerseits muss angenommen werden, dass Patienten mit einer milden oder moderaten Hämophilie und schwerwiegendem Phänotyp von einer Therapie bei Bedarf zu einer prophylaktischen Substitution wechselten und somit nur die Patienten weiterhin eine Therapie bei Bedarf durchführten, deren Phänotyp milde ausgeprägt war und deren durchschnittlicher Faktorverbrauch dementsprechend niedriger war. Andererseits führt die Tatsache, dass Talspiegel von 1 % Blutungen nicht suffizient verhindern, dazu, dass, wie in der WFH-Guideline von 2020 abgebildet, höhere Talspiegel von > 3–5 % als Zielwerte angestrebt werden, was zu einem höheren Verbrauch von Faktorkonzentraten führt, sei es durch höhere Dosierungen oder durch verkürzte Applikationsintervalle. Auch eine individualisierte Therapieeskalation bei nicht suffizient kontrollierten Blutungen kann zu einer Steigerung des Faktorverbrauchs führen (Srivastava et al., 2020).

Sieht man von der Entwicklung des Faktorverbrauchs über die Jahre ab, so ist das Augenmerk auch auf den absoluten Faktorverbrauch unter prophylaktischer Substitution beziehungsweise unter einer Therapie bei Bedarf zu lenken.

Allein die Empfehlung zu einer prophylaktischen Substitution ist noch nicht mit einer festgelegten Dosierung verbunden. Ausgehend von den ursprünglichen zwei Protokollen nach Malmö (high-dose) oder Utrecht (intermediate-dose) mit 25–40 IE/kg KG pro Gabe beziehungsweise 15–30 IE/kg KG pro Gabe dreimal wöchentlich für die HA und zweimal wöchentlich für die HB (Srivastava et al., 2012), wurden Studien durchgeführt, um die Effektivität und Kosten der jeweiligen Regime zu untersuchen. So haben Fischer et al. zwar eine Überlegenheit der high-dose Prophylaxe (3 x 2000 IE/Woche) gegenüber der intermediate-dose Prophylaxe (3 x 1000 IE/Woche) in Bezug auf die ABR und den HJHS zeigen können, nicht jedoch in Bezug auf die gesundheitsassoziierte Lebensqualität nach dem Fragebogen EQ-5D. Die high-dose Prophylaxe war allerdings mit signifikant höheren Kosten verbunden, so dass sie zum Schluss kommen, dass die Therapie individuell gestaltet werden sollte und dann auch Patienten mit niedrigeren Dosierungen keine Nachteile davontragen würden (Fischer et al., 2013).

In unserem Hämophiliezentrum lag der durchschnittliche jährliche Faktorverbrauch pro Patienten im Jahr 2020 unter einer prophylaktischen Substitution bei 3970 IE/kg KG. Das entspricht für die HA im Mittel 26,5 IE/kg KG dreimal wöchentlich und für die HB im Mittel 22,5 IE/kg KG zweimal wöchentlich. Somit fiel im Beobachtungszeitraum die HB in die intermediate-dose Prophylaxe und die HA in den Grenzbereich zwischen intermediate-dose und high-dose Prophylaxe, wobei betont werden muss, dass die Mittelwerte beziehungsweise die Gesamtbetrachtung über alle Patienten naturgemäß individualisierte Therapie- und Substitutionsregime nicht abbilden kann. Eine Beurteilung der individuell angepassten Substitutionsregime, die sich in erster Linie an den individuellen Bedürfnissen der Patienten orientieren und nicht an der Einteilung in eine intermediate-dose oder high-dose Prophylaxe, ist anhand der Mittelwerte nicht möglich.

Bei den insgesamt hohen Therapiekosten drängt sich die Frage der Kosten-Nutzen-Abwägung insbesondere in Ländern mit limitierten finanziellen Mitteln auf. Eine Studie aus Karachi, Pakistan verglich das Management der schweren HA unter einer low-dose Prophylaxe (15 IE/kg KG zweimal wöchentlich) mit einer Therapie bei Bedarf und konnte selbst für die low-dose Prophylaxe eine niedrigere ABR, weniger Gelenksblutungen und weniger Hospitalisationen zeigen im Vergleich zur Therapie bei Bedarf. Der jährliche Faktorverbrauch unter der prophylaktischen Substitution lag bei durchschnittlich 1662 IE/kg KG pro Patienten, unter einer Therapie bei Bedarf bei durchschnittlich 328 IE/kg KG pro Patienten (Munawar Ali et al., 2023). Somit lag der Faktorverbrauch in unserem Zentrum für beide Optionen in diesem Vergleich mehr als doppelt so hoch. Dennoch ist selbst eine prophylaktische low-dose Substitution in Ländern mit finanziellen Restriktionen eine Rarität (Ndoumba-Mintya et al., 2023), auch wenn sie durch die WFH-Guideline empfohlen wird (Srivastava et al., 2020).

Die prophylaktische Substitution in der Behandlung des vWS ist weniger verbreitet. In einem Literatur-Review zur Übertragung des Erfolgs der Prophylaxe aus der Hämophiliebehandlung auf das vWS nennen Miesbach & Berntorp einen Anteil von weniger als 10 % der Patienten mit einem vWS, die eine prophylaktische Substitution durchführen und empfehlen diese für Patienten mit wiederholten Blutungen und einer Einschränkung der Lebensqualität, meist beim Typ 3, gelegentlich auch bei schweren Formen von Typ 1 oder 2 (Miesbach & Berntorp, 2021). In der Leitlinie zum Management des vWS von 2021 wird erstmals eine prophylaktische Substitution empfohlen für Patienten mit schweren und häufigen Blutungen (Connell et al., 2021). In unserem Zentrum führten bereits im Jahr 2015 15 % der Patienten mit einem vWS eine prophylaktische Substitution durch. Im Jahr 2021 lag der Anteil bei 22 %, wobei die Typen 2A, 2B, 2N und 3 vertreten waren.

8.2.2 Hämophilie A und Hämophilie B

Der Anstieg des durchschnittlichen Verbrauchs an Faktorkonzentraten pro Patienten spiegelt sich auch jeweils für die HA und HB einzeln betrachtet wider. Patienten mit einer HA zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraums einen höheren jährlichen Faktorverbrauch (2801–3508 IE/kg KG) als Patienten mit einer HB (1659–2311 IE/kg KG).

Dieser Unterschied liegt einerseits an der Tatsache, dass sowohl die SHL-CFCs als auch die EHL-CFCs von FVIII eine kürzere Halbwertszeit haben als die von FIX. Daher müssen die Intervalle kürzer gehalten werden und in der Folge ist der jährliche Verbrauch von FVIII höher als der von FIX.

Andererseits sind schon zahlreiche Studien der Frage nachgegangen, ob bei gleicher Faktorrestaktivität klinische Unterschiede zwischen den beiden Krankheitsbildern bestehen, sind aber zu unterschiedlichen Ergebnissen gelangt. So werteten beispielsweise Tagariello et al. die Daten aus 29 italienischen Hämophiliezentren mit insgesamt 268 Patienten aus, die sich zwischen 1987 und 2007 einer Arthroplastie unterzogen hatten. Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer schweren HA ein dreifach höheres Risiko für einen operativen Eingriff an den Gelenken hatten als Patienten mit einer schweren HB; die Autoren schlossen daraus einen unterschiedlich schwerwiegenden Phänotyp der beiden Krankheitsbilder (Tagariello et al., 2009). Eine retrospektive Auswertung von Versicherungsdaten aus den Jahren 1997 bis 2013 aus Taiwan mit 658 Patienten mit schwerer HA und 137 Patienten mit schwerer HB, die alle eine Therapie bei Bedarf durchführten, konnte keinen Unterschied in der Häufigkeit schwerer Blutungsereignisse zwischen den beiden Gruppen zeigen (Shih et al., 2019). In einem Review führen Escobar & Sallah weitere Einflussfaktoren auf, die möglicherweise für Unterschiede in den Phänotypen zwischen HA und HB verantwortlich sind. Dabei nennen sie niedrigere Spiegel des tissue factor pathway inhibitors (TFPI) bei der HB oder Polymorphismen im

Faktor-VII-Gen (Escobar & Sallah, 2013). Ob also tatsächlich ein Unterschied in der klinischen Ausprägung zwischen den Krankheitsbildern liegt, der möglicherweise auch eine Differenz im Faktorverbrauch verursacht, bleibt bislang unklar.

Vergleicht man den Faktorverbrauch unseres Zentrums mit den „real-world“-Daten aus dem österreichischen Hämophileregister aus den Jahren 2012 bis 2017, so sind diese nahezu deckungsgleich. Dort lag der durchschnittliche jährliche Faktorverbrauch für die HA bei 3364 IE/kg KG pro Patienten, für die HB bei 1791 IE/kg KG pro Patienten (Ay et al., 2020), während der Verbrauch im Jahr 2020 in unserem Zentrum für die HA bei durchschnittlich 3508 IE/kg KG pro Patienten lag und für die HB bei 2311 IE/ kg KG pro Patienten.

8.2.3 SHL-CFC und EHL-CFC

Betrachtet man die Entwicklung in der Anwendung der verschiedenen Faktorkonzentrate im Beobachtungszeitraum, so sollte das vor dem Hintergrund des allgemeinen Fortschritts in der Hämophiliebehandlung geschehen. Manucci beschreibt die erste Dekade des 21. Jahrhunderts als Zeit der Konsolidierung, in der bereits vorhandene rekombinante Faktorkonzentrate ohne bahnbrechende Innovationen optimiert wurden (Manucci, 2020). Das trifft auch auf die ersten Jahre des Beobachtungszeitraums zu, bevor mit der Zulassung von Elocta® durch die europäische Arzneimittelagentur (european medicines agency [EMA]) im November 2015 das erste Halbwertszeitverlängerte Faktorkonzentrat in Europa zur Verfügung stand (EMA, 2018).

In den Jahren 2014 und 2016 wurden plasmatische und rekombinante Faktorkonzentrate sowohl bei der HA als auch bei der HB mit einer ausgewogenen Verteilung verordnet. Die rekombinanten Präparate bergen zwar kein Infektionsrisiko, dieser Vorteil hat sich durch die suffiziente Virusinaktivierung und -elimination bei plasmatischen Faktorkonzentraten allerdings egalisiert, so dass plasmatische und rekombinante Faktorkonzentrate in dieser Hinsicht als gleichwertig zu erachten sind. Hier setzt jedoch die Diskussion nach der Immunogenität der Faktorkonzentrate und deren Einfluss auf die Entwicklung von Hemmkörpern an. Die randomisiert-kontrollierte SIPPET-Studie mit 251 bislang unbehandelten Patienten (PUPs) ist dieser Frage nachgegangen und zeigte eine fast zweifache Rate an Hemmkörperentwicklung unter der Behandlung mit rekombinanten Faktorkonzentraten im Vergleich zu plasmatischen Faktorkonzentraten mit vWF-Anteil (Peyvandi et al., 2016). Verschiedene Einflussfaktoren wie die Art der FVIII-Gen-Mutation, das Vorhandensein von vWF bei plasmatischen Faktorkonzentraten oder die Zellreihe, in der das rekombinante Faktorkonzentrat hergestellt wurde (baby hamster kidney bzw. chinese hamster ovary), spielen eine Rolle (Lai et al., 2017). Da sich diese Problematik mit PUPs in den meisten Fälle auf pädiatrische Patienten bezieht, die nicht Teil dieser Beobachtung sind, ist diese Thematik nicht Schwerpunkt dieser Arbeit und daher wurde auch keine detaillierte Auswertung nach den unterschiedlichen rekombinanten SHL-CFCs durchgeführt.

Nach den ersten Zulassungen von Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentraten in Europa mit Elocta® im November 2015 (EMA, 2018) als FVIII-CFC und Idelvion® und Alprolix® im Mai 2016 (EMA, 2016) als FIX-CFC wechselten die ersten Patienten sowohl mit HA als auch mit HB im Jahr 2016 von einer Substitution mit einem SHL-CFC auf eine Substitution mit einem EHL-CFC. Im Jahr 2018 lag der Anteil von Patienten mit einem EHL-CFC für die HA bei 14 % und für die HB bei 69 % und stieg im Jahr 2020 auf einen Anteil von 39 % für die HA und für die HB auf einen Anteil von 77 %. Eine Beobachtungsstudie aus den USA, die 5181 Patienten mit schwerer HA und 906 Patienten mit schwerer HB vom Juni 2018 bis zum Mai 2019 beobachtet hat, beschreibt den Anteil von Patienten mit einem EHL-CFC zu Beginn der Studie für die HA mit 28 % und für die HB mit 52 %. Somit wurden in den USA prozentual mehr HA-Patienten mit einem EHL-CFC behandelt als in unserem Zentrum, wobei der Anteil

von Patienten mit einem EHL-CFC bei der HB niedriger war als bei uns. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einführung der EHL-CFCs in den USA bereits 2014 stattfand. Im Gegensatz zum weiteren Anstieg des EHL-CFC-Anteils für beide Arten der Hämophilie in unserem Zentrum, beschreiben Malec et al. in ihrer Studie einen gleichbleibenden EHL-CFC-Anteil für die HA zum Studienende, wobei es zu einer Zunahme der non-factor-replacement Therapie kam (Malec et al., 2020). Fukutake et al. führten in Japan eine retrospektive Studie über die Jahre 2015 bis 2019 mit 197 Patienten mit einer HB durch. Auch sie konnten zeigen, dass der Anteil an Patienten mit einer SHL-CFC-Substitution über den Zeitraum abnahm zu Gunsten einer Zunahme des Anteils mit einer EHL-CFC-Substitution von 29 % im Jahr 2015 auf 72 % im Jahr 2019 (Fukutake et al., 2023). Das entspricht etwa unserer Beobachtung aus dem Jahr 2020.

Sieht man von den prozentualen Anteilen an einer Substitution mit SHL-CFC oder EHL-CFC ab und blickt auf den untersuchten Faktorverbrauch in IE/kg KG pro Jahr, so unterscheidet sich dieser deutlich zwischen den EHL-CFCs, den r-SHL-CFCs und den p-SHL-CFCs. Während der Verbrauch der plasmatischen Faktorkonzentrate über die Jahre stabil blieb, lag der Verbrauch an EHL-CFC sowohl für die HA als auch für die HB deutlich höher. Die rekombinanten Faktorkonzentrate hatten bei der HA einen kontinuierlich ansteigenden Verbrauch; bei der HB gab es einen sprunghaften Anstieg des Verbrauchs zwischen den Jahren 2014 und 2015.

Der Anstieg des Verbrauchs an rekombinanten Faktorkonzentraten lässt sich am ehesten durch eine Therapieoptimierung erklären. Im Zuge einer Umstellung von einem plasmatischen auf ein rekombinantes Faktorkonzentrat wurde die Therapie individuell angepasst, auch vor dem Hintergrund der Leitlinie und Studienlage, und bei Bedarf intensiviert.

Im Gegensatz zum höheren Verbrauch an EHL-CFC an unserem Zentrum haben Fukutake et al. in der bereits erwähnten Studie für die HB auch den durchschnittlichen jährlichen Faktorverbrauch unter einer Substitution mit SHL-CFC (2092–3181 IE/kg KG je nach Präparat) und EHL-CFC (1507–2447 IE/kg KG je nach Präparat) ermittelt und somit einen niedrigeren Verbrauch bei der Verwendung von EHL-CFC gezeigt (Fukutake et al., 2023). Weitere Studien beschreiben ebenfalls eine Reduktion des Faktorverbrauchs nach einem Wechsel von einer Substitution mit einem SHL-CFC auf ein EHL-CFC, sowohl für die HA als auch für die HB (Aledort et al., 2020; Chhabra et al., 2020; Iorio, MacDonald, et al., 2023; Tagliaferri et al., 2020).

In einer retrospektiven Studie aus Österreich mit 23 Patienten mit schwerer HA zeigte sich keine Reduktion im durchschnittlichen wöchentlichen Faktorverbrauch nach einem Wechsel von einem SHL-CFC (74 IE/kg KG) auf ein EHL-CFC (71 IE/kg KG) (Ay et al., 2021). Das entspricht einem jährlichen Verbrauch von ca. 3700 vs. 3900 IE/kg KG. Hierbei argumentieren die Autoren mit einer früheren low-dose Prophylaxe unter der Substitution mit einem SHL-CFC und einer Dosisoptimierung nach dem Wechsel auf ein EHL-CFC trotz der verlängerten Halbwertszeit, so dass der Faktorverbrauch gleichgeblieben ist.

In Anlehnung an dieses Argument sollte nicht nur ein relativer Vergleich des Faktorverbrauchs vor und nach dem Wechsel auf ein EHL-CFC vorgenommen werden, sondern auch ein Vergleich des absoluten Faktorverbrauchs. Dieser lag in unserem Zentrum vor Einführung der EHL-CFCs bei durchschnittlich 2993 IE/kg KG pro Jahr für die HA und bei 2072 IE/kg KG pro Jahr für die HB. Damit war der Faktorverbrauch unseres Zentrums vor Einführung der EHL-CFCs etwa ein Drittel geringer als in der österreichischen Studie von Ay et al. und auch niedriger als in den Studien von Aledort et al., Chhabra et al., Fukutake et al., Iorio et al. und Tagliaferri et al. Erklärbar sind diese Zahlen, mit Anstieg des

Faktorverbrauchs unter der Substitution mit einem EHL-CFC, mit einer im Mittel niedrigen Faktordosierung unter der früheren Substitution mit einem SHL-CFC und einer jetzigen Therapieoptimierung im Rahmen des Wechsels auf ein EHL-CFC.

Ein Blick in die Fachinformationen kann, unabhängig von individualisierter Therapie, diese Argumentation unterstützen. Bei einer beispielhaften Berechnung der durchschnittlichen empfohlenen IE/kg KG pro Jahr liegt der Verbrauch für die EHL-CFCs bei der HA höher als für die SHL-CFCs (4380 IE/kg KG Haemate® [CLS Behring, 2012] vs. 4562 IE/kg KG Elocta® [Sobi, 2021]). Bei der HB ist der Verbrauch für die EHL-CFCs und die SHL-CFCs (3128 IE/kg KG Immunine® [Takeda, 2022] und Alprolix® [Sobi, 2021]) gleich. In unserem Zentrum wurde vor der Einführung der EHL-CFCs somit im Mittel am ehesten eine intermediate-dose Prophylaxe (s. oben) durchgeführt. Mit der Verwendung neuer Präparate kam es in Anlehnung an die Empfehlungen im Rahmen einer Therapieoptimierung zu einer Steigerung des Verbrauchs.

Standardisierte Schemata können nicht bei jedem Patienten das Ziel der Blutungsfreiheit erreichen. Vielmehr werden individualisierte Vorgehen angestrebt, die sowohl den Phänotypen des Patienten berücksichtigen als auch pharmakokinetische Modelle zur Dosisfindung und -anpassung zu Grunde legen (Berntorp et al., 2016; Srivastava et al., 2020).

EHL-CFCs ermöglichen einerseits bei gleicher Faktorkonzentration höhere Talspiegel zu erreichen und damit die Blutungskontrolle zu optimieren. Andererseits kann bei bereits bestehender guter Blutungskontrolle eine Reduktion der Injektionsfrequenz und damit eine geringere Therapielast erreicht werden.

Diese individuelle Anpassung und die Anwendung von pharmakokinetischen Modelle wurden auch in unserem Zentrum durchgeführt. Es zeigte sich nach der Einführung der EHL-CFCs während der nächsten Jahre bis 2020 sowohl bei der HA als auch bei der HB ein Rückgang im durchschnittlichen jährlichen Verbrauch von EHL-CFCs. Unter der Erwartung, dass EHL-CFCs eine bessere Blutungskontrolle ermöglichen, ist in der „real-world“-Behandlung davon auszugehen, dass in erster Linie den Patienten ein Wechsel zu einem EHL-CFC empfohlen wurde, die zuvor eine schlechte Blutungskontrolle hatten und somit initial auch einen höheren Faktorverbrauch unter der Substitution mit dem EHL-CFC hatten.

8.2.4 Bypassing agents und non-factor-replacement Therapie

Zunächst ist hier die Gruppe der Patienten mit einem Hemmkörper zu betrachten. Zum Beginn des Beobachtungszeitraums waren bypassing agents die einzige zur Verfügung stehende Option für Patienten mit einem Hemmkörper, sei es nach erfolgloser ITI oder bei Ablehnung derselben. „Real-world“-Daten aus einer prospektiven Beobachtungsstudie, die von September 2014 bis Februar 2020 durchgeführt wurde und 50 Patienten mit einem Hemmkörper einschloss, zeigen in Bezug auf die ABR eine Überlegenheit der prophylaktischen Substitution mit FEIBA gegenüber einer Behandlung bei Bedarf. Hierbei lag der durchschnittliche jährliche Verbrauch unter einer Prophylaxe bei 13.345 IE/kg KG (Ettingshausen et al., 2023). Eine Cochrane Analyse zur Prophylaxe mit bypassing agents bei Patienten mit Hemmkörpern kommt ebenfalls zum Schluss, dass eine prophylaktische Substitution zu einer niedrigeren ABR führt als eine Therapie bei Bedarf. In Bezug auf die Dosierung konnte kein signifikanter Unterschied zwischen einer high- oder low-dose Prophylaxe mit rFVIIa gezeigt werden (Chai-Adisaksopha et al., 2017). Alle Patienten unseres Zentrums mit einem Hemmkörper führten eine prophylaktische Substitution durch. Dabei wurde im Beobachtungszeitraum nur FEIBA verwendet in einer durchschnittlichen jährlichen Dosierung von minimal 3378 IE/kg KG und maximal 7623 IE/kg KG. Damit lag der Verbrauch deutlich unter dem der Studie von Ettingshausen et al., wobei diese Daten

aufgrund der niedrigen Patientenzahlen und der individuellen Therapieschemata nur unzureichend vergleichbar sind.

Die Zulassung von Emicizumab als non-factor-replacement Therapie zur Prophylaxe bei Patienten mit einer HA war eine entscheidende Neuerung in der Behandlung der Hämophilie. Mehrere Studien zeigten eine niedrigere ABR unter einer Prophylaxe mit Emicizumab im Vergleich zu bypassing agents (Callaghan et al., 2021; Oldenburg et al., 2017; Saiyarsarai et al., 2021). Die Studie von Ettinghausen et al. wurde vorzeitig beendet, weil Studienpatienten die Behandlung mit FEIBA zu Gunsten von Emicizumab abgebrochen haben (Ettinghausen et al., 2023). Vier von sechs der Patienten unseres Zentrums mit einem Hemmkörper, die alle von einer HA betroffen waren, führten 2020 eine Prophylaxe mit Emicizumab durch. Dennoch behalten auch bypassing agents trotz der vorteilhaften Studienlage für Emicizumab ihren Stellenwert. Da Emicizumab nur zur Prophylaxe geeignet ist, werden akuten Blutungen weiterhin mit bypassing agents behandelt. Die Leitlinie sieht bei niedrigem Hemmkörper-Titer ($< 5,0$ Bethesda-Einheiten) weiterhin die Gabe von FVIII-CFCs vor, bei hohem Hemmkörper-Titer ($\geq 5,0$ Bethesda-Einheiten) die Gabe von rFVIIa. FEIBA wird zur Behandlung akuter Blutungen wegen mehr thromboembolischer Komplikationen nicht empfohlen (Srivastava et al., 2020).

Nach der Veröffentlichung der HAVEN-III-Studie im August 2018 fand Emicizumab auch bei Patienten ohne Hemmkörper eine rasche Verbreitung. So war laut Jahresbericht des DHR der Verbrauch an Emicizumab bereits im Jahr 2019 bei erwachsenen Patienten ohne Hemmkörper fast dreimal so hoch wie der bei Patienten mit einem Hemmkörper (PEI, 2019). In unserem Zentrum hat sich der Gesamtverbrauch an Emicizumab vom Jahr 2019 zum Jahr 2020 mehr als verdreifacht. Dabei liegt der zentrumsweite Gesamtverbrauch für das Jahr 2020 mit 77.850 mg bei knapp 10 % des deutschlandweiten Verbrauchs an Emicizumab für erwachsene Patienten (748.720 mg; PEI, 2020).

In den HAVEN-Studien wird ein fixes Dosierungsschema vorgegeben mit 3 mg/kg KG wöchentlich für die ersten vier Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis mit 1,5 mg/kg KG wöchentlich. Alternativ können 3 mg/kg KG alle zwei Wochen oder 6 mg/kg KG alle vier Wochen appliziert werden (Callaghan et al., 2021). Der errechnete Monatsverbrauch in mg/kg KG unseres Zentrums liegt zwischen den 12 mg/kg KG der monatlichen Initialdosis und den 6 mg/kg KG der monatlichen Erhaltungsdosis. Es wurde nicht weiter differenziert zwischen dem Neubeginn einer Behandlung oder einer bereits länger andauernden, so dass hier sowohl Initialdosierungen als auch Erhaltungsdosierungen Einfluss genommen haben. Tatsächlich wurde die Dosierung analog zu den Studien vorgenommen.

Die HAVEN-Studien haben auch den Plasmaspiegel von Emicizumab ermittelt, der nach der vierwöchigen Initialdosis bei ca. 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lag und auch in der anschließenden Erhaltungsdosis nicht unter den effektiven Spiegel von 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ fiel. Das veranlasste Donners et al. zu einer Studie, die Emicizumab nach einem Ziel-Plasmaspiegel von 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ steuert, unabhängig vom Gewicht des Patienten. Das ist nicht nur, wie bereits diskutiert, in einer Gesellschaft mit einem steigenden Anteil an Adipositas wichtig, sondern hat möglicherweise auch finanzielle Implikationen (Donners et al., 2023).

8.3 Blutungsraten und potenzielle Einflussfaktoren

8.3.1 Blutungsraten im Allgemeinen

Die jährliche Blutungsrate gilt als einer der wichtigsten Outcome-Parameter in der Hämophiliebehandlung, wobei diverse Faktoren einen Einfluss haben können, wie beispielsweise der Schweregrad der Erkrankung, eine prophylaktische Substitution oder eine Behandlung bei Bedarf und

möglicherweise auch die Art des Faktorkonzentrats beziehungsweise eine non-factor-replacement Therapie (Berntorp et al., 2021). Außerdem gilt es zu beachten, dass jede Blutung grundsätzlich ein subjektiv vom Patienten wahrgenommenes Symptom ist, das individuell durch den Patienten in der Schwere und Ausprägung zur Kenntnis genommen und gegebenenfalls durch zusätzliche Faktorgabe behandelt wird. So ist auch die Dokumentation der Blutung wesentlich vom Patienten abhängig und kann nicht auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft werden.

In einer prospektiven, multinationalen Studie wurden „real-world“-Daten zur Substitution mit FVIII erhoben als Voraussetzung für eine mögliche Teilnahme der Patienten an der Phase-III-Studie für die Gentherapie mit Roctavian® (Valoctocogen roxaparvovec). Hierbei wurden 225 Patienten mit schwerer HA und einer prophylaktischen Substitution seit mindestens sechs Monaten aus 13 Ländern eingeschlossen. Berichtet wird eine ABR von 5,04 (Kenet et al., 2021). In einer retrospektiven Beobachtungsstudie, die im Hämophiliezentrum Wien 49 Patienten mit schwerer HA und 10 Patienten mit schwerer HB während der Jahre 2012 bis 2017 untersuchte, wird für die HA unter einer prophylaktischen Substitution eine ABR von 4,9 und für die HB eine ABR von 3,0 beschrieben (Ay et al., 2020).

Auch wenn die Einschlusskriterien nicht deckungsgleich mit unserer Beobachtung sind, so kommt die ABR von 5,04 aus der Studie von Kenet et al. der ABR von 5,3 bei der HA aus dem Jahr 2016 unseres Zentrums sehr nah. Der Median lag bei Kenet et al. bei 2,6, während er hier über die Jahre stabil bei 1,0 lag. Es kann angenommen werden, dass in den beteiligten einkommensschwachen Ländern lediglich eine low-dose Prophylaxe durchgeführt wurde, die möglicherweise mit mehr Blutungen vergesellschaftet war und damit den höheren Median erklären könnte. Auch Ay et al. kommen mit der ABR von 4,9 für Patienten mit einer HA auf ein ähnliches Ergebnis. Für die HB lag deren ABR bei 3,0, in dieser Beobachtung lag sie im Jahr 2016 für die HB bei 2,0.

Wie auch Ay et al. einen Unterschied in der ABR zwischen der HA und der HB zeigten, liegt auch in dieser Untersuchung ein Unterschied vor, der aber statistisch nicht signifikant war. In der bereits erwähnten Studie von Chhabra et al. schwankt die ABR sowohl für die HA als auch für die HB je nach Art der Auswertung zwischen 1,0 und 2,0 (Chhabra et al., 2020); es scheint somit keinen Unterschied zu geben. Ob die beiden Arten der Hämophilie unterschiedlich schwere Krankheitsbilder prägen, wurde bereits früher diskutiert und bleibt offen. Ob allerdings unter einer regelmäßigen Substitution mit einem Unterschied in der Blutungsrate zu rechnen ist, lässt sich aus dieser kleinen Datenmenge nicht ableiten.

Über die Jahre 2016, 2018 und 2020 ist die ABR sowohl für die HA als auch für die HB nicht-signifikant gesunken, wobei eine abnehmende Tendenz festzustellen ist. Ob dieser Effekt auf einen gesteigerten Faktorverbrauch mit optimierten Talspiegeln und individualisiertem Vorgehen zurückzuführen ist oder auf die Entwicklungen in der Anwendung der Faktorkonzentrate und der non-factor-replacement Therapie, lässt sich an dieser Stelle nicht beantworten. Auf Letzteres soll im Folgenden genauer eingegangen werden.

8.3.2 Blutungsraten und die Substitution von SHL-CFC, EHL-CFC oder Emicizumab

Betrachtet man die absolute Anzahl Blutungen unter der Substitution mit einem SHL-CFC im Jahr 2016 und 2020, zeigt sich sowohl für die HA als auch für die HB kaum ein Unterschied.

Hingegen zeigte der Vergleich der absoluten Anzahl an Blutungen unter einer Substitution mit einem SHL-CFC im Jahr 2016 mit denen nach einem Wechsel auf eine Substitution mit einem EHL-CFC im Jahr

2020 sowohl für die HA als auch für die HB eine deutliche Reduktion der Blutungen, die jedoch statistisch nicht signifikant war. Auch beim unverbundenen Vergleich war die ABR unter einem EHL-CFC niedriger als unter einem SHL-CFC, mit Ausnahme von 2018 bei der HA, ergab aber ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied.

Chhabra et al. konnten in „real-world“-Daten zum Outcome nach einem Wechsel von einem SHL-CFC auf ein EHL-CFC mit 1667 Patienten für die HA keine Reduktion in der ABR zeigen, wohl aber für die HB, allerdings ohne Angabe zur statistischen Signifikanz (Chhabra et al., 2020). Malec et al., die die Wirkung von EHL-CFCs bei 6087 Patienten retrospektiv untersuchten, konnten ebenfalls für die HA wie auch für die HB eine Reduktion der ABR feststellen, die jedoch statistisch auch nicht signifikant war (Malec et al., 2020). Andere Studien haben nicht nur eine Reduktion der ABR nachgewiesen, sondern auch deren statistische Signifikanz gezeigt (Aledort et al., 2020; Ay et al., 2021).

Auch der Wechsel von einem SHL-CFC auf Emicizumab hat die absolute Anzahl an spontanen Blutungen reduziert, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der individuellen Darstellung der Blutungen zeigen zwei Patienten einen Anstieg der Blutungen nach einem Wechsel von einem SHL-CFC auf Emicizumab. Dieser Effekt ist möglicherweise auf eine verbesserte Blutungsdokumentation zurückzuführen, deren Vollständigkeit nicht überprüft wurde und sich somit unserer Kenntnis entzieht. Bei der Einführung einer neuen Therapie ist allerdings von einer erhöhten Vigilanz in Bezug auf Blutungen und deren Dokumentation auszugehen.

In der HAVEN-III-Studie, die in einem Studienarm Patienten ohne Hemmkörper und mit vorheriger Prophylaxe durch ein FVIII-CFC nun mit Emicizumab behandelte, konnte eine signifikante Reduktion der ABR im Vergleich zur vorherigen Behandlung gezeigt werden (Mahlangu et al., 2018). Abgesehen von dieser Studie sind keine „real-world“-Daten zum direkten Vergleich zwischen der Gabe von SHL-CFCs und Emicizumab verfügbar.

Klamroth et al. führten einen angepassten indirekten Vergleich durch, indem sie Daten der A-LONG-Studie und der HAVEN-Studien III–IV gegenüberstellten. Dabei wurden aus der A-LONG-Studie die Patienten gewählt, die eine individualisierte Prophylaxe mit einem EHL-CFC erhielten, gesteuert nach Pharmakokinetik mit einem Ziel-Talspiegel von 1–3 %. Aus den HAVEN-Studien wurden Patienten mit Dosisintervallen von einer, zwei und vier Wochen eingeschlossen. Hier zeigte sich ein Trend zu einer niedrigeren ABR unter einem EHL-CFC im Gegensatz zu Emicizumab, jedoch ohne statistische Signifikanz. Eine Prophylaxe mit einem EHL-CFC war außerdem mit einer signifikant höheren zero-bleed-rate verbunden als eine Prophylaxe mit Emicizumab im vierwöchigen Intervall (Klamroth et al., 2021).

Es stellt sich also bei eingeschränkter Datenlage in Bezug auf die ABR die Frage, welche Patienten von einer Umstellung auf ein EHL-CFC tatsächlich profitieren. Andererseits wird die Frage aufgeworfen, wie diesbezüglich die Alternative Emicizumab einzuordnen ist.

Ay et al. haben in ihrer Studie die Gründe erfasst, die zu einem Wechsel auf ein EHL-CFC geführt haben und beschrieben als meistgenannten die erwartete bessere Effektivität bei aktuell hoher ABR (Ay et al., 2021). In einer postalischen Umfrage aus dem Jahr 2017 erhofft sich rund ein Drittel von 756 befragten Patienten eine bessere Effektivität von EHL-CFCs (von Mackensen et al., 2017). In der individuellen Darstellung der Blutungen zeigte sich sowohl beim Wechsel auf ein EHL-CFC als auch beim Wechsel auf Emicizumab, dass insbesondere Patienten mit sehr hohen Blutungsraten von einer Umstellung profitieren. Ebenso spricht die Abnahme der ABR bei der HA in den Jahren 2016, 2018 und 2020 bei

gleichbleibendem Median für eine Reduktion der einzelnen Ausreißer mit hohen Blutungsraten. Im Umkehrschluss könnte dies bedeuten, dass für Patienten mit einer sehr guten Blutungskontrolle unter einer vorbestehenden Therapie mit einem SHL-CFC eine Umstellung keine Vorteile in Bezug auf die ABR bringt. Da aber Patienten auch aus anderen Gründen wie beispielsweise der geringeren Therapielast oder dem schlechten Venenstatus bei guter Blutungskontrolle eine Umstellung erwünschen, beziehungsweise diese vom Behandler empfohlen wird, kann möglicherweise erklärt werden, weshalb sich in Studien die Ergebnisse in Bezug auf die ABR unterscheiden. Die vergleichende Untersuchung von Klamroth et al. unterstreicht die Wichtigkeit der individualisierten Therapie, wobei der Unterschied in Bezug auf die ABR zwischen EHL-CFC und Emicizumab nicht signifikant war (Klamroth et al., 2021). Die Wahl eines Präparats kann also nicht nur anhand der beschriebenen ABR in Studien getroffen werden, sondern schließt zahlreiche individuelle Aspekte ein, die in Studien möglicherweise nicht ausreichend abgebildet werden können.

8.3.3 Blutungsraten und transfusionsassoziierte Infektionen

Die Thematik der transfusionsassoziierten Infektionen scheint mit den heute verfügbaren virusinaktivierten und -eliminierten plasmatischen Faktorkonzentraten oder den rekombinanten Alternativen an Bedeutung verloren zu haben. In einer retrospektiven Studie wurde die Prävalenz von HBV, HCV und HIV im Jahr 2015 bei 1475 Patienten mit einer angeborenen Gerinnungsstörung untersucht und nach deren Alter unterteilt. Es konnte ein deutlicher Zusammenhang zum Patientenalter hergestellt werden. Außerdem wurde gezeigt, dass keine Patienten mit Jahrgang 2000 oder jünger von einer transfusionsassoziierten Infektion betroffen waren (Gharoonpour et al., 2023).

Dennoch ist die Problematik nicht vollständig behoben. Isfordink et al. haben in einem retrospektiven follow-up von 2005 bis 2021 alle Patienten, die HCV-Antikörper positiv waren (n = 382), beobachtet. Dabei haben sie festgestellt, dass selbst 4 % der Patienten nach einem anhaltenden Ansprechen auf eine antivirale Therapie (sustained virological response [SVR]), leberbezogene Komplikationen entwickelt haben. Außerdem war die Anzahl an Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom nach einer direkten antiviralen Therapie höher als nach einer Behandlung mit Interferon. Daher betonen die Autoren die Wichtigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen bei Leberfibrose oder -zirrhose auch nach einer SVR (Isfordink et al., 2023). Während eine aktive oder vergangene Ko-Infektion mit HBV keinen Einfluss auf die Fibrose nimmt (Kucharska et al., 2017), ist eine gleichzeitige Infektion mit HIV mit einem deutlich höheren Risiko für leberbezogene Komplikationen assoziiert (Isfordink et al., 2023).

Insbesondere die leberbezogenen Komplikationen sind aber bei Patienten mit angeborenen Gerinnungsstörungen von Bedeutung, da die Leber Syntheseort der meisten Gerinnungsfaktoren ist und somit erheblichen Einfluss auf das Gerinnungssystem nimmt. In dieser Studie konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Infektionsstatus und der ABR gezeigt werden, wobei auch keine genauere Unterscheidung nach Art der Infektion (HBV, HCV oder HIV) oder möglichen Folgeerscheinungen vorgenommen wurde.

Nielsen et al. haben in einer prospektiven Studie zunächst die Hämostase von 82 Patienten mit chronischer Hepatitis C verglichen mit der 39 gesunder Kontrollen. Nach der SVR von 33 Patienten haben sie erneut deren Gerinnung mit der Gesunder verglichen. Hierfür wurden Standardgerinnungstest, eine Thrombelastographie und eine Thrombozytenaggregometrie (Multiplate®) verwendet. Patienten mit einer HCV-Infektion und einer fortgeschrittenen Fibrose hatten sowohl eine niedrigere Thrombozytenzahl als auch eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion im Multiplate® verglichen mit den Gesunden. Die Thrombelastographie ergab keinen Unterschied. Nach der SVR kam es zwar zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl, dennoch blieb der Unterschied in der

Anzahl und Funktion signifikant im Vergleich zu den gesunden Probanden. Die Thrombelastographie ergab weiterhin keinen Unterschied. Daraus schließen die Autoren, dass es bei einer Leberfunktionsstörung durch Reduktion pro- und antikoagulatorischer Faktoren zwar zu einer Re-Balance kommt, allerdings das Gerinnungssystem auch nach einer SVR deutlich beeinträchtigt bleibt (Nielsen et al., 2017).

Somit ist anzunehmen, dass generell das Gerinnungsgleichgewicht auch bei Lebererkrankungen aufrechterhalten ist. Es ist aber zu bedenken, dass auch leichte zusätzliche Einschränkungen der Gerinnung bei einer bereits bestehenden schweren Koagulopathie, wie beispielsweise der schweren Hämophilie A, additiv zu reiner hämorrhagischen Diathese beitragen können und zu einer deutlichen Steigerung der Krankheitslast beitragen können.

8.3.4 Blutungsraten und HJHS

Die Gelenksblutungen mit konsekutiven Arthropathien sind die klassischen Manifestationen der Hämophilie. Eine initiale Blutung in der Synovia löst eine Entzündung aus. Nach wiederkehrenden Blutungen entsteht eine chronische Synovitis mit einer Hypervaskularisierung, die das Risiko einer erneuten Blutung steigert und in einen Circulus vitiosus münden kann (Kurth et al., 2002). Es gilt also auf der einen Seite Blutungen zu verhindern, auf der anderen Seite sollen aber auch zu erwartende Gelenksmanifestationen frühzeitig erkannt werden, um durch eine interdisziplinäre Behandlung die Struktur und Funktion erhalten zu können. Hierfür hat sich neben bildgebenden Verfahren der HJHS als klinischer Test bewährt (Cuesta-Barriuso et al., 2022; St-Louis et al., 2022).

Die in dieser Beobachtung erhobenen HJHS und die dazugehörige Anzahl an Blutungen aus dem Jahr 2020 wurden in einem Punktdiagramm aufgetragen. Auch wenn nach Spearman keine signifikante Korrelation vorliegt, so lässt sich dennoch anhand der Trendlinie ein positiver Zusammenhang erahnen.

Da sowohl eine hohe Anzahl an Blutungen zu einem hohen HJHS führt als auch bei stark vorgeschädigtem Gelenkstatus mit hohem HJHS mehr Gelenksblutungen auftreten, begünstigen sich diese zwei Faktoren, unterhalten die Arthropathie und die Durchbrechung des Circulus vitiosus wird bei fortgeschrittener Gelenkschädigung immer schwieriger. Aus den aggregierten Daten zum Langzeit-Outcome aus den HAVEN-Studien I–IV geht hervor, dass sich die behandlungsbedürftigen Blutungen in Zielgelenken von den Wochen 1–24 auf ein Viertel in den Wochen 121–144 reduziert haben (Callaghan et al., 2021). Daraus lässt sich schließen, dass die Erholung der Zielgelenke über zwei Jahre in Anspruch genommen hat. In einer Studie zum Langzeit-Outcome nach einer Umstellung von einer Behandlung bei Bedarf mit einem SHL-CFC auf eine Prophylaxe mit einem EHL-CFC wurde gezeigt, dass die Verbesserung der Gelenksgesundheit gemessen am modifizierten HJHS bei Patienten zwischen zwölf und 25 Jahren deutlicher ausgeprägt war als bei Patienten zwischen 26 und 40 Jahren (Álvarez-Román et al., 2023). Auch hier darf angenommen werden, dass im jüngeren Alter die Gelenke weniger vorgeschädigt waren und daher eine Erholung leichter möglich war. Aus diesem Grund empfiehlt die WFH-Leitlinie den Beginn einer Prophylaxe vor dem Beginn einer Gelenkerkrankung, idealerweise vor dem Alter von drei Jahren (Srivastava et al., 2020).

8.4 Dokumentation, Kontrolluntersuchungen und deren Verhältnis zur Adhärenz

8.4.1 Dokumentation und Digitalisierung

Die Dokumentation ist ein wichtiger Bestandteil der umfassenden Hämophiliebehandlung. Abgesehen von der verpflichtenden Chargendokumentation gemäß § 14 des Transfusionsgesetzes beinhaltet eine vollständige Dokumentation auch die Aufzeichnung von Blutungen mit Lokalisation und deren Auslöser, falls es einen gab (TFG, 2023, § 14). Wie gründlich Blutungen dokumentiert wurden, bleibt jedoch unbekannt und kann nicht überprüft werden, da die Wahrnehmung derselben subjektiv ist und allein in den Händen des Patienten liegt. Die WHO-Leitlinie erwähnt daher die Dokumentation als einen wesentlichen Bestandteil der Heimselbstbehandlung (Srivastava et al., 2020). In dieser Untersuchung definierte sich die Vollständigkeit der Dokumentation folglich allein über die dokumentierten Chargen.

Diese Analyse konnte im Beobachtungszeitraum eine signifikante Zunahme der vollständigen Dokumentationen der Faktorsubstitution von einem Anteil von 43 % auf 85 % zeigen ($p < 0,001$). Diese Entwicklung ist in erster Linie durch Aufklärung über die Dokumentationspflicht und Aufforderung der Patienten zur Dokumentation und Abgabe derselben entstanden. Parallel zu dieser Entwicklung verringerte sich die Diskrepanz zwischen rezeptierten und dokumentierten Faktoreinheiten. Es ist davon auszugehen, dass die verbesserte Dokumentation dazu beigetragen hat, dass die dokumentierten Faktoreinheiten mit den rezeptierten Faktoreinheiten im Verlauf nahezu übereinstimmen.

In zahlreichen Studien wird keine konkrete Aussage über die patienteneigene Dokumentationsqualität getroffen. Häufig werden die Informationen Datenbanken, zum Beispiel von Versicherungen oder Apotheken entnommen (Aledort et al., 2020; Escobar et al., 2023; Tortella et al., 2018) oder einzig die in Hämophiliezentren vorliegenden Informationen verwendet (Fischer et al., 2013; Jamal et al., 2023; Malec et al., 2020). Wurden nur Patienten mit einer vollständigen Dokumentation eingeschlossen, ist dieses Kriterium nicht genauer definiert worden (Ay et al., 2021; Munawar Ali et al., 2023). Ay et al. beschreiben in ihren „real-world“-Daten aus dem Hämophiliezentrum Wien aus den Jahren 2012 bis 2017, dass von 104 Patienten 46 Patienten ohne Dokumentation ausgeschlossen wurden (Ay et al., 2020). Das entspricht einem Anteil von 44 %.

Im Jahr 2019 wurde in unserem Hämophiliezentrum das digitale Dokumentationstagebuch Haemoassist® eingeführt. Bereits ein Jahr später führten die Hälfte der Patienten eine vollständige digitale Dokumentation. Weitere circa 10 % hatten Zugang zur App, nutzten diese jedoch nicht.

Im gleichen Jahr wurden in Hong Kong 56 Patienten im Rahmen einer Studie zu einem zukünftigen Umgang mit einer digitalen Dokumentationsmöglichkeit befragt. Grundsätzlich waren die Teilnehmer vertraut im Umgang mit mobilen Apps und bereit eine solche auch für die Dokumentation in Bezug auf die Hämophilie zu nutzen (Cheung et al., 2021). Zapotocka et al. evaluierten von Dezember 2020 bis Mai 2021 die App florio®HAEMO, indem sie mittels Fragebogen 66 Nutzer befragten. Knapp 90 % der Patienten waren mit der App zufrieden und knapp 80 % gaben an, dass diese ein sehr wichtiger Bestandteil ihres Alltags sei und Sicherheit vermittele (Zapotocka et al., 2022). In einem Review von Qian et al. wurden mehrere Studien zu telemedizinischen Interventionen analysiert, die durch digitale Dokumentation von einer verbesserten Adhärenz sowohl in Bezug auf eine vollständige Dokumentation als auch in Bezug auf die prophylaktische Substitution sprechen. Es konnte ebenfalls eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden (Qian et al., 2019).

Demnach gilt es die digitale Dokumentation im Sinne einer besseren Patientenversorgung zu fördern. Durch die Digitalisierung wird auch die Möglichkeit eröffnet, dem Hämophiliezentrum sofortigen Zugang zu den Informationen zu verschaffen und dadurch, falls erforderlich, auch bei Blutungen im häuslichen Umfeld eine optimierte, individualisierte Therapie und Beratung zu gewährleisten.

8.4.2 Kontrolluntersuchungen

In der WFH-Leitlinie wird mindestens eine jährliche Kontrolluntersuchung für Erwachsene empfohlen (Srivastava et al., 2020).

In unserem Hämophiliezentrum werden den Patienten in der Regel zwei Checkups pro Jahr nahegelegt. Die Auswertung zeigt einen leicht steigenden Durchschnittswert für die Kontrolluntersuchungen, wobei der Median in allen Jahren, mit Ausnahme von 2018, bei eins lag. Da hier alle geplanten Vorstellungen im Hämophiliezentrum ausgewertet wurden, sind die Maxima insbesondere in den Jahren 2017 bis 2019 nach der Einführung der EHL-CFCs hoch. Die pharmakokinetischen Bestimmungen hatten häufigere Blutentnahmen und somit mehr Kontrollbesuche zur Folge. Betrachtet man umgekehrt den Anteil der Patienten, die den Leitlinien-Empfehlungen nicht nachgekommen sind und keinen jährlichen Besuch wahrgenommen haben, so dieser über den Beobachtungszeitraum rückläufig und betrug im Jahr 2020 13 %.

Das entspricht ungefähr dem Anteil der fehlenden und unvollständigen Dokumentationen im Jahr 2020. Ob es sich hierbei um die gleichen Patienten handelt, wurde nicht untersucht.

8.4.3 Adhärenz unter verschiedenen Aspekten

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass nicht nur die verschiedenen Faktorkonzentrate und Therapieoptionen oder die Art der Substitution einen Einfluss auf das Outcome haben, sondern auch der Therapieadhärenz ein relevantes Gewicht zukommt (Mancuso et al., 2020; Nwagha et al., 2023). Somit steht auch ihr neben den medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritten eine angemessene Beachtung zu.

Es werden überwiegend zwei Methoden angewendet, um die Adhärenz messbar zu machen. Einerseits kann über einen Fragebogen die subjektive Einschätzung des Patienten ermittelt werden. Hierfür hat sich beispielsweise der VERITAS-Pro-Fragebogen etabliert, der anhand von 24 Fragen zu sechs Punkten die Adhärenz beschreibt (Duncan et al., 2010). Andererseits kann über die Differenz zwischen den rezeptierten Faktoreinheiten und den dokumentierten Faktoreinheiten auf die Genauigkeit in der Umsetzung der Verordnung geschlossen werden. Dabei legen Meijón Ortigueira et al. den Anteil von dokumentierten Faktoreinheiten bei $\geq 85\%$ fest, der erreicht werden muss, um als adhärenz zu gelten und berufen sich dabei auf Expertenmeinungen (Meijón Ortigueira et al., 2023). Dieser Grenzwert wird jedoch nicht einheitlich verwendet. So beschreiben Mancuso et al. Patienten bereits mit einem Anteil von $\geq 80\%$ als adhärenz (Mancuso et al., 2020).

Der Anteil der dokumentierten Faktoreinheiten wurde auch bei den vorliegenden Daten erhoben. Allerdings sollte kritisch hinterfragt werden, inwiefern diese Diskrepanz zwischen rezeptierten und dokumentierten Faktoreinheiten als Indikator für Adhärenz gewertet werden kann. Wie bereits diskutiert, ist die Dokumentationsqualität, die für diese Methode eine ausschlaggebende Grundlage darstellt, nur selten oder unvollständig beschrieben. In der Folge bleibt also auch unklar, ob die dokumentierten Faktoreinheiten wirklich der Realität entsprechen.

Aber auch die fehlenden und unvollständigen Dokumentationen per se, ebenso wie die nicht wahrgenommenen Kontrolluntersuchungen können Ausdruck einer mangelnden Adhärenz sein und

sollten bei einem Gesamtblicks auf die Adhärenz Beachtung finden. In dieser Beobachtung wurde nicht ausgewertet, ob es einen Zusammenhang gab, zwischen unvollständigen Dokumentationen und versäumten Kontrolluntersuchungen und auch die Gründe dafür wurden nicht eruiert.

Welche Umstände die Adhärenz prinzipiell beeinflussen können, wurde jedoch vielfach untersucht und sind meist ein komplexes Zusammenspiel von individuellen Faktoren. In einer Studie von van Os et al. wird nahegelegt, dass eine Verbesserung der Adhärenz insbesondere durch eine Optimierung in Bezug auf die Patientenbedürfnisse erreicht werden kann (van Os et al., 2017). Banov et al. haben anhand eines Fragebogens mit 22 Fragen, die an Patienten, Eltern und Behandelnde gerichtet wurden, zeigen können, dass bei den routinemäßigen Kontrolluntersuchungen Kommunikation eine entscheidende Rolle spielt und durch eine verbesserte Beziehung zwischen Arzt und Patient in der Folge möglicherweise die Therapieadhärenz steigt. Dabei seien insbesondere Themen wie Lebensqualität, Erwartungen und Wünschen des Patienten sowie psychisches Wohlbefinden von großer Bedeutung (Banov et al., 2024).

Gewiss haben die medizinischen Fortschritte zu einer Verbesserung der Lebensqualität und Adhärenz beitragen können, sei es durch die EHL-CFCs oder durch Emicizumab, die durch eine Reduktion der Therapielast die Adhärenz erleichtert haben (Aledort et al., 2020; Lambert et al., 2023; Tagliaferri et al., 2020).

Vor diesem Hintergrund ist es unerlässlich einen Therapieplan im gegenseitigen Einverständnis und nach ausreichend Aufklärung zu erstellen. Auch sportliche Aktivitäten und Lebensstil sollten in die Therapieplanung einbezogen werden (Hermans et al., 2022). Zweifel an der Notwendigkeit einer prophylaktischen Substitution sind mit einer niedrigeren Adhärenz vergesellschaftet (van Os et al., 2017). Auch hier können mobile Apps unterstützend genutzt werden. Sie bieten die Möglichkeit zur breiten Wissensvermittlung und Aufklärung außerhalb der kurz bemessenen Zeit während des Besuchs im Hämophiliezentrum (Qian et al., 2019).

Patienten geben nach eigener Einschätzung an, dass das Vergessen einer Medikamentenapplikation einen relevanten Beitrag zur Non-Adhärenz leistet (van Os et al., 2017). Auch hier kann eine Erinnerungsfunktion über eine App Abhilfe schaffen, die auch zur Erinnerung an anstehende Kontrolluntersuchungen genutzt werden könnte.

Auch organisatorische Hürden, wie eine möglicherweise weite Anfahrt zum Hämophiliezentrum, sollten thematisiert werden und als Ursache für Non-Adhärenz ausgeschlossen werden (Banov et al., 2024). Hier können individuelle Lösungen in Kooperation mit dem Hausarzt oder einem näherliegenden regionalen Hämophiliezentrum hilfreich sein.

Zuletzt muss auch dem psychischen Wohlbefinden Aufmerksamkeit zukommen. Wiley et al. beschreiben beispielhaft psychische Belastungen wie Angst, soziale Stigmatisierung oder Beziehungsprobleme, die Patienten mit HA in Telefoninterviews offengelegt haben (Wiley et al., 2019). Um diesen Bedürfnissen gerecht zu werden, ist ein multiprofessionelles Team erforderlich, das auch Sozialarbeiter oder Psychologen einschließt (Srivastava et al., 2020).

Adäquates Eingehen auf die vielschichtigen Patientenbedürfnisse kann also die Adhärenz verbessern.

8.5 Optimierte Therapiekonzepte und ökonomische Betrachtungen

Die bereits diskutierten „neueren“ Behandlungsmöglichkeiten mit Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentraten oder mit der non-factor-replacement Therapie durch Emicizumab finden mittlerweile zunehmende Verbreitung. Auch intensivierte Therapiekonzepte mit regelmäßiger Prophylaxe und höheren Talspiegeln sind in einkommensstarken Ländern weit verbreitet und haben das Outcome in vielerlei Hinsicht verbessert – niedrigere Blutungsraten, bessere Gelenksgesundheit und weniger Therapielast.

Aktuelle Studien deuten auf vielversprechende Ergebnisse für weitere non-factor-replacement Therapien hin, die analog zu Emicizumab durch den subkutanen Applikationsweg bei schwierigen Venenverhältnissen problemlos eingesetzt werden können und auch für Patienten mit Hemmkörpern geeignet sind. Der Effekt beruht auf einer Re-Balance pro- und antikoagulatorischer Faktoren (Okaygoun et al., 2021).

Fitusiran ist eine small-interfering RNA, die die mRNA von Antithrombin bindet und degradiert. Konsekutiv wird weniger Antithrombin generiert. Somit wird der proteolytische Abbau von Thrombin durch Antithrombin reduziert und das Gerinnungsgleichgewicht zu Gunsten der Hämostase beeinflusst (Young et al., 2023). Auf diese Weise kann Blutungen vorgebeugt werden ohne FVIII oder FIX zu substituieren. Die Phase-III-Studie ATLAS hat mehrere Studienarme und ist noch nicht abgeschlossen. Die Ergebnisse eines Studienarms, der 65 Patienten mit oder ohne Hemmkörper und vorangegangener prophylaktischer Faktorsubstitution untersucht hat, konnten unter Fitusiran eine Abnahme der ABR und eine Zunahme der zero-bleed-rate zeigen (Kenet et al., 2024).

Auch die monoklonalen Antikörper Concizumab und Marstacimab beeinflussen das Gleichgewicht prokoagulatorisch. Sie sind gegen den TFPI gerichtet, der normalerweise durch reversible Bindung an aktivierten Faktor Xa und den tissue-factor-Faktor-VIIa-Komplex die Gerinnungskaskade inhibiert. Durch Hemmung des TFPI kommt es zur Wiederherstellung der Thrombingenerierung, die Hämostase wird begünstigt und auch hier kann ohne Ersatz von FVIII oder FXI durch prophylaktische Applikation des Antikörpers Blutungen vorgebeugt werden (Mahlangu, 2021). Ergebnisse aus der Phase-II-Studie zu Concizumab zeigen eine Reduktion der ABR bei täglicher subkutaner Applikation im Vergleich zu einer Therapie bei Bedarf mit rFVIIa, während die Phase-III-Studie noch nicht abgeschlossen ist (Shapiro et al., 2022). Auch für Marstacimab konnte in der Phase-II-Studie bei einer einmal wöchentlichen subkutanen Applikation eine Reduktion der ABR im Vergleich zur ermittelten ABR vor Studienbeginn gezeigt werden (Mahlangu et al., 2023).

Große Hoffnung wird auch in die neu zugelassenen Gentherapien gesetzt, die eine möglichst langfristige Anhebung der Faktorspiegel zum Ziel haben. Über ein Adeno-assoziiertes Virus als viraler Vektor wird das FVIII-Gen oder das FIX-Gen in Hepatozyten eingebracht, so dass dort die körpereigene Faktorsynthese aufgenommen werden kann. Im Gegensatz zu FIX wird FVIII physiologischerweise nicht in Hepatozyten, sondern in den Sinusoidalzellen der Leber synthetisiert, so dass die Hepatozyten bei der HA eine Adaptationszeit benötigen. Nach einer Gentherapie wurden Faktorspiegel im Bereich einer milden Hämophilie bis hin zu normalen Werten gemessen (Miesbach et al., 2022). Auch wenn diese Therapieoption vielversprechend ist, bleiben dennoch einige Einschränkungen. Während die Faktorspiegel bei der HB nach einer Gentherapie über mehrere Jahre nahezu konstant bleiben, wurde bei der HA ein Abfall der Faktorkonzentration bereits nach einem Jahr festgestellt. Die Hepatozyten präsentieren Vektorfragmente auf ihrer Oberfläche und können damit eine toxische T-Zellreaktion auslösen. Das könnte die Ursache für einen Transaminasenanstieg und die Abnahme der

Faktorsynthese sein. Daher ist in vielen Fällen eine Immunsuppression mit Glucocorticoiden erforderlich, in einigen Fällen auch der Wiederbeginn einer prophylaktischen Substitution (Leebeek & Miesbach, 2021; Miesbach et al., 2022). Außerdem kann eine vorbestehende Immunisierung gegen Adeno-assoziierte Viren möglicherweise eine Gentherapie ineffektiv machen. Schließlich bietet sie bislang keine Lösung für Patienten mit Hemmkörpern. Tierexperimente deuten jedoch darauf hin, dass eine Gentherapie im Sinne einer ITI genutzt werden könnte (Chou et al., 2023).

Auf dieser fortschrittlichen Grundlage ist es möglich, die Lebensqualität der Patienten zu verbessern und neue Therapieziele zu definieren. Skinner et al. haben stufenweise Ziele definiert, die einen Ziel-Talspiegel von $>1\%$ weit übersteigen und neben normaler Mobilität und Freisein von Blutungen auch bei Traumata auf der letzten Stufe von normalisierter Hämostase sprechen (Skinner et al., 2020). Während sich die Therapielandschaft durch die verschiedenen neuen und zu erwartenden Errungenschaften und Optimierungsmöglichkeiten revolutioniert und damit auch die Forderung nach neuen Therapiezielen laut wird, bleibt die Frage nach den wirtschaftlichen Implikationen dieser Entwicklungen offen.

Zahlreiche Studien haben verschiedene Therapien durch Kostenanalysen verglichen. Ay et al. stellten nach einem Wechsel von einer Substitution mit einem SHL-CFC auf ein EHL-CFC eine Zunahme der monatlichen Medikamenten-bezogenen Kosten fest (Ay et al., 2021), während Modell-Analysen zu lebenslangen Gesamtkosten eine Behandlung mit einem SHL-CFC teurer erscheinen lassen als eine Therapie mit einem EHL-CFC (Henry et al., 2018). Weitere Studien legen nahe, dass eine Behandlung mit Emicizumab kostenintensiver ist als eine individualisierte Prophylaxe mit einem EHL-CFC (Kragh et al., 2023; Mancuso et al., 2022). Im Gegensatz dazu kommen Patel et al. in einer US-amerikanischen Kostenberechnung bei Kindern zum Ergebnis, das Emicizumab kostengünstiger zu sein scheint (Patel et al., 2019). Wahrscheinlichkeitsanalysen für die Kosten einer Gentherapie mit Etranacogene dezaparovec lassen vermuten, dass die Gesamtkosten dieser Gentherapie günstiger ausfallen als eine Prophylaxe mit einem EHL-CFC, wobei die Autoren selbst die Limitation der wenigen und nur kurzfristigen Daten nennen (Meier et al., 2024). Bei diesen Studien werden allerdings die Kosten auf unterschiedliche Weise ermittelt beziehungsweise berechnet und sind daher nicht direkt vergleichbar.

In einer Studie von Merrill et al. wurde dargelegt, dass durch ein qualitätsverbesserndes Projekt die Gesamtbehandlungskosten reduziert werden konnten. Dieses Projekt hatte drei Schwerpunkte. Erstens sollten Hospitalisationen und Besuche in der Notaufnahme vormieden werden, zweitens sollte die prophylaktische Substitution forciert werden und drittens sollte die Kommunikation verbessert werden, unter anderem durch zusätzlich angebotene Telefon- oder Videogespräche. Während die Autoren die Reduktion der Kosten nicht einer einzelnen dieser Maßnahmen zuordnen konnten, betonen sie die Wichtigkeit einer zielgerichteten und optimierten Behandlung, die durch qualitätsverbessernde Projekte implementiert werden kann (Merrill et al., 2024). Daraus kann geschlossen werden, dass mit qualitätsverbessernden Maßnahmen nicht nur die Kosten gesenkt werden, sondern auch für den Patienten besser Sorge getragen werden kann.

Dennoch reichen die Forderungen von Skinner et al. deutlich weiter und kritisieren die niedrigen Ziel-Talspiegel (Skinner et al., 2020). Allerdings sind insbesondere in einkommensschwachen Ländern viele Patienten mit Hämophilie, gerade wegen der finanziellen Limitierung, nicht optimal versorgt. Hier ist es vielfach schon unmöglich die restriktiven Forderungen der Leitlinie umzusetzen (Ghosh & Ghosh, 2016). Dieses Problem zu lösen, hat sich WFH zur Aufgabe gemacht (WFH, 2024).

Aber auch in einkommensstarken Ländern ist ein verantwortungsvoller Umgang mit finanziellen Ressourcen, sowohl bei pharmazeutischen Unternehmen als auch bei Versicherungsträgern, Behandlern, Patienten und Angehörigen unerlässlich. Um dieser Forderung und den optimierten Therapiezielen gerecht zu werden, gilt es individuelle und zielorientierte Therapiekonzepte im Einvernehmen mit den Patienten zu erstellen.

8.6 Limitationen

Bei dieser Studie wurden retrospektive Daten aus der klinischen Routine verwendet, die nicht generiert wurden, um bestimmte Fragestellungen zu beantworten oder sogar die Über- oder Unterlegenheit eines Medikaments zu prüfen. Es konnten nur die Daten genutzt werden, die bereits vorliegend waren.

Da ein relevanter Anteil der Daten den Dokumentationen der Patienten entnommen wurde, war die Datenqualität und -vollständigkeit sehr stark von der Dokumentationsqualität und -vollständigkeit der Patienten abhängig. Durch zahlreiche Datenlücken war die Vollständigkeit nur bei wenigen Datensätzen gegeben, die für bestimmte Auswertungen aber unerlässlich war (s. Ausschlusskriterien). Dadurch ist die ohnehin schon kleine Patientenpopulation auf eine noch kleinere Datenmenge geschrumpft.

Es wurden nur die Daten eines einzelnen Zentrums verwendet, wodurch zentrumsspezifische Aspekte und Eigenschaften die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst haben. Insbesondere bei einer seltenen Erkrankung sind die Patientenzahlen eines einzelnen Zentrums nicht ausreichend, um eine Fallzahlplanung durchzuführen. Somit war die Patientenzahl vorgegeben durch die Anzahl der im Hämophiliezentrum behandelten Patienten.

Bei der Ermittlung des Faktorverbrauchs pro Patienten wurden Mittelwerte dargestellt. Diese erlauben allerdings keine adäquate Beurteilung von einzelnen individualisierten Therapiekonzepten, sondern geben lediglich einen allgemeinen, groben Einblick.

Der festgelegte Beobachtungszeitraum war auf sieben Jahre und fünf Monate begrenzt. Über diesen Zeitraum ist es möglich bestimmte Entwicklungen festzustellen. Allerdings ist die Zeit nach der Einführung von Emicizumab nur sehr kurz abgebildet, so dass hier sicherlich nur das Bild einer Therapie entsteht, die noch in den Kinderschuhen steht, ohne daraus auf langfristige Ergebnisse oder Erfahrungen extrapolieren zu können.

9 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Darstellung von „real-world“-Daten eines Hämophiliezentrums aus der Behandlung von Patienten mit angeborener Hämophilie oder angeborenem von Willebrand Syndrom wurden die Entwicklungen in der Therapielandschaft mit deren Auswirkungen und möglichen Einflussfaktoren in den Jahren 2014 bis 2021 untersucht; die Ergebnisse spiegeln den Wissenstand sowie die entsprechende Entwicklung in diesem Zeitraum wider.

Im Beobachtungszeitraum sowie darüber hinaus wurde insbesondere die Behandlung der Hämophilie wesentlich optimiert, sowohl durch die Einführung neuer Therapieoptionen als auch durch neue Studiendaten, Leitlinienempfehlungen und Therapieziele.

Einerseits bildet sich der medizinisch-wissenschaftliche Fortschritt mit den Behandlungsmöglichkeiten von den plasmatischen und rekombinanten Faktorkonzentraten über die Halbwertszeit-verlängerten Faktorkonzentrate hin zur non-factor-replacement Therapie auch im klinischen Alltag ab. Es zeigte sich eine erhebliche Zunahme der neuen Behandlungsoptionen im beobachteten Kollektiv.

Andererseits ist eine Optimierung der Therapiekonzepte gezeigt worden mit einer deutlichen Zunahme der regelmäßigen Prophylaxe, einer Erhöhung der Ziel-Talspiegel und insbesondere einer Optimierung und Individualisierung der Therapie. Diese Entwicklung war verbunden mit einer Zunahme des zentrumsweiten Faktorverbrauchs.

Als Folge der neuen Behandlungsoptionen und möglicherweise auch der optimierten Therapiekonzepte konnte eine abnehmende Tendenz in den Blutungsraten gezeigt werden. Die verbesserte Dokumentationsqualität sowie die tendenzielle Zunahme der Kontrolluntersuchungen sprechen für einen Anstieg der Adhärenz.

Auch wenn diese Effekte teilweise statistisch nicht signifikant sind und die Aussagekraft bei retrospektiven Daten und kleinem Kollektiv nur eingeschränkt ist, so zeigen diese Daten dennoch, dass eine umfassende Behandlung mit stetiger Anpassung und Optimierung auf medizinischer sowie patientenbezogener Ebene das Outcome positiv beeinflusst. Wie sich die neusten Therapieoptionen in „real-world“-Daten präsentieren werden, bleibt Inhalt zukünftiger Studien.

10 Literaturverzeichnis

- Abdelgawad, H. A. H., Foster, R. & Otto, M. (2024). Nothing short of a revolution: Novel extended half-life factor VIII replacement products and non-replacement agents reshape the treatment landscape in hemophilia A. *Blood Reviews*, 64, Artikel 101164. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2023.101164>
- Aggeler, P. M. (1969). Von Willebrand's disease. *California Medicine*, 111(2), 143-145. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1503579/pdf/califmed00014-0066c.pdf>
- Aledort, L., Mannucci, P. M., Schramm, W. & Tarantino, M. (2019). Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfusion*, 17(6), 479-486. <https://doi.org/10.2450/2019.0211-19>
- Aledort, L., Milligan, S., Watt, M. & Booth, J. (2020). A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 26(4), 492-503. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.4.492>
- Álvarez-Román, M. T., Shapiro, A. D., Ragni, M. V., Palmborg, H., Bystrická, L., Szamosi, J., Casiano, S. & Chambost, H. (2023). Long-term outcomes of prophylaxis with a recombinant factor VIII Fc or recombinant factor IX Fc in patients with hemophilia previously treated on demand. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(6), Artikel e102163. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102163>
- Arzneimittelgesetz. (1961). https://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav#__bgbl__%2F%2F*%5B%40attr_id%3D%27bgbl161s0533.pdf%27%5D__1714911130757
- Arzneimittelgesetz. (2023). https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/AMG.pdf
- Atiq, F., Heijdra, J., Snijders, F., Boender, J., Kempers, E., van Heerde, W. L., Maas, D., Krouwel, S., Schoormans, S. C., de Meris, J., Schols, S. E. M., van Galen, K. P. M., van der Bom, J. G., Cnossen, M. H., Meijer, K., Fijnvandraat, K., Eikenboom, J. & Leebeek, F. W. G. (2022). Desmopressin response depends on the presence and type of genetic variants in patients with type 1 and type 2 von Willebrand disease. *Blood Advances*, 6(18), 5317-5326. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006757>
- Ay, C., Feistritzer, C., Retzl, J., Schuster, G., Vavrovsky, A., Perschy, L. & Pabinger, I. (2021). Bleeding outcomes and factor utilization after switching to an extended half-life product for prophylaxis in haemophilia A in Austria. *Scientific Reports*, 11(1), Artikel 12967. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92245-5>
- Ay, C., Perschy, L., Rejtö, J., Kaider, A. & Pabinger, I. (2020). Treatment patterns and bleeding outcomes in persons with severe hemophilia A and B in a real-world setting. *Annals of Hematology*, 99(12), 2763-2771. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04250-9>
- Banov, L., Linari, S., Ambroso, L., Ferri Grazi, E., Gallo, S., Pasqualetti, P. & Mancuso, M. E. (2024). Better Communication for Better Management of Persons with Hemophilia: Results from a Patients'-Clinicians' Project to Address the New Therapeutic Landscape. *Journal of Clinical Medicine*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/jcm13020568>
- Berntorp, E., Hermans, C., Solms, A., Poulsen, L. & Mancuso, M. E. (2021). Optimising prophylaxis in haemophilia A: The ups and downs of treatment. *Blood Reviews*, 50, Artikel 100852. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100852>
- Berntorp, E., LeBeau, P., Ragni, M. V., Borhany, M., Abajas, Y. L., Tarantino, M. D., Holstein, K., Croteau, S. E., Liesner, R., Tarango, C., Carvalho, M., McGuinn, C., Funding, E., Kempton, C. L., Bidlingmaier, C., Cohen, A., Oldenburg, J., Kearney, S., Knoll, C., . . . Astermark, J. (2022). Quality of life in a large multinational haemophilia B cohort (The B-Natural study) - Unmet needs remain. *Haemophilia*, 28(3), 453-461. <https://doi.org/10.1111/hae.14525>
- Berntorp, E., Negrier, C., Gozzi, P., Blaas, P. M. & Lethagen, S. (2016). Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIII-Fc. *Haemophilia*, 22(3), 389-396. <https://doi.org/10.1111/hae.12887>

- Berntorp, E., Peake, I., Budde, U., Laffan, M., Montgomery, R., Windyga, J., Goodeve, A., Petrini, P., von Depka, M., Miesbach, W., Lillicrap, D., Federici, A. B., Lassila, R. & White, G. (2012). von Willebrand's disease: a report from a meeting in the Åland islands. *Haemophilia*, 18(Suppl. 6), 1-13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02925.x>
- Biggs, R., Douglas, A. S., Macfarlane, R. G., Dacie, J. V., Pitney, W. R. & Merskey. (1952). Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *British Medical Journal*, 2, 1378-1382. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4799.1378>
- Blair, H. A. (2019). Emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs*, 79(15), 1697-1707. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01200-2>
- Blanchette, V. S., Key, N. S., Ljung, L. R., Manco-Johnson, M. J., van den Berg, H. M. & Srivastava, A. (2014). Definitions in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12(11), 1935-1939. <https://doi.org/10.1111/jth.12672>
- Blanchette, V. S., Manco-Johnson, M., Santagostino, E. & Ljung, R. (2004). Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia*, 10(Suppl. 4), 97-104. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00998.x>
- Boo, Y. L., Liam, C. C. K., Yong, K. Y., Fann, R. J., Lee, G. W. C., Wilfred, G. & Sathar, J. (2021). Haemophilia care and outcome in a major haemophilia treatment centre in Malaysia. *Medical Journal of Malaysia*, 76(1), 46-50. <https://www.e-mjm.org/2021/v76n1/haemophilia.pdf>
- Brown, L. J., La, H. A., Li, J., Brunner, M., Snoke, M. & Kerr, A. M. (2020). The societal burden of haemophilia A. I - A snapshot of haemophilia A in Australia and beyond. *Haemophilia*, 26(Suppl 5), 3-10. <https://doi.org/10.1111/hae.14102>
- Callaghan, M. U., Negrier, C., Paz-Priel, I., Chang, T., Chebon, S., Lehle, M., Mahlangu, J., Young, G., Kruse-Jarres, R., Mancuso, M. E., Niggli, M., Howard, M., Bienz, N. S., Shima, M., Jiménez-Yuste, V., Schmitt, C., Asikanius, E., Levy, G. G., Pipe, S. W. & Oldenburg, J. (2021). Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*, 137(16), 2231-2242. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009217>
- Chai-Adisaksopha, C., Nevitt, S. J., Simpson, M. L., Janbain, M. & Konkle, B. A. (2017). Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database of Systemic Reviews*, 9(9), Artikel CD011441. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011441.pub2>
- Cheung, Y. T., Lam, P. H., Lam, T. T., Lam, H. H. W. & Li, C. K. (2021). Technology Acceptance Among Patients With Hemophilia in Hong Kong and Their Expectations of a Mobile Health App to Promote Self-management: Survey Study. *Journal of Medical Internet Research Formative Research*, 5(9), Artikel e27985. <https://doi.org/10.2196/27985>
- Chhabra, A., Spurden, D., Fogarty, P. F., Tortella, B. J., Rubinstein, E., Harris, S., Pleil, A. M., Mellor, J., de Courcy, J. & Alvir, J. (2020). Real-world outcomes associated with standard half-life and extended half-life factor replacement products for treatment of haemophilia A and B. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 31(3), 186-192. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195855/>
- Chorba, T. L., Holman, R. C., Clarke, M. J. & Evatt, B. L. (2001). Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. *American Journal of Hematology*, 66(4), 229-240. <https://doi.org/10.1002/ajh.1050>
- Chou, S. C., Hsu, Y. C. & Lin, S. W. (2023). Gene therapy for hemophilia, a clinical viewpoint. *Journal of the Formosan Medical Association*, 122(11), 1101-1110. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2023.05.008>
- Chowdary, P., Fischer, K., Collins, P. W., Cotterill, A., Konkle, B. A., Blanchette, V., Pipe, S. W., Berntorp, E., Wolfsegger, M., Engl, W. & Spotts, G. (2020). Modeling to Predict Factor VIII Levels Associated with Zero Bleeds in Patients with Severe Hemophilia A Initiated on Tertiary Prophylaxis. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(5), 728-736. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1709519>
- CLS Behring. (2012, April). *Fachinformation Haemate® P 250/500/1000*. https://www.haemate.de/documents/70722/76407/Fachinformation_Haemate_P.pdf

- Connell, N. T., Flood, V. H., Brignardello-Petersen, R., Abdul-Kadir, R., Arapshian, A., Couper, S., Grow, J. M., Kouides, P., Laffan, M., Lavin, M., Leebeek, F. W. G., O'Brien, S. H., Ozelo, M. C., Tosetto, A., Weyand, A. C., James, P. D., Kalot, M. A., Husainat, N. & Mustafa, R. A. (2021). ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Advances*, 5(1), 301-325. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>
- Cuesta-Barriuso, R., Donoso-Úbeda, E., Meroño-Gallut, J., Ucero-Lozano, R. & Pérez-Llanes, R. (2022). Hemophilic Arthropathy: Barriers to Early Diagnosis and Management. *Journal of Blood Medicine*, 13, 589-601. <https://doi.org/10.2147/jbm.S343924>
- den Uijl, I., Biesma, D., Grobbee, D. & Fischer, K. (2014). Outcome in moderate haemophilia. *Blood Transfusion*, 12(Suppl. 1), 330-336. <https://doi.org/10.2450/2012.0091-12>
- Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. (o. D.) *Hämophiliezentren*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von https://www.dhg.de/haemophiliezentren.html?tx_dhg_centers%5Baction%5D=list&tx_dhg_centers%5Bcontroller%5D=Center&cHash=be355d079fd2de4c7691eafab9ba89bc
- Donners, A., van der Zwet, K., Egberts, A. C. G., Fijnvandraat, K., Mathôt, R., Kruis, I., Cnossen, M. H., Schutgens, R., Urbanus, R. T. & Fischer, K. (2023). DoSEmi study protocol: a phase IV, multicentre, open-label, crossover study to evaluate non-inferiority of pharmacokinetic-guided reduced dosing compared with conventional dosing of emicizumab in people with haemophilia A. *British Medical Journal Open*, 13(6), Artikel e072363. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2023-072363>
- Duncan, N., Kronenberger, W., Roberson, C. & Shapiro, A. (2010). VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia*, 16(2), 247-255. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2009.02129.x>
- Escobar, M., Agrawal, N., Chatterjee, S., Bhattacharya, S., Caicedo, J., Bullano, M. & Schultz, B. G. (2023). Impact of switching prophylaxis treatment from factor VIII to emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors. *Journal of Medical Economics*, 26(1), 574-580. <https://doi.org/10.1080/13696998.2023.2196922>
- Escobar, M. & Sallah, S. (2013). Hemophilia A and hemophilia B: focus on arthropathy and variables affecting bleeding severity and prophylaxis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(8), 1449-1453. <https://doi.org/10.1111/jth.12317>
- Ettingshausen, C. E., Hermans, C., Holme, P. A., Cid, A. R., Khair, K., Oldenburg, J., Négrier, C., Botha, J., Lelli, A. & Windyga, J. (2023). Real-world data in patients with congenital hemophilia and inhibitors: final data from the FEIBA Global Outcome (FEIBA GO) study. *Therapeutic Advances in Hematology*, 14. <https://doi.org/10.1177/20406207231184323>
- European Medicines Agency. (2016, Mai). *Alprolix eftrenonacog alfa*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/alprolix-epar-summary-public_en.pdf
- European Medicines Agency. (2016, Mai). *Idelvion albutrepenonacog alfa*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/idelvion-epar-summary-public_en.pdf
- European Medicines Agency. (2018, Oktober). *Elocta (Efmoroctocog alfa)*. https://ema.europa.eu/en/documents/overview/eloceta-epar-medicine-overview_en.pdf
- Farrugia, A., Smit, C. & Buzzi, A. (2022). The legacy of haemophilia: Memories and reflections from three survivors. *Haemophilia*, 28(5), 872-884. <https://doi.org/10.1111/hae.14587>
- Fischer, K., Steen Carlsson, K., Petrini, P., Holmström, M., Ljung, R., van den Berg, H. M. & Berntorp, E. (2013). Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood*, 122(7), 1129-1136. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-12-470898>
- Fukutake, K., Togo, K., Xu, L., Markson, L. E., Alvir, J. M. J., Winburn, I. & Karumori, T. (2023). Real-World Amount of Clotting Factor Concentrates Dispensed and Annual Medical Expenditures for Japanese Patients with Hemophilia B. *Journal of Blood Medicine*, 14, 649-661. <https://doi.org/10.2147/jbm.S418818>

- Gelbenegger, G., Schoergenhofer, C., Knoebl, P. & Jilma, B. (2020). Bridging the Missing Link with Emicizumab: A Bispecific Antibody for Treatment of Hemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(10), 1357-1370. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714279>
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. (o. D.). *Die GTH*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://gth-online.org>
- Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittelversorgung. (2019). https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/GuV/G/GSAV_bgb119_S.1202_150819.pdf
- Gharoonpour, A., Maleki, S., Sharifi, H., Osia, S., Sharafi, H. & Keshvari, M. (2023). Trends in the Prevalence of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, and HIV Infections in Iranian Patients with Hereditary Bleeding Disorders. *Pathogens*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/pathogens12040555>
- Ghosh, K. & Ghosh, K. (2016). Management of Haemophilia in Developing Countries: Challenges and Options. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*, 32(3), 347-355. <https://doi.org/10.1007/s12288-015-0562-x>
- Graf, L. (2018). Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 45(2), 86-91. <https://doi.org/10.1159/000488060>
- Gualtierotti, R., Solimeno, L. P. & Peyvandi, F. (2021). Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(9), 2112-2121. <https://doi.org/10.1111/jth.15444>
- Hassan, S., Monahan, R. C., Mauser-Bunschoten, E. P., van Vulpen, L. F. D., Eikenboom, J., Beckers, E. A. M., Hooimeijer, L., Ypma, P. F., Nieuwenhuizen, L., Coppens, M., Schols, S. E. M., Leebeek, F. W. G., Smit, C., Driessens, M. H., le Cessie, S., van Balen, E. C., Rosendaal, F. R., van der Bom, J. G. & Gouw, S. C. (2021). Mortality, life expectancy, and causes of death of persons with hemophilia in the Netherlands 2001-2018. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 19(3), 645-653. <https://doi.org/10.1111/jth.15182>
- Hazendonk, H., Heijdra, J. M., de Jager, N. C. B., Veerman, H. C., Boender, J., van Moort, I., Mathôt, R. A. A., Meijer, K., Laros-van Gorkom, B. A. P., Eikenboom, J., Fijnvandraat, K., Leebeek, F. W. G. & Cnossen, M. H. (2018). Analysis of current perioperative management with Haemate® P/Humate P® in von Willebrand disease: Identifying the need for personalized treatment. *Haemophilia*, 24(3), 460-470. <https://doi.org/10.1111/hae.13451>
- Hemmingsson, E., Ekblom, Ö., Kallings, L. V., Andersson, G., Wallin, P., Söderling, J., Blom, V., Ekblom, B. & Ekblom-Bak, E. (2021). Prevalence and time trends of overweight, obesity and severe obesity in 447,925 Swedish adults, 1995-2017. *Scandinavian Journal of Public Health*, 49(4), 377-383. <https://doi.org/10.1177/1403494820914802>
- Henck, S. (2021). Die Neuordnung der Hämphilie-Versorgung mit dem Gesetz für mehr Sicherheit in der Arzneimittel-Versorgung. *Das E-Magazin des GKV-Spitzenverbandes*, 21. https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/21/autorenbeitrag/21_haemophilie/21_haemophilie.html
- Henry, N., Jovanović, J., Schlueter, M., Kritikou, P., Wilson, K. & Myrén, K. J. (2018). Cost-utility analysis of life-long prophylaxis with recombinant factor VIII Fc vs recombinant factor VIII for the management of severe hemophilia A in Sweden. *Journal of Medical Economics*, 21(4), 318-325. <https://doi.org/10.1080/13696998.2017.1405816>
- Hermans, C., Noone, D., Benson, G., Dolan, G., Eichler, H., Jiménez-Yuste, V., Königs, C., Lobet, S., Pollard, D., Zupančić-Šalek, S. & Mancuso, M. E. (2022). Hemophilia treatment in 2021: Choosing the "optimal" treatment using an integrative, patient-oriented approach to shared decision-making between patients and clinicians. *Blood Reviews*, 52, Artikel 100890. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100890>
- International Society of Thrombosis und Haemostasis. (2024). *About ISTH*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://www.isth2024.org/about>
- Iorio, A., Edginton, A. N., Blanchette, V., Blatny, J., Boban, A., Cnossen, M., Collins, P., Croteau, S. E., Fischer, K., Hart, D. P., Ito, S., Korth-Bradley, J., Lethagen, S., Lillicrap, D., Makris, M., Mathôt, R.,

- Morfini, M., Neufeld, E. J. & Spears, J. (2018). Performing and interpreting individual pharmacokinetic profiles in patients with Hemophilia A or B: Rationale and general considerations. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 2(3), 535-548. <https://doi.org/10.1002/rth2.12106>
- Iorio, A., Königs, C., Reding, M. T., Rotellini, D., Skinner, M. W., Mancuso, M. E. & Berntorp, E. (2023). Prophylaxis use of clotting factor replacement products in people with non-severe haemophilia: A review of the literature. *Haemophilia*, 29(1), 33-44. <https://doi.org/10.1111/hae.14676>
- Iorio, A., MacDonald, V., Caillaud, A., Luckevich, M. D., Christoffersen, P., Matino, D., Keepanasseril, A., Iserman, E., Germini, F., Bentley, A. & Poon, M. C. (2023). Treatment switch to nonacog beta pegol factor IX in hemophilia B: A Canadian cost-consequence analysis based on real-world factor IX consumption and clinical outcomes. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(3), Artikel e100106. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100106>
- Isfordink, C. J., van Erpecum, K. J., Fischer, K., van der Valk, P. R., van Vulpen, L. F. D., Schutgens, R. E. G., Arends, J. E. & Mauser-Bunschoten, E. P. (2023). Liver-related complications before and after successful treatment of chronic hepatitis C virus infection in people with inherited bleeding disorders. *Haemophilia*, 29(1), 106-114. <https://doi.org/10.1111/hae.14668>
- Isfordink, C. J., van Erpecum, K. J., van der Valk, M., Mauser-Bunschoten, E. P. & Makris, M. (2021). Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *British Journal of Haematology*, 195(2), 174-185. <https://doi.org/10.1111/bjh.17438>
- Jamal, M., Sathar, J., Jamari, J. & Mohd Saffian, S. (2023). A Comparison of the Incidence Rate for Joint Bleeding and FVIII Consumption between On-Demand versus Prophylaxis Factor VIII Replacement Therapy and the Direct Cost of Prophylaxis Treatment in Severe Haemophilia A Patients. *Malaysian Journal of Medical Science*, 30(1), 129-136. <https://doi.org/10.21315/mjms2023.30.1.11>
- James, P. D., Connell, N. T., Ameer, B., Di Paola, J., Eikenboom, J., Giraud, N., Haberichter, S., Jacobs-Pratt, V., Konkle, B., McLintock, C., McRae, S., R, R. M., O'Donnell, J. S., Scappe, N., Sidonio, R., Flood, V. H., Husainat, N., Kalot, M. A. & Mustafa, R. A. (2021). ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Advances*, 5(1), 280-300. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003265>
- Kaur, V., Elghawy, O., Deshpande, S. & Riley, D. (2024). von Willebrand disease: A guide for the internist. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 91(2), 119-127. <https://doi.org/10.3949/ccjm.91a.22033>
- Keipert, C., Müller-Olling, M., Gauly, F., Arras-Reiter, C. & Hilger, A. (2020). Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients. *Clinical and Translational Science*, 13(6), 1127-1136. <https://doi.org/10.1111/cts.12794>
- Kenet, G., Chen, Y. C., Lowe, G., Percy, C., Tran, H., von Drygalski, A., Trossaërt, M., Reding, M., Oldenburg, J., Mingot-Castellano, M. E., Park, Y. S., Peyvandi, F., Ozelo, M. C., Mahlangu, J., Quinn, J., Huang, M., Reddy, D. B. & Kim, B. (2021). Real-World Rates of Bleeding, Factor VIII Use, and Quality of Life in Individuals with Severe Haemophilia A Receiving Prophylaxis in a Prospective, Noninterventional Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24). <https://doi.org/10.3390/jcm10245959>
- Kenet, G., Nolan, B., Zulfikar, B., Antmen, B., Kampmann, P., Matsushita, T., You, C. W., Vilchevska, K., Bagot, C. N., Sharif, A., Peyvandi, F., Young, G., Negrier, C., Chi, J., Kittner, B., Sussebach, C., Shammas, F., Mei, B., Andersson, S. & Kavakli, K. (2024). Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood*, 143(22), 2256-2269. <https://doi.org/10.1182/blood.2023021864>
- Klamroth, R., Wojciechowski, P., Aballéa, S., Diamand, F., Hakimi, Z., Nazir, J., Abad-Franch, L., Lethagen, S., Santagostino, E. & Tarantino, M. D. (2021). Efficacy of rFVIII Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials. *Journal of Blood Medicine*, 12, 115-122. <https://doi.org/10.2147/jbm.S288283>
- Kragh, N., Tytula, A., Pochopien, M., Aballéa, S., Toumi, M., Hakimi, Z., Nazir, J., Bystrická, L. & Fatoye, F. (2023). Cost-effectiveness of recombinant factor VIII Fc versus emicizumab for prophylaxis in

- adults and adolescents with haemophilia A without inhibitors in the UK. *European Journal of Haematology*, 110(3), 262-270. <https://doi.org/10.1111/ejh.13901>
- Krzysztożek, J., Laudańska-Krzemińska, I. & Bronikowski, M. (2019). Assessment of epidemiological obesity among adults in EU countries. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 26(2), 341-349. <https://doi.org/10.26444/aaem/97226>
- Kucharska, M., Zaleska-Dorobisz, U., Szymczak, A., Ingot, M., Rymer, W., Zalewska, M., Małyszczak, K., Kuliszkiwicz-Janus, M. & Ingot, M. (2017). Stage of liver fibrosis in patients with congenital bleeding disorders and infected with hepatitis C virus. *Polish Archives of Internal Medicine*, 127(6), 412-417. <https://doi.org/10.20452/pamw.4027>
- Kurth, A., Kreuz, W. & Scharrer, I. (2002). Die orthopädische Behandlung von muskulo-skelettalen Komplikationen bei Hämophilie. *Deutsches Ärzteblatt*, 99(44). <https://www.aerzteblatt.de/archiv/34206/Die-orthopaedische-Behandlung-von-muskulo-skelettalen-Komplikationen-der-Haemophilie>
- Lai, J., Hough, C., Tarrant, J. & Lillicrap, D. (2017). Biological considerations of plasma-derived and recombinant factor VIII immunogenicity. *Blood*, 129(24), 3147-3154. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-750885>
- Lambert, C., Meité, N., Kouassi, G. K., Dohoma, A. S., Bognini Akou, S. A., Sanogo, I. & Hermans, C. (2023). Nonreplacement therapy for hemophilia in low-income countries: experience from a prospective study in Ivory Coast. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(1), Artikel 100033. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100033>
- Lee, C. A. (1995). Hepatitis C and haemophilia. *British Medical Journal*, 310(6995), 1619-1620. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6995.1619>
- Leebeek, F. W. G. & Atiq, F. (2019). How I manage severe von Willebrand disease. *British Journal of Haematology*, 187(4), 418-430. <https://doi.org/10.1111/bjh.16186>
- Leebeek, F. W. G. & Miesbach, W. (2021). Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*, 138(11), 923-931. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003777>
- Leebeek, F. W. G., Peyvandi, F., Escobar, M., Tiede, A., Castaman, G., Wang, M., Wynn, T., Baptista, J., Wang, Y., Zhang, J., Mellgård, B. & Özen, G. (2022). Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood*, 140(2), 89-98. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014810>
- Lewis, J. H., Tagnon, H. J. & et al. (1946). The relation of certain fractions of the plasma globulins to the coagulation defect in hemophilia. *Blood*, 1, 166-172. <https://doi.org/10.1182/blood.V1.2.166.166>
- Lissitchkov, T., Willemze, A., Katragadda, S., Rice, K., Poloskey, S. & Benson, C. (2022). Efanesoctocog alfa for hemophilia A: results from a phase 1 repeat-dose study. *Blood Advances*, 6(4), 1089-1094. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006119>
- Ljung, R., Auerswald, G., Benson, G., Dolan, G., Duffy, A., Hermans, C., Jiménez-Yuste, V., Lambert, T., Morfini, M., Zupančić-Šalek, S. & Santagostino, E. (2019). Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *European Journal of Haematology*, 102(2), 111-122. <https://doi.org/10.1111/ejh.13193>
- Löfqvist, T., Nilsson, I. M., Berntorp, E. & Pettersson, H. (1997). Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *Journal of Internal Medicine*, 241(5), 395-400. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.1997.130135000.x>
- Mahlangu, J. (2021). Progress in the Development of Anti-tissue Factor Pathway Inhibitors for Haemophilia Management. *Frontiers in Medicine*, 8, Artikel 670526. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.670526>
- Mahlangu, J., Iorio, A. & Kenet, G. (2022). Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia*, 28(Suppl. 4), 103-110. <https://doi.org/10.1111/hae.14524>
- Mahlangu, J., Lamas, J., Morales, J., Malan, D., Teeter, J., Charnigo, R., Hwang, E. & Arkin, S. (2023). Long-term safety and efficacy of the anti-tissue factor pathway inhibitor marstacimab in

- participants with severe haemophilia: Phase II study results. *British Journal of Haematology*, 200(2), 240-248. <https://doi.org/10.1111/bjh.18495>
- Mahlangu, J., Oldenburg, J., Paz-Priel, I., Negrier, C., Niggli, M., Mancuso, M. E., Schmitt, C., Jiménez-Yuste, V., Kempton, C., Dhalluin, C., Callaghan, M. U., Bujan, W., Shima, M., Adamkewicz, J. I., Asikanius, E., Levy, G. G. & Kruse-Jarres, R. (2018). Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 379(9), 811-822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550>
- Male C., Ay C., Crevenna R., Eichinger S., Feistritz C., Füller R., Haushofer A., Kurringer A., Neumeister P., Puchner S., Retzl T., Schindl T., Schuster G., Schwarz R., Sohm M., Streif W., Thom K., Wagner B., Wissmann E., Zwiauer K. & Pabinger I. (2024). Hämophilie-Behandlung in Österreich. *Wiener klinische Wochenschrift*, 136(Suppl. 4), 75-102. <https://doi.org/10.1007/s00508-024-02370-0>
- Malec, L. M., Cheng, D., Witmer, C. M., Jaffray, J., Kouides, P. A., Haley, K. M., Sidonio, R. F., Jr., Johnson, K., Recht, M., White, G., Croteau, S. E. & Ragni, M. V. (2020). The impact of extended half-life factor concentrates on prophylaxis for severe hemophilia in the United States. *American Journal of Hematology*, 95(8), 960-965. <https://doi.org/10.1002/ajh.25844>
- Manco-Johnson, M. J., Kempton, C. L., Reding, M. T., Lissitchkov, T., Goranov, S., Gercheva, L., Rusen, L., Ghinea, M., Uscalescu, V., Rescia, V. & Hong, W. (2013). Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11(6), 1119-1127. <https://doi.org/10.1111/jth.12202>
- Mancuso, M. E., Castaman, G., Pochopien, M., Aballéa, S., Drzewiecka, A., Hakimi, Z., Nazir, J. & Fatoye, F. (2022). Cost-minimization analysis of recombinant factor VIII Fc versus emicizumab for treating patients with hemophilia A without inhibitors in Europe. *Journal of Medical Economics*, 25(1), 1068-1075. <https://doi.org/10.1080/13696998.2022.2115777>
- Mancuso, M. E., Oldenburg, J., Boggio, L., Kenet, G., Chan, A., Altisent, C., Seifert, W. & Santagostino, E. (2020). High adherence to prophylaxis regimens in haemophilia B patients receiving rIX-FP: Evidence from clinical trials and real-world practice. *Haemophilia*, 26(4), 637-642. <https://doi.org/10.1111/hae.14018>
- Mannucci, P. M. (1988). Desmopressin: a nontransfusional form of treatment for congenital and acquired bleeding disorders. *Blood*, 72(5), 1449-1455. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120792220?via%3Dihub>
- Mannucci, P. M. (2020). Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*, 105(3), 545-553. <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232132>
- Måseide, R. J., Berntorp, E., Astermark, J., Olsson, A., Bruzelius, M., Frisk, T., Nummi, V., Lassila, R., Tjønnfjord, G. E. & Holme, P. A. (2020). Joint health and treatment modalities in Nordic patients with moderate haemophilia A and B - The MoHem study. *Haemophilia*, 26(5), 891-897. <https://doi.org/10.1111/hae.14114>
- MateCalculator. (2024). *Lean Body Mass Calculator*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://www.matecalculator.com/health/lean-body-mass>
- Maucher I. (2024, 15. Juli). Neueinführung Altuvoct bei Hämophilie A. *Gelbe Liste*. Abgerufen am 16. Juli 2024, von <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/altuvoct-efanesoctocog-alfa-haemophilie-a>
- Medizinfuchs (2024). *Hemlibra*. Abgerufen am 06. Juli 2024, von <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/hemlibra-150-mg-ml-injektionsloesung-60mg-0.4ml-0-4-ml-roche-pharma-ag-pzn-12892742.html>
- Medizinfuchs (2024). *NovoSeven*. Abgerufen am 06. Juli 2024, von <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/novoseven-5mg-250kie-pulv.u.lsg.z.herst.e.inj.lsg.-1-st-novo-nordisk-pharma-gmbh-pzn-6062953.html>
- Mehta, P. & Reddivari, A. K. R. (2023, 05. Juni). Hemophilia. *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551607/>

- Meier, N., Fuchs, H., Galactionova, K., Hermans, C., Pletscher, M. & Schwenkglens, M. (2024). Cost-Effectiveness Analysis of Etranacogene Dezaparvovec Versus Extended Half-Life Prophylaxis for Moderate-to-Severe Haemophilia B in Germany. *PharmacoEconomics Open*, 8(3), 373-387. <https://doi.org/10.1007/s41669-024-00480-z>
- Meijón Ortigueira, M. D. M., Álvarez-Román, M. T., De La Corte Rodríguez, H., Butta Coll, N. & Jiménez-Yuste, V. (2023). Long-term impact of primary prophylaxis on joint status in patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(1), Artikel 100005. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2022.100005>
- Merrill, S. A., Webber, S. E., Merrill, L. J. & Shmookler, A. D. (2024). Improved outcomes and cost savings for patients with bleeding disorders: a quality improvement project. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 8(3), Artikel 102401. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2024.102401>
- Michael Soucie, J., Miller, C. H., Byams, V. R., Payne, A. B., Abe, K., Sidonio, R. F., Jr. & Kouides, P. A. (2021). Occurrence rates of von Willebrand disease among people receiving care in specialized treatment centres in the United States. *Haemophilia*, 27(3), 445-453. <https://doi.org/10.1111/hae.14263>
- Miesbach, W. & Berntorp, E. (2021). Translating the success of prophylaxis in haemophilia to von Willebrand disease. *Thrombosis Research*, 199, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.030>
- Miesbach, W., Klamroth, R., Oldenburg, J. & Tiede, A. (2022). Gene Therapy for Hemophilia- Opportunities and Risks. *Deutsches Ärzteblatt*, 119(51-52), 887-894. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0353>
- Miller, C. H. & Bean, C. J. (2021). Genetic causes of haemophilia in women and girls. *Haemophilia*, 27(2), e164-e179. <https://doi.org/10.1111/hae.14186>
- Mokhtar, F. M., Sathar, J. & Huri, H. Z. (2021). Medication Adherence for Haemophilia Patients: Outcome of Prophylaxis Treatment Intervention. *Healthcare*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/healthcare9121702>
- Munawar Ali, R., Abid, M., Zafar, S., Ali, M. S., Nadeem, R., Ahmed, R. & Borhany, M. (2023). Management of Severe Hemophilia A: Low-Dose Prophylaxis vs. On-Demand Treatment. *Cureus*, 15(7), Artikel e41410. <https://doi.org/10.7759/cureus.41410>
- Ndoumba-Mintya, A., Diallo, Y. L., Tayou, T. C. & Mbanya, D. N. (2023). Optimizing Haemophilia Care in Resource-Limited Countries: Current Challenges and Future Prospects. *Journal of Blood Medicine*, 14, 141-146. <https://doi.org/10.2147/jbm.S291536>
- Nielsen, N. S., Jespersen, S., Gaardbo, J. C., Arnbjerg, C. J., Clausen, M. R., Kjær, M., Gerstoft, J., Ballegaard, V., Ostrowski, S. R. & Nielsen, S. D. (2017). Impaired Platelet Aggregation and Rebalanced Hemostasis in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(5). <https://doi.org/10.3390/ijms18051016>
- Nomura, S. (2023). Current Status and Challenges in Delivering Comprehensive Care for Patients with Hemophilia. *Journal of Blood Medicine*, 14, 629-637. <https://doi.org/10.2147/jbm.S446204>
- Nwagha, T. U., Okoye, H. C., Yuguda, S., Udo, C. E., Ogunfemi, M. K., Gwarzo, D. H. & Osuji, N. J. (2023). Adherence to prophylaxis and bleeding outcome: A multicenter Nigerian study. *Plos One*, 18(2), Artikel e0264600. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264600>
- O'Hara, J., Walsh, S., Camp, C., Mazza, G., Carroll, L., Hoxer, C. & Wilkinson, L. (2018). The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health and Quality of Life Outcomes*, 16(1), 84. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-0908-9>
- Okaygoun, D., Oliveira, D. D., Soman, S. & Williams, R. (2021). Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *Journal of Biomedical Science*, 28(1), 64. <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00760-4>
- Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Bujan, W., Trask, P., Callaghan, M. U., Young, G., Asikanius, E., Peyvandi, F., Santagostino, E., Kruse-Jarres, R., Negrier, C., Kessler, C., Xu, J., Windyga, J., Shima, M. & von Mackensen, S. (2019). The effect of emicizumab prophylaxis on health-related outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: HAVEN 1 Study. *Haemophilia*, 25(1), 33-44. <https://doi.org/10.1111/hae.13618>

- Oldenburg, J., Mahlangu, J. N., Kim, B., Schmitt, C., Callaghan, M. U., Young, G., Santagostino, E., Kruse-Jarres, R., Negrier, C., Kessler, C., Valente, N., Asikanius, E., Levy, G. G., Windyga, J. & Shima, M. (2017). Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New England Journal of Medicine*, 377(9), 809-818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068>
- Pasca, S. (2022). Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *Journal of Blood Medicine*, 13, 191-199. <https://doi.org/10.2147/jbm.S242219>
- Patel, A., Corman, S., Chaplin, S., Raimundo, K. & Sidonio, R. F. (2019). Economic impact model of delayed inhibitor development in patients with hemophilia a receiving emicizumab for the prevention of bleeding events. *Journal of Medical Economics*, 22(12), 1328-1337. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1669614>
- Paul-Ehrlich-Institut. (2021, 22. September). *Jahresbericht 2019*. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=7
- Paul-Ehrlich-Institut (2022, 05. September). *Erstes Genterapeutikum gegen Hämophilie A erhält Zulassung*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/220624-genterapeutikum-haemophilie-a-roctavian-zulassungsempfehlung.html>
- Paul-Ehrlich-Institut. (2022, 07. September). *Jahresbericht 2020*. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2020.pdf?__blob=publicationFile&v=3
- Paul-Ehrlich-Institut (2023, 20. Februar). *Erstes Genterapeutikum gegen Hämophilie B erhält Zulassungsempfehlung*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2022/221220-genterapeutikum-haemophilie-b.html>
- Paul-Ehrlich-Institut. (2023, 22. September). *Jahresbericht 2021*. https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/regulation/meldung/dhr-deutsches-haemophileregister/dhr-jahresbericht-2021.pdf?__blob=publicationFile&v=2
- Paul-Ehrlich-Institut. (2023, 09. November). *Ohne Daten – Keine Forschung*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html>
- Peyvandi, F., Kouides, P., Turecek, P. L., Dow, E. & Berntorp, E. (2019). Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Reviews*, 38, Artikel 100572. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.001>
- Peyvandi, F., Mannucci, P. M., Garagiola, I., El-Beshlawy, A., Elalfy, M., Ramanan, V., Eshghi, P., Hanagavadi, S., Varadarajan, R., Karimi, M., Manglani, M. V., Ross, C., Young, G., Seth, T., Apte, S., Nayak, D. M., Santagostino, E., Mancuso, M. E., Sandoval Gonzalez, A. C., . . . Rosendaal, F. R. (2016). A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 374(21), 2054-2064. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437>
- Qian, W., Lam, T. T., Lam, H. H. W., Li, C. K. & Cheung, Y. T. (2019). Telehealth Interventions for Improving Self-Management in Patients With Hemophilia: Scoping Review of Clinical Studies. *Journal of Medical Internet Research*, 21(7), Artikel e12340. <https://doi.org/10.2196/12340>
- Rayment, R., Chalmers, E., Forsyth, K., Gooding, R., Kelly, A. M., Shapiro, S., Talks, K., Tunstall, O. & Biss, T. (2020). Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with Haemophilia A and B. *British Journal of Haematology*, 190(5), 684-695. <https://doi.org/10.1111/bjh.16704>
- Saito, H., Matsushita, T. & Kojima, T. (2011). Historical perspective and future direction of coagulation research. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(Suppl. 1), 352-363. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04362.x>
- Saiyarsarai, P., Robabpour Derakhshan, A., Khedmati, J., Eshghi, P. & Seyedifar, M. (2021). A comparison between on-demand usage of rFVIIa vs prophylaxis use of emicizumab in high titer inhibitory

- hemophilia A patients in Iran: A cost-utility analysis. *Medicine*, 100(40), Artikel e27303. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8500655/>
- Santagostino, E., Young, G., Escuriola Ettingshausen, C., Jimenez-Yuste, V. & Carcao, M. (2019). Inhibitors: A Need for Eradication? *Acta Haematologica*, 141(3), 151-155. <https://doi.org/10.1159/000495454>
- Schramm, W. (2014). The history of haemophilia - a short review. *Thrombosis Research*, 134(Suppl. 1), 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.020>
- Seaman, C. D., Yabes, J. G., Lalama, C. M. & Ragni, M. V. (2021). Factor VIII concentrate dosing with lean body mass, ideal body weight and total body weight in overweight and obesity: A randomized, controlled, open-label, 3 × 3 crossover trial. *Haemophilia*, 27(3), 351-357. <https://doi.org/10.1111/hae.14285>
- Shapiro, A. D., Angchaisuksiri, P., Astermark, J., Benson, G., Castaman, G., Eichler, H., Jiménez-Yuste, V., Kavakli, K., Matsushita, T., Poulsen, L. H., Wheeler, A. P., Young, G., Zupančič-Šalek, S., Oldenburg, J. & Chowdhary, P. (2022). Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Advances*, 6(11), 3422-3432. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021006403>
- Shih, M. Y., Wang, J. D., Yin, J. D., Tsan, Y. T. & Chan, W. C. (2019). Differences in Major Bleeding Events Between Patients With Severe Hemophilia A and Hemophilia B: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 25. <https://doi.org/10.1177/1076029619888023>
- Sholzberg, M., Khair, K., Yaish, H., Rodgers, G., Cruz, M. S., Mejía, C. M., Čermáková, Z., Matino, D., Teitel, J., Barrie, A., Werner, S. & Prondzinski, M. V. D. (2021). Real-World Data on the Effectiveness and Safety of wilate for the Treatment of von Willebrand Disease. *TH Open*, 5(3), e264-e272. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1730283>
- Skinner, M. W., Nugent, D., Wilton, P., O'Mahony, B., Dolan, G., O'Hara, J. & Berntorp, E. (2020). Achieving the unimaginable: Health equity in haemophilia. *Haemophilia*, 26(1), 17-24. <https://doi.org/10.1111/hae.13862>
- Sobi. (2021, Januar). *Fachinformation Elocta*®. https://www.sobi.com/sites/default/files/2023-08/Fachinformation_Elocta_Stand_Januar%202021.pdf
- Sobi. (2021, 11. Februar). *Fachinformation Alprolix*®. https://www.sobi.com/sites/default/files/2023-08/Fachinformation_Alprolix_Stand_Feb_2021.pdf
- Sozialgesetzbuch. (2024). <https://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/132i.html>
- Srivastava, A. (2004). Dose and response in haemophilia--optimization of factor replacement therapy. *British Journal of Haematology*, 127(1), 12-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05110.x>
- Srivastava, A., Brewer, A. K., Mauser-Bunschoten, E. P., Key, N. S., Kitchen, S., Llinas, A., Ludlam, C. A., Mahlangu, J. N., Mulder, K., Poon, M. C. & Street, A. (2013). Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*, 19(1), e1-47. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x>
- Srivastava, A., Santagostino, E., Dougall, A., Kitchen, S., Sutherland, M., Pipe, S. W., Carcao, M., Mahlangu, J., Ragni, M. V., Windyga, J., Llinás, A., Goddard, N. J., Mohan, R., Poonnoose, P. M., Feldman, B. M., Lewis, S. Z., van den Berg, H. M. & Pierce, G. F. (2020). WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*, 26(Suppl. 6), 1-158. <https://doi.org/10.1111/hae.14046>
- Statistisches Bundesamt. (2024, 25. April). *Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/Tabellen/leistungsarten.html>
- St-Louis, J., Abad, A., Funk, S., Tilak, M., Classey, S., Zourikian, N., McLaughlin, P., Lobet, S., Hernandez, G., Akins, S., Wells, A. J., Manco-Johnson, M., John, J., Austin, S., Chowdhary, P., Hermans, C., Nugent, D., Bakeer, N., Mangles, S., . . . Feldman, B. M. (2022). The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Research*

- and Practice of Thrombosis and Haemostasis*, 6(2), Artikel e12690. <https://doi.org/10.1002/rth2.12690>
- Stival, C., Lugo, A., Odone, A., van den Brandt, P. A., Fernandez, E., Tigova, O., Soriano, J. B., José López, M., Scaglioni, S. & Gallus, S. (2022). Prevalence and Correlates of Overweight and Obesity in 12 European Countries in 2017-2018. *Obesity Facts*, 15(5), 655-665. <https://doi.org/10.1159/000525792>
- Tagariello, G., Iorio, A., Santagostino, E., Morfini, M., Bisson, R., Innocenti, M., Mancuso, M. E., Mazzucconi, M. G., Pasta, G. L., Radossi, P., Roderigo, G., Santoro, C., Sartori, R., Scaraggi, A., Solimeno, L. P. & Mannucci, P. M. (2009). Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: an index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders. *Blood*, 114(4), 779-784. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-01-195313>
- Tagliaferri, A., Matichecchia, A., Rivolta, G. F., Riccardi, F., Quintavalle, G., Benegiamo, A., Rossi, R. & Coppola, A. (2020). Optimising prophylaxis outcomes and costs in haemophilia patients switching to recombinant FVIII-Fc: a single-centre real-world experience. *Blood Transfusion*, 18(5), 374-385. <https://doi.org/10.2450/2019.0220-19>
- Takeda. (2022, August). *Fachinformation Immunine®*. https://assets-dam.takeda.com/raw/upload/v1675186401/legacy-dotcom/siteassets/de-at/home/presse/fachpresse/geschuetzt/immunine/fi_immunine-1200-ie.pdf
- Tortella, B. J., Alvir, J., McDonald, M., Spurden, D., Fogarty, P. F., Chhabra, A. & Pleil, A. M. (2018). Real-World Analysis of Dispensed IUs of Coagulation Factor IX and Resultant Expenditures in Hemophilia B Patients Receiving Standard Half-Life Versus Extended Half-Life Products and Those Switching from Standard Half-Life to Extended Half-Life Products. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, 24(7), 643-653. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.17212>
- Transfusionsgesetz. (2023). <https://www.gesetze-im-internet.de/tfg/BJNR175200998.html>
- Trickey, A., Sabin, C. A., Burkholder, G., Crane, H., d'Arminio Monforte, A., Egger, M., Gill, M. J., Grabar, S., Guest, J. L., Jarrin, I., Lampe, F. C., Obel, N., Reyes, J. M., Stephan, C., Sterling, T. R., Teira, R., Touloumi, G., Wasmuth, J. C., Wit, F., . . . Sterne, J. A. C. (2023). Life expectancy after 2015 of adults with HIV on long-term antiretroviral therapy in Europe and North America: a collaborative analysis of cohort studies. *The Lancet HIV*, 10(5), e295-e307. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(23\)00028-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(23)00028-0)
- van der Meer, A. J., Wedemeyer, H., Feld, J. J., Dufour, J. F., Zeuzem, S., Hansen, B. E. & Janssen, H. L. (2014). Life expectancy in patients with chronic HCV infection and cirrhosis compared with a general population. *Jama*, 312(18), 1927-1928. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.12627>
- van Hout, B. A. & Shaw, J. W. (2021). Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value in Health*, 24(9), 1285-1293. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.03.009>
- van Moort, I., Preijers, T., Hazendonk, H., Schutgens, R. E. G., Laros-van Gorkom, B. A. P., Nieuwenhuizen, L., van der Meer, F. J. M., Fijnvandraat, K., Leebeek, F. W. G., Meijer, K., Mathôt, R. A. A. & Cnossen, M. H. (2021). Dosing of factor VIII concentrate by ideal body weight is more accurate in overweight and obese haemophilia A patients. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(6), 2602-2613. <https://doi.org/10.1111/bcp.14670>
- van Os, S. B., Troop, N. A., Sullivan, K. R. & Hart, D. P. (2017). Adherence to Prophylaxis in Adolescents and Young Adults with Severe Haemophilia: A Quantitative Study with Patients. *Plos One*, 12(1), Artikel e0169880. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169880>
- von Mackensen, S., Kalnins, W., Krucker, J., Weiss, J., Miesbach, W., Albisetti, M., Pabinger, I. & Oldenburg, J. (2017). Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia*, 23(4), 566-574. <https://doi.org/10.1111/hae.13221>
- Von Willebrand's disease. (1976). *British Medical Journal*, 2, 715-716. <https://www.bmj.com/content/bmj/2/6038/715.full.pdf>
- Wiley, R. E., Khoury, C. P., Snihur, A. W. K., Williams, M., Page, D., Graham, N., Laudenbach, L., Milne-Wren, C. & Stoffman, J. M. (2019). From the voices of people with haemophilia A and their

- caregivers: Challenges with current treatment, their impact on quality of life and desired improvements in future therapies. *Haemophilia*, 25(3), 433-440. <https://doi.org/10.1111/hae.13754>
- World Federation of Haemophilia. (2024). *Our vision and mission*. Abgerufen am 19. Juli 2024, von <https://wfh.org/about-wfh/#vision-history>
- Young, G., Lenting, P. J., Croteau, S. E., Nolan, B. & Srivastava, A. (2023). Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 7(4), Artikel e100179. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.100179>
- Zapotocka, E., Batorova, A., Bilic, E., Boban, A., Escuriola Ettingshausen, C., Faganel Kotnik, B., Hrdlickova, R., Laguna, P., Machal, J., Nemes, L., Zupan, I. P., Puras, G. & Zombori, M. (2022). First experience of a hemophilia monitoring platform: florio HAEMO. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 6(2), Artikel e12685. <https://doi.org/10.1002/rth2.12685>
- Ziegler, A. (2009). Wie der Christmas-Faktor zu seinem Namen kam. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 149(51). <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2009/daz-51-2009/wie-der-christmas-faktor-zu-seinem-namen-kam>

11 Anhang

	Jahresverbrauch	Preis	Jahreskosten
p-SHL-CFC, r-SHL-CFC, EHL-CFC, FEIBA	750.964.951 IE	0,84 € pro IE	630.810.558,84 €
rFVIIa	15.132 mg	4617,78 € pro 5 mg	13.975.249,39 €
Emicizumab	1.599.782 mg	3886,43 € pro 150 mg	41.449.605,06 €
Gesamt			686.235.413,29 €

Table 14 ermittelte Jahresarzneimittelkosten für das Jahr 2021 (Jahresverbrauch nach PEI, 2021; Preis nach Henck, 2021 und MedizinFuchs, 2024)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
prophylaktische Substitution	90	96	107	110	118	122	123
Therapie bei Bedarf	31	28	26	26	25	25	20

Table 15 Patientenzahlen als Ergänzung zu Abbildung 5 (Faktorverbrauch nach Art der Substitution)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Faktor VIII							
p-SHL-CFC	46	46	42	42	40	33	27
r-SHL-CFC	55	58	69	70	65	62	52
EHL-CFC				2	16	31	42
Faktor IX							
p-SHL-CFC	9	9	10	7	3	3	3
r-SHL-CFC	7	8	9	3	1	1	
EHL-CFC				9	14	15	17

Table 16 Patientenzahlen als Ergänzung zur Abbildung 7 (Faktorverbrauch nach Art der Faktorkonzentrate)

Präparate mit	FVIII	FVIII + vWF (FVIII-IE : vWF-IE)	vWF	FIX
p-SHL-CFC	Beriate® Haemoctin®	Immunate® (1:0,6) Wilate® (1:1) Fanhdi® (1:1,2) Haemate® (1:2,4) Voncento® (1:2,4)	Willfact®	Immunine®
r-SHL-CFC	Advate® Afstyla® Kovaltry® NovoEight® Nuwiq® ReFacto® Kongenate® Helixate®		Veyvondi®	Benefix®
EHL-CFC	Adynovi® Elocta®			Idelvion® Alprolix®

Table 17 Während des Beobachtungszeitraums in unserem Hämophiliezentrum verwendete Faktorpräparate

Bypassing agents	Non-factor-replacement Therapie
FEIBA®	Emicizumab
NovoSeven®	

Tabelle 18 Während des Beobachtungszeitraums in unserem Hämophiliezentrum verwendete bypassing agents und non-factor-replacement Therapie

12 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Patrick Möhnle für die hervorragende Betreuung – nicht nur für die Ermöglichung dieses Promotionsprojekts, sondern insbesondere für die geduldige und hilfreiche Unterstützung während der gesamten Zeit!

Desweiteren danke ich Prof. Dr. Michael Spannagl und Prof. Dr. Michael Czihal, die sich dazu bereit erklärt haben, die Arbeit als weitere Mitglieder der Betreuungskommission zu begleiten.

Bei allen Mitarbeitern des Hämophiliezentrums möchte ich mich für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung bedanken, namentlich bei Dr. Isabell Pekrul und Janet Abraham.

Abschließend sage ich auch all denjenigen danke, die mich im privaten Umfeld während dieser Zeit ermutigt und begleitet haben!

13 Eidesstattliche Versicherung

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

Retrospektive Datenanalyse von „Real-World“-Daten eines Hämophiliezentrum aus der Behandlung von Patienten mit angeborener Hämophilie oder angeborenem von Willebrand Syndrom

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

Pullach, den 08.10.2024

Fabienne Wüst, Doktorandin

15 Publikationsliste

Daten, die auf nahezu derselben Datengrundlage beruhen, aber nicht Teil dieser Arbeit sind, wurden an einem Kongress in Form eines Posters vorgestellt.

Wüst, F., Pekrul, I., Ganslmeier, M., Spannagl, M. & Möhnle P. (2023). *The beauty of real-world data. Annual bleed rates in a changing therapy landscape*. Kongress der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V., Frankfurt am Main, Deutschland.