

## Verfasst Von

*Flora Peyvandi, MD, PhD*

*Roberta Palla, PhD*

*Marzia Menegatti, PhD*

*Silvia Molosio*

Zentrum für Innere Medizin,  
Universität Mailand, Italien

## Danksagung

Diese Broschüre entstand mit Unterstützung der europäischen Union, welche das Projekt "Establishment of a European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD)" fördert und die Entwicklung im Rahmen des EU Gesundheitsprogramms ermöglicht.

Wir danken allen Partnern, die an der Datensammlung mitgewirkt haben, sowie Coadiuva, welche die Datenbankanwendungen entwickelt haben.

Weiter möchten wir Britta Faeser für die Übersetzung dieser Broschüre ins Deutsche danken. Aufgrund ihrer Arbeit ist es möglich, die Informationen nach Deutschland weiterzugeben.





Seltene Blutungsstörungen

ein europäisches  
Projekt

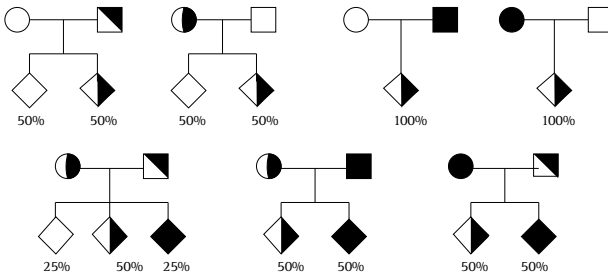
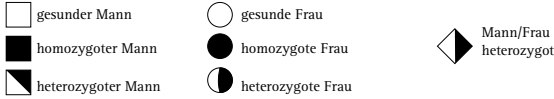
# Rare Bleeding Disorders (RBDs)

## Seltene Blutungserkrankungen

Die Blutgerinnung ist ein Prozeß im Körper, welcher mithilfe von verschiedenen Gerinnungseiweißen eine Blutung stoppt. Blutungserscheinungen treten auf, wenn eines dieser Proteine teilweise oder auch vollständig fehlt bzw. in seiner Funktion ausfällt. Der Schweregrad einer Blutungserkrankung wird eingestuft von einer milden Form (z.B. Nasenbluten, Hämaturie (Blut im Urin), Zahnfleischbluten oder auch Blutungen nach operativen Eingriffen) bis hin zur schweren Verlaufsform (z.B. schwerste, lebensbedrohliche Blutungen im Bereich des zentralen Nervensystems, im Magen-Darm-Bereich, Nabelschnurblutungen, sowie Blutungen die zu Behinderungen führen können durch Einblutungen in die Muskulatur und/ oder Gelenke).

Unter all diesen Gerinnungserkrankungen sind die Hämophilie A und B (ein Mangel des Gerinnungsfaktors VIII bzw. IX), sowie die von Willebrand Erkrankung mit 95-97% die häufigsten Blutungserkrankungen. Ein Mangel an den übrigen Gerinnungsfaktoren nennt man seltene Blutungserkrankungen (engl.: rare bleeding disorder = RBD), diese sind Fibrinogen (auch Faktor I) und die Faktoren II, V, kombinierter V+ VIII, VII, X, XI, XIII. Sie sind selten, da statistisch eine Person von 500 000 bis 2 Millionen (abhängig von dem betroffenen Faktor) betroffen ist.

Die RBD werden autosomal vererbt, d.h. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen, da die Vererbung nicht auf den geschlechtsbestimmenden Chromosomen liegt. Ausserdem werden sie rezessiv vererbt, also damit es zur Ausprägung der Blutungserkrankung kommt, muss der Defekt auf beiden Erbfaktoren liegen.



homozygot = beide Genallele sind erkrankt  
Heterozygot = nur ein Genallel ist erkrankt

Da die Erkrankungen äußerst selten vorkommen, haben nur wenige Zentren die Möglichkeit eine entscheidende Anzahl von Patienten zu betreuen, welches dazu führt, dass die Summe der vorliegenden Diagnosen und Therapien nur sehr begrenzt ist. Obwohl die RBDs nur eine kleine Bedeutung für die nationalen Gesundheitssysteme hat, ist die Auswirkung auf einer weltweiten Ebene maßgeblich und stellt eine Herausforderung für die Verbesserung der Versorgung aller betroffener Patienten dar.

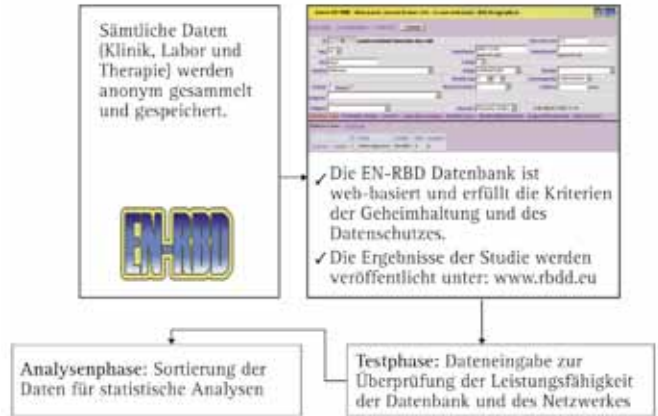
Aufgrund dieser Zielsetzung wurde eine europäische Studie ins Leben gerufen, welche Daten von Patienten mit einer RBD sammelt. Dieses Projekt trägt den Namen "Establishment of a European Network of Rare Bleeding Disorders (EN-RBD)" (zu dt.: Einrichtung eines europäischen Netzwerkes für seltene Blutungserkrankungen) und erhielt im Jahr 2007 die Finanzierung von der europäischen Kommission (europäisches Gemeinschaftsprogramm für Gesundheitswesen;

European Community Action Programme for Public Health, EAHC-DG SANCO) mit folgenden zu erreichenden Zielen:

- ◆ entwickeln eines Netzwerkes von europäischen Zentren, welche Patienten mit RBDs behandeln
- ◆ Daten von RBDs in Einklang bringen mit einer generellen Methode dargestellt in einer internet-basierten Datenbank



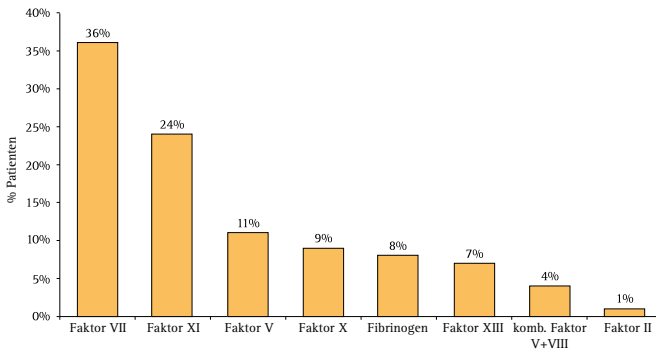
- ◆ Das Netzwerk allen europäischen Zentren zugänglich machen und ggf. international, wenn die Datenbank vollständig funktionsfähig ist
- ◆ Vorbereiten von Richtlinien für die Diagnose und Behandlung von RBD, welche auf der Erfahrung des EN-RBD Projektes basieren
- ◆ Die Pharmaindustrie ermutigen, neue Produkte zu entwickeln, da nur sehr wenige Medikamente zur Verfügung stehen, um die betroffenen Patienten ausreichend zu behandeln.



# Derzeitige Ergebnisse des Projektes

Aktuell beinhaltet die Datenbank die Ergebnisse von über 600 Patienten mit verschiedenen Typen der RBDs, gleichermaßen verteilt zwischen Männern und Frauen. Es ist die höchste Anzahl an

Patienten mit seltenen Blutungerkrankungen die jemals in einem einzelnen Register gesammelt wurde. Die unten dargestellte Abbildung zeigt die Verteilung der einzelnen Erkrankungstypen.



basierend auf der im Labor gemessenen Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors, war es möglich eine

freigewählte Skala des Schweregrades zu definieren: Based on the residual activity of the coagulation

factor, as measured in the laboratory, it was possible to define an arbitrary severity scale for the deficiencies:

	Schwerwiegend	Mäßig	Mild
Faktor II, V, V+VIII, VII, X or XI	weniger als 1%	zwischen 1 und 10%	mehr als 10%
Faktor XIII	Weniger als 5%	zwischen 5 und 10%	mehr als 10%
Fibrinogen	weniger als 20 mg /dl	zwischen 20 und 50 mg/dl	mehr als 50 mg/dl

Basierend auf dieser Einteilung gehören 19% der Patienten, welche bisher in der Datenbank aufgenommen wurden, zu der schwerwiegenden Kategorie, 20% sind mäßig und 61% mild.

# Beschreibung der Symptome

Das am meisten verbreiteten Symptome, welches in allen Typen der Erkrankung beschrieben wurden sind Schleimhautblutungen (z.B. Nasenbluten, Mund- und Zahnfleischblutungen, Blut im Urin, Hauteinblutungen) und massive Blutungen während oder nach operativen Eingriffen. Magen- und Darmblutungen wurden in allen Mangelerkrankungen gefunden, mit Ausnahme des FXIII Mangels. Die am häufigsten zu Behinderungen führenden Blutungen sind öfter vorkommend in einigen spezifischen Mangelerkrankungen:

- ◆ Einblutungen in Muskeln und Gelenke kommen in allen schwerwiegenden und mäßigen Formen vor, mit Ausnahme des FXI Mangels
  - ◆ Blutungen im Bereich des zentralen Nervensystems und der Nabelschnur kommen in den schweren Verläufen des Fibrinogen-, Faktor X- und XIII-Mangels vor
- Die schweren Fibrinogen, Faktor x und Faktor XIII Mängel sind diese, welche am häufigsten während Blutungsepisoden bleibende körperliche Behinderungen verursachen, meist geschieht dies in der frühen Phase der Erkrankung. Normalerweise manifestieren sich diese innerhalb der ersten 3 Lebensjahre.

Im Gegensatz dazu zeigt ein Faktor XI Mangel, auch in der schweren Verlaufsform, solche Symptome in ca. 40% der Patienten nicht. Allerdings bluten diese Patienten während oder nach einem chirurgischen Eingriff. In allen anderen Mangelerkrankungen konnten wir uneinheitliche Situationen beobachten. Die Symptome wurden auch im Verhältnis zur funktionellen Aktivität des erniedrigten Faktors analysiert.



Diese Analyse ermöglichte es uns festzustellen, wenn man den Gerinnungsfaktor auf 10% Restaktivität erhöht (bzw. Fibrinogen auf 20mg/dl im Falle einer Afibrinogenämie) ist es möglich die Prävalenz der schwerwiegendsten Symptome zu reduzieren, wie z.B. Einblutungen in Gelenke, Muskeln, ins zentrale Nervensystem, den Magen-Darm-Bereich und Nabelschnurblutungen. Diese Ergebnisse können Behandlern helfen eine bessere Diagnose dieser Patienten zu erstellen und zu beurteilen, wer eine Prophylaxe und eine Präventionbehandlung benötigt.

### **Frauen**

Massive Blutungen während der Regelblutung und einer Fehlgeburt wurden bei Frauen in sämtlichen Mangelzuständen von jeglichem Schweregrad beschrieben. Solche Blutungen treten während und nach der Entbindung auf soweit im vorhinein keine adequate Behandlung stattgefunden hat. Seitdem solche Symptome auch in der scheinbar gesunden Bevölkerung gefunden wurden, ist es um so wichtiger vergleichbare Studien zu haben, um die wirklichen Auswirkungen dieser Symptome bei Frauen mit seltenen Blutungerkrankungen zu erfassen.

### **Heterozygote Patienten**

Obwohl es allgemein bekannt ist, dass heterozygote Patienten (d.h. Restaktivitäten von mehr als 30%) keine Blutungen zeigen, ausser im Falle einer Operation, Zahnextraktion, schweren Traumata oder während der Schwangerschaft, zeigen die Daten welche von uns gesammelt wurden, dass es auch hier zu spontanen Blutungen kommen kann, besonders im Bereich der Haut und Schleimhaut (10-30% der Patienten).

# Zur Verfügung stehende Behandlungen

Die persönlichen und familiären Blutungshintergründe des Patienten sind in erster Linie die hinweisgebende Information für die Wahl eines geeigneten Therapieschemas. Dosis und Häufigkeit der Behandlung sind abhängig vom minimalen Faktorlevel, welches notwendig ist eine adequate Gerinnungsaktivität zu gewährleisten, auf der Grundlage der Halbwertszeit des Faktors im Blut und der Art und Schwere der Blutungsepisoden.

Die z.Zt. zur Verfügung stehenden Behandlungen sind:

- ◆ FFP, virus-inaktiviertes frisches und gefrorenes Blutplasma (nicht immer verfügbar)
- ◆ Prothrombinkomplex Konzentrate (enthält versch. Mengen der Faktoren II, VII, IX und X)
- ◆ Spezifische Plasmakonzentrate für jeden einzelnen Faktor (Fibrinogen, Faktor VII, XI und XIII)
- ◆ Rekombinante Faktor VII Konzentrate
- ◆ Anti-fibrinolytische Substanzen (Agense)

Klinische Studien sind aktuell in der Entwicklung von Plasma-abgeleiteten Faktor X und rekombinanten FXIII Konzentraten.

# Zusammenfassung

Die EN-RBD Datenbank ist nachweislich ein erfolgreiches und leistungsfähiges Werkzeug für eine anonyme und gleichzeitig klinisch vollständige Datensammlung. Sie ermöglicht eine effektive Analyse der Daten in Abhängigkeit von der Fragestellung. Sie ist sicher was die Privatsphäre und Sicherheit der Datenspeicherung angeht. Die anhaltende Entwicklung der EN-RBD Datenbank ist der grundlegende Schritt um neue herausfordernde Ziele zu erreichen.

Die Verbesserung wird uns folgendes ermöglichen:

- ◆ anhaltende beurteilbare Prävalenz der RBDs sowohl in einer größeren Bevölkerungsgruppe, als auch in einer Population mit einer hohen Rate von Blutsverwandtschaft.

- ◆ Durch stetige Weiterentwicklung der EN-RBD Datenbank wird der Grundstein gelegt um Neues zu erreichen
- ◆ Ermittlung der Wirksamkeit von Therapieplänen und Beobachtung der natürlichen Verlaufsweisen der Erkrankung mit und ohne Behandlung
- ◆ Hilfreich um ein angebrachte Anwendung der möglichen Ressourcen zu ermöglichen
- ◆ Planung von klinische Bestätigungen und Forschungsprojekten, um spezielle Untergruppen (Frauen, Kinder, etc.) beurteilen zu können

- ◆ In wirksamer Weise Patienten über ihre Erkrankung informieren und Bewusstsein schaffen
- ◆ Schwachstellen im Gesundheitssystem der RBDs identifizieren

Wir wollen alle ermutigen ein nationales Register zu erstellen und die Daten mit der EN-RBD Datenbank zu teilen um das Wissen von allen miteinander zu teilen. Ist Ihr Zentrum schon in das EN-RBD Netzwerk eingebunden? Falls nicht, zögern Sie nicht uns zu kontaktieren unter [info@rbdd.eu](mailto:info@rbdd.eu) oder besuchen Sie uns auf unserer Internetseite [www.rbdd.eu](http://www.rbdd.eu)



# Teilnehmende, europäische Zentren

## Belgien

- ◆ Hemofilie Centrum Leuven, Katholieke Universiteit, Leuven (*Dr. K. Peerlink*)
- ◆ Antwerp University Hospital UZA, Edegem (*Prof. A. Gadisseur*)

## Dänemark

- ◆ Centre for Hemophilia and Thrombosis, Dept. of Clinical Biochemistry, University Hospital Skejbi, Aarhus (*Prof. J. Ingerslev*)

## Deutschland

- ◆ Hämophilie- und Thrombosezentrum, Dr. von Hauner's Kinderklinik des Universitätsklinikums München (*Dr. C. Bidlingmaier*)
- ◆ Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr – Duisburg (*Dr. S. Halimeh*)

## Frankreich

- ◆ Hopital Saint Eloi, Montpellier (*Prof. J.F. Schved und Dr. M. Giansily-Blaizot*) and associated centres

## Griechenland

- ◆ Hämophilie Center, Haemostasis Unit, Agia Sofia Kinderklinik, Athen (*Prof. H. Platokouki, Dr. H. Pergantou*)
- ◆ First Regional Transfusion and Haemophilia Center, Hippocraton Hospital, Athen (*Dr. G. Theodossades*)
- ◆ "Laiko" General Hospital - 2nd Blood Transfusion Center and Haemophilia Center, Athen (*Dr. O. Katsarou*)
- ◆ Hippokrateion Hospital, Thessaloniki (*Dr. V. Economou*)

## Irland

- ◆ National Centre for Hereditary Coagulation Disorders, St James's Hospital, Dublin (*Dr. R. Gilmore*)

## Italien

- ◆ Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Università degli Studi di Milano, Milan (*Prof. F. Peyvandi und Dr. S.M. Siboni*)

## Serbien

- ◆ Haemostasis Department and Haemophilia Center, Blood Transfusion Institute of Serbia, Belgrade (*Dr. D. Mikovic*)

## Slowenien

- ◆ National Haemophilia Center, University Children's Hospital, Ljubljana (*Dr. M. Benedik-Dolnicar und Dr. L. Kitanovski*)

## Türkei

- ◆ Department of Pediatric Hematology-Oncology, Cerrahpasa Medical Faculty of Istanbul University, Istanbul (*Prof. T. Celkan und Dr. N. Özdemir*)

## Großbritannien

- ◆ Oxford Haemophilia & Thrombosis Centre, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford (*Prof. P. Giangrande*)
- ◆ Royal Free Hampstead NHS Trust, London (*Prof. E.G.D. Tuddenham und Dr. P. Morjaria*).