

Hämophilie und von Willebrand-Syndrom
Diagnostik und Therapie

Reinhard Schneppenheim

Know-how in Hämophilie

Prof. Dr. Reinhard Schneppenheim
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Klinik und Poliklinik für Kinder- und
Jugendmedizin
Abteilung für Pädiatrische Hämatologie und
Onkologie
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Wichtiger Hinweis:

Die in dieser Broschüre aufgeführten Angaben, insbesondere zur Medikation, wurden sorgfältig geprüft. Dennoch können Autor und Verlag keine Gewähr für die Richtigkeit der Angaben übernehmen. Denn: Medizinische Sachverhalte, Diagnostik und Therapie unterliegen einem laufenden Wandel und insbesondere neuen Erkenntnissen durch Forschung und klinische Erfahrung. Aus diesem Grunde besteht die Verpflichtung des Benutzers dieser Broschüre, diese Angaben auf Richtigkeit zu überprüfen. In jedem Fall, ganz besonders bei Abweichungen, erfolgen Beratung, Behandlung und auch die Verschreibung von Medikamenten in eigener Verantwortung des Arztes.

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

<i>Einleitung</i>	4
<i>Geschichtliches</i>	4
<i>Klinische Symptomatik</i>	6
<i>Hämostaseologische Laborbefunde</i>	10
<i>Differentialdiagnose der Hämophilien und des von Willebrand-Syndroms</i>	11
<i>Vorgehen bei Erstdiagnose eines Kindes mit Hämophilie oder VWS</i>	13
<i>Praktisches Vorgehen bei der Therapie von akuten Blutungen</i>	14
<i>Praktisches Vorgehen bei der perioperativen Blutungsprophylaxe</i>	18
<i>Prophylaktische Substitutionstherapie</i>	20
<i>Risiken der Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor-Konzentraten</i>	21
<i>Praktisches Vorgehen bei akuten Blutungen bei Patienten mit Hemmkörpern</i>	22
<i>Management orthopädischer Probleme</i>	22
<i>Therapieansätze zur Immuntoleranzerzeugung</i>	24
<i>Praktisches Vorgehen bei Schwangerschaft von Konduktorinnen und bei Geburten</i>	25
<i>Sonstige therapeutische Maßnahmen</i>	26
<i>Supportive Maßnahmen</i>	27

Spezieller Teil

<i>Gerinnungsfaktor VIII: Biochemie und Genetik</i>	28
<i>Gerinnungsfaktor IX: Biochemie und Genetik</i>	32
<i>von Willebrand-Faktor: Biochemie und Genetik</i>	33
<i>Genetische Beratung</i>	34
<i>Zukünftige Therapiemöglichkeiten</i>	39
<i>Soziale Hilfen</i>	40
<i>Selbsthilfegruppen</i>	42
<i>Weiterführende Literatur</i>	43

Allgemeiner Teil

Einleitung

Angeborene und erworbene Störungen der Hämostase können mit einer schweren, auch spontanen hämorrhagischen Diathese einhergehen. Ähnlich komplex wie das System der Hämostase selbst sind die zugrundeliegenden Defekte. Ihre Diagnostik und Behandlung ist daher stets eine Herausforderung für den betreuenden Arzt. Unter den Hämostasedefekten sind die Hämophilien A und B und das von Willebrand-Syndrom von besonderer Bedeutung. Ihre Beziehungen zueinander, die Probleme der Diagnosestellung und ihre differenzielle Therapie sollen in dieser Broschüre dargestellt werden. Adressat ist dabei neben dem Hausarzt und Kinderarzt der erstversorgende Arzt, der in der Regel nur selten mit diesen Problemen konfrontiert wird und trotzdem aufgefordert ist, Blutungen zu behandeln und die entsprechenden Weichen für eine optimale Betreuung zu stellen. Diese erfolgt üblicherweise in Zusammenarbeit mit entsprechend qualifizierten Hämophilie-Zentren, die meist an größeren Kliniken angesiedelt sind.

Geschichtliches

Die erste schriftliche Erwähnung von Blutern stammt aus dem Talmud des 5. Jahrhunderts nach Christus und bezieht sich auf die Erlaubnis, die Beschneidung weiterer Söhne in Familien, in denen bereits Knaben an Verblutung anlässlich einer Beschneidung verstorben sind, zu unterlassen. Auch der große arabische Arzt Khalaf Ibn Abbas, genannt Albucasis, erwähnt in seinen Abhandlungen aus dem 10. Jahrhundert ein Dorf mit einer auffälligen Anzahl von Männern, die nach trivialen Wunden verbluteten. Die wissenschaftliche Erstbeschreibung der Hämophilie mit ihren typischen klinischen und hereditären Aspekten als „hemorrhagic disposition“ stammt von dem Amerikaner Otto (1803). Der Begriff „Hämophilie“ selbst wurde von dem Deutschen Johann Lucas Schönlein (1839) eingeführt. Ein besonderes Interesse an dieser Erkrankung auch in der Normalbevölkerung war auf die weite Verbreitung in den europäischen Fürstenhäusern zurückzuführen. Als erste Überträgerin (Konduktorin) der Hämophilie galt Königin Victoria von Großbritannien und Irland, die das Hämophilie-Gen an mehrere Zweige der Familie weitergab. Hierzu gehörte in Deutschland das Haus Hessen-Darmstadt (Abb. 1). Das persönliche Schicksal

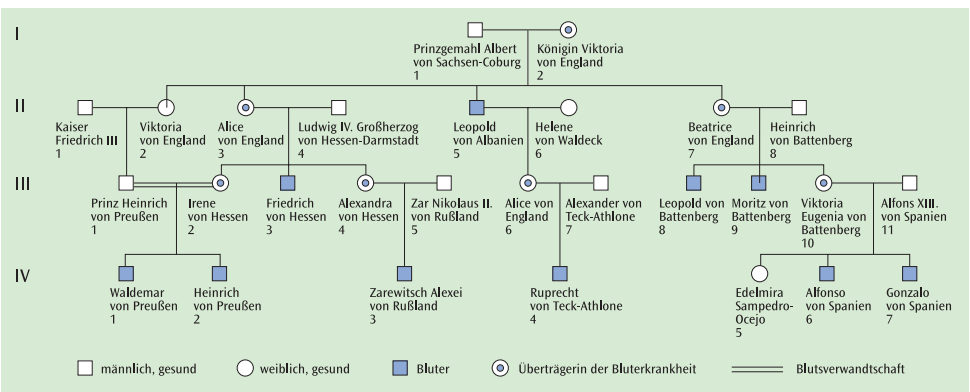


Abb. 1) Stammbaum der europäischen Fürstenhäuser (Grafik H. Plendl).

Åländsk blödaresläkt

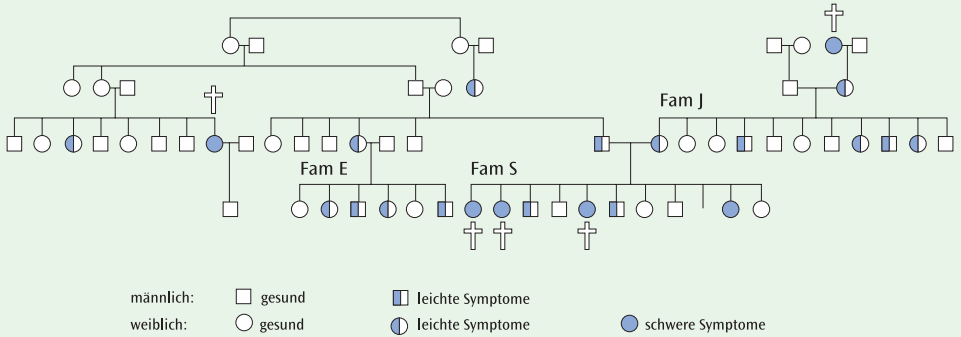


Abb. 2) Stammbaum der durch E. A. von Willebrand beschriebenen Blutersippe von den Åland-Inseln. Mit einem Kreuz versehene Frauen und Mädchen sind im Verlauf von Geburten bzw. an ihrer Menstruation verblutet (nach E. A. von Willebrand, 1926).

dieser Familie ist mit der Entstehungsgeschichte der Universitäts-Kinderkliniken in Gießen und Kiel verbunden (Koch und Wiedemann, 1986). Die Differenzierung zwischen den Hämophilien A und B war erst mit dem Nachweis des Faktor-VIII-Mangels (Hämophilie A), bzw. des Faktor-IX-Mangels (Hämophilie B) Anfang der 50er Jahre möglich, da die globale Gerinnungszeit bei beiden Formen gleichermaßen verlängert, die klinische Symptomatik vergleichbar und der X-chromosomale Erbgang identisch waren. Bereits zur Zeit Schönleins wurden jedoch in manchen Familien Abweichungen von der Regel gefunden, da nur Männer von der Blutungsneigung betroffen sind und nicht betroffene Frauen die Erkrankung lediglich weitervererben. In einer ausführlichen Monografie berichtet der Gießener Frauenarzt F. A. Kehrler (1876) über „Die Hämophilie beim weiblichen Geschlechte“. Die Befunde der von ihm untersuchten Familien sprechen für das Vorliegen einer von der Hämophilie abgrenzbaren Blutungsneigung. Es war das Verdienst des finnischen Internisten Erik Adolf von Willebrand dieses neue Krankheitsbild am Beispiel einer

Bluterfamilie von den Åland-Inseln als kombinierten Defekt aus Vasopathie und Thrombopathie unter dem Namen „Hereditäre Pseudohämophilie“ beschrieben zu haben (1926, Abb. 2). Mit diesem Namen wies er auf die, im Gegensatz zur Hämophilie, verlängerte Blutungszeit und den offensichtlich autosomalen Erbgang hin. Zusammen mit dem Leipziger Hämatologen Jürgens führte von Willebrand umfangreiche genetische und hämostaseologische Untersuchungen auf den Åland-Inseln durch. Hierauf begründet sich die in Deutschland noch übliche Bezeichnung von Willebrand-Jürgens-Syndrom. Mit der Zeit wurde klar, dass diese Form, die im internationalen Sprachgebrauch den Namen von Willebrand-Syndrom (VWS) erhielt, die häufigste hereditäre hämorrhagische Diathese ist, allerdings mit erheblicher Variabilität des klinischen Erscheinungsbildes. Dies kommt auch durch die früher gebrauchten unterschiedlichen Bezeichnungen wie Pseudohämophilie, Thrombopathie von Willebrand-Jürgens und Angiohämophilie zum Ausdruck.

Die 1953 von Alexander und Goldstein berichtete Assoziation zwischen verlängerter Blutungszeit und erniedrigtem Faktor VIII im Plasma einiger VWS-Patienten betonte die Gemeinsamkeiten zwischen Hämophilie A und VWS. FVIII schien somit zur Differenzierung eher nicht geeignet. Nilsson und Kollegen demonstrierten 1959 die Wirksamkeit der Infusion von Cohn-Fraktion I-O durch Verkürzung der Blutungszeit bei Patienten mit VWS, und Cornu et al. (1963) beobachteten, dass Plasma, sogar von Patienten mit Hämophilie, ebenfalls die verlängerte Blutungszeit der VWS-Patienten korrigieren konnte, während dies umgekehrt nicht möglich war. Man schloss hieraus auf die Existenz eines „bleeding time correcting factors“ der 1971 von Zimmerman und Kollegen immunologisch nachgewiesen werden konnte. Wegen seiner Assoziation mit FVIII wurde er auch FVIII-assoziiertes Antigen genannt. Heute wissen wir, dass es sich um ein eigenständiges Protein, den von Willebrand-Faktor (VWF) handelt, dass FVIII und VWF von verschiedenen Genen auf unterschiedlichen Chromosomen codiert werden und als Komplex im Plasma zirkulieren. Dabei ist der VWF als „großer Bruder“ des FVIII zu betrachten, da er diesen vor einem vorzeitigen proteolytischen Abbau in der Zirkulation schützt. Mit dieser Funktion erklärt sich auch der bei vielen VWS-Patienten beobachtete FVIII-Mangel.

Klinische Symptomatik

Bei den Hämophilien unterscheidet man verschiedene Schweregrade in Abhängigkeit von den Laborparametern. Diese korrelieren jedoch meist gut mit der Symptomatik. Klinisch relevant sind die schwere Hämophilie (Restaktivität FVIII bzw. FIX < 1 %), die mittelschwere Hämophilie (> 1 % bis < 5 %) und die leichte Hämophilie (> 5 % bis < 25 %).

Hämophilie	Von Willebrand-Syndrom
<ul style="list-style-type: none"> ■ Hämatome ■ Gelenkblutungen ■ Muskelblutungen ■ Nasenbluten ■ Bissverletzungen der Mundhöhle ■ Blutungen des Magen-Darm-Trakts ■ Nierenblutungen ■ Hirnblutung 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hämatome ■ Nasenbluten ■ verstärkte Regelblutung ■ Blutung bei Zahnwechsel oder -extraktion ■ Bissverletzungen der Mundhöhle ■ Blutungen nach OP im HNO-Bereich ■ Blutungen des Magen-Darm-Trakts ■ Nierenblutungen ■ Gelenkblutungen ■ Muskelblutungen

Tabelle 1) Häufigkeit der Blutungsmanifestationen bei Hämophilie und von Willebrand-Syndrom.

Abb. 3) Zungenbissblutung bei Hämophilie A.



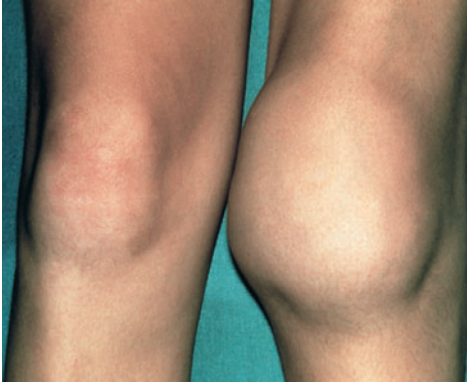


Abb. 4) Klinisches Bild der zu spät behandelten Gelenkblutung.

Die so genannte Subhämophilie ($> 25\%$ bis $<$ unterer Normwert) wird in den meisten Fällen nur durch einen Zufallslaborbefund diagnostiziert.

Während die Blutungssymptome der Hämophilien A und B praktisch identisch sind und lediglich der Schweregrad in Abhängigkeit von der FVIII- bzw. FIX-Restaktivität differiert, ist das klinische Spektrum beim VWS sehr variabel (s. S. 36, Tabelle 5). Zwischen einer beinahe ausschließlichen Störung der primären Hämostase und der überwiegenden Störung der sekundären Hämostase sind sämtliche Varianten möglich. Dies ist vor allem durch die unterschiedlichen klinischen Formen beim VWS Typ 2 bedingt. Hingegen findet man beim Typ 1 (rein quantitative Verminderung des VWF) und beim Typ 3 (völliges Fehlen des VWF) durchaus eine Korrelation des VWF-Spiegels mit der klinischen Symptomatik. Übersichtsartig sind die verschiedenen Blutungsmanifestationen bei den Hämophilien und dem von Willebrand-Syndrom in Tabelle 1 dargestellt.

Abb. 5) Klinisches Bild einer Blutung in den linken Wadenmuskel. Die ausgeprägte Hypotrophie der rechten Unterschenkelmuskulatur ist auf Inaktivität nach vorhergehender Kniegelenksblutung zurückzuführen.



Hämophilie A und B

Die Manifestation einer schweren Hämophilie bereits bei der Geburt ist eher selten. Bei schwieriger Entwicklung des Kindes können jedoch ausgeprägte Druckstellenhämatome und Kephalthämatome Anlass für eine Gerinnungsuntersuchung sein. Gelegentlich werden Weichteil- und zerebrale peripartale Blutungen beobachtet. Iatrogene Blutungen durch Punktionen, Injektionen und chirurgische Eingriffe sind bereits in der Säuglingszeit auffällig. In den meisten Fällen manifestiert sich die Hämophilie selbst im schweren Fall jedoch erst jenseits der ersten 6 Lebensmonate. Dies geht mit erhöhter Aktivität und Selbstständigkeit des Kindes einher. Eine kritische Zeit ist die des Laufenlernens. Häufige Blutungen sind dann oft der Grund für die Diagnosestellung. Von diesem Lebensalter an beobachtet man auch die klassischen Blutungstypen der Hämophilie, z. B. schmerzhafte Muskelblutungen und Gelenkblutungen. Obwohl in der Neonatalzeit ca. 20 % der Kinder bereits signifikante Blutungen erleiden, wird die Diagnose nach Ljung und Kollegen zu dieser Zeit nur bei 10 % der Hämophiliepatienten gestellt (1990). Neben der Gefahr der schweren Anämie können

akute Begleitkomplikationen auftreten, wie Verlegung der Atemwege nach Zungenbisshämatom (Abb. 3), Kompartment-Syndrom und Kompression peripherer Nerven mit nachfolgender Parese. Die häufigste akut auftretende Todesursache ist jedoch die Hirnblutung. Eine schwere Blutungsanämie als Folge einer akuten Hirnblutung wird in der Regel nicht übersehen, da sich diese auch durch zusätzliche Symptome, wie Volumenmangelschock manifestiert. Trotzdem kann eine schwere Anämie bei versteckter Blutungslokalisation, z. B. bei abdominalen Blutungen, zunächst unbemerkt bleiben.

Die klassischen Blutungstypen der schweren Hämophilie sind die Gelenkblutung (Abb. 4) und die Muskelblutung (Abb. 5), die sehr schmerzhaft sein können und akut zu Schwellung, Bewegungseinschränkung und Schonhaltung führen. Unter den Muskelblutungen ist die M. psoas-Blutung erwähnenswert, da die Symptome einer Hüftgelenksblutung bzw. einer Coxitis, aber auch einer akuten Appendizitis ähneln können. Trotz der schweren akuten Beeinträchtigung der Patienten durch Muskel- und Gelenkblutungen sind es vor allem die chronischen Spätfolgen, durch Muskelkontraktur, neurologische Schäden und die „hämophile Gelenk-

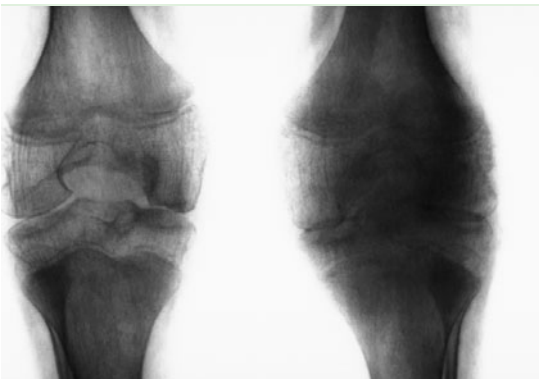


Abb. 6) Hämophile Gelenkarthropathie li > re als Folgezustand rezidivierender Gelenkblutungen. Auffallend sind die verbreiterte Epiphyse, die Osteopenie und der kaum abgrenzbare Gelenkspalt.

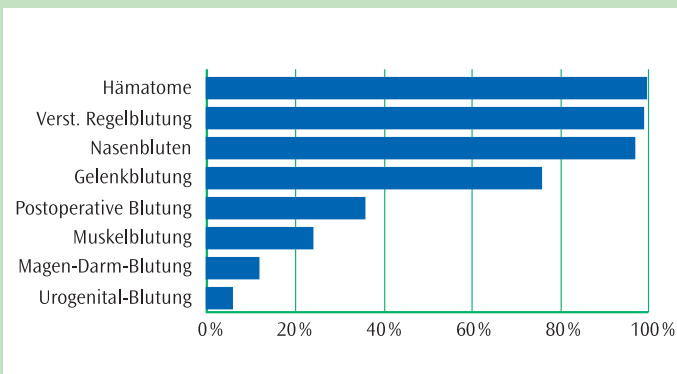


Abb. 7) Häufigkeit von Blutungssymptomen bei der schweren Form des VWS, dem Typ 3 bei 32 Patienten. Alle 6 weiblichen Patienten hatten ausgeprägte Regelblutungen.

arthropathie“ (Abb. 6), die die natürliche Morbidität der Patienten prägen. Charakteristisch für die Hämophilie ist außerdem das Fehlen exzessiver Blutungen aus kleinsten Schnitt- und Schürfwunden, da die primäre Hämostase nicht beeinträchtigt ist.

von Willebrand-Syndrom

Leitsymptom des VWS als Ausdruck einer Störung der primären Hämostase ist im Gegensatz zur Hämophilie die profuse Schleimhautblutung, insbesondere im Nasen-Rachen-Raum. Nasenbluten ist das häufigste Symptom. Im Gegensatz zur Hämophilie findet man lang anhaltende Blutungen auch aus kleinsten Schnitt- und Schürfwunden. Beinahe regelhaft treten langanhaltende Blutungen nach Zahnwechsel, Zahnextraktion, Einriss des Zungenbändchens, Tonsillektomie und Adenotomie auf. Diese Blutungen werden bezüglich der Quantität oft unterschätzt, da das Blut verschluckt wird. Schwere Anämien sind die Folge. Starke Blutungen anläss-

lich operativer Eingriffe im Schleimhautbereich können allerdings auch das Erstsymptom bei vorher unauffälligen Personen sein. Oft ist jedoch bei klinisch relevantem VWS auch primär eine deutliche Neigung zu Hämorrhagien zu konstatieren.

Beim schweren VWS ist als Ausdruck des begleitenden FVIII-Mangels auch die sekundäre Hämostase betroffen. Neben Schleimhautblutungen

werden auch hämophilieartige Blutungen beobachtet. Abb. 7 listet die beobachteten Blutungstypen beim schweren VWS auf.

Von besonderer Bedeutung sind bei Frauen schwere Meno- und Metrorrhagien. Auch diese Blutungen werden in ihrer Schwere oft unterschätzt. Anämien mit Hb-Werten < 5 g/dl mit klinischen Zeichen der Dekompensation wurden von uns und anderen beobachtet und führten dann zur Diagnose eines VWS. Schwere, in Unkenntnis der Diagnose unstillbare Nachblutungen im Rahmen von Geburten können in Einzelfällen auch in heutiger Zeit leider immer noch zur Hysterektomie bei diesen Patientinnen führen. Die Todesfälle durch Verbluten nur bei den weiblichen Mitgliedern der Blutersippe auf den Åland-Inseln, die von Willebrand beschrieben hat, anlässlich der Regelblutung oder bei Geburten unterstreichen eindrucksvoll die Bedeutung dieser Blutungsmanifestation (Abb. 2)

Hämostaseologische Laborbefunde

Gemeinsames Kennzeichen der Hämophilien A und B sind die verlängerte Blutgerinnungszeit, gemessen als aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT). Ursache hierfür sind der FVIII-Mangel bei der Hämophilie A und der FIX-Mangel bei der Hämophilie B. Beide Faktoren gehen in die aPTT-Messung ein (Abb. 8). Die Gleichartigkeit der klinischen Symptomatik erklärt sich auch durch die Kofaktor-Funktion des FVIII für die Serin-Protease FIX bei der Aktivierung von Faktor X (FX). Mit dem korrekten Nachweis eines isolierten FIX-Mangels ist die Diagnose Hämophilie B gesichert. Ein nachgewiesener FVIII-Mangel hingegen erfordert eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss eines VWS. Dabei schließen auch sehr niedrige FVIII:C-Werte ein VWS nicht aus. Die bei 32 Patienten mit einem schweren VWS Typ 3 gemessenen FVIII:C-Werte lagen nach Schneppenheim und Kollegen (1994) zwischen < 1 % und 9 % Restaktivität mit einem Median von 3 %. Zur Abklärung der Differentialdiagnose Hämophilie A und VWS ist daher zumindest die Bestimmung des VWF als Ristocetin-Kofaktor (VWF:RCo) und als VWF-Antigen (VWF:AG) notwendig. Eine Ergänzung der Labordiagnostik

durch Bestimmung der FVIII-Bindungsfähigkeit des Patienten-VWF ist in allen Fällen eines Verdachts auf Hämophilie A bei unklarem oder widersprüchlichem Erbgang und „weiblicher Hämophilie A“ indiziert (s.u.). Während die Differenzierung zwischen Hämophilie A und VWS mit den genannten Methoden ausreichend ist, ist der Ausschluss eines VWS mit vielen Schwierigkeiten behaftet, die in der ausgeprägten Variabilität des Krankheitsbildes ihre Ursache haben. Die Blutungszeit als Globaltest für Störungen der primären Hämostase ist oft nicht sensitiv genug, dazu zeitaufwendig, und die Ergebnisse einer neuen Methode zur Bestimmung einer „In-vitro-Blutungszeit“ sind oft nicht eindeutig. Als Akute-Phase-Protein, das zudem von vielen zusätzlichen exogenen und endogenen Faktoren beeinflusst wird, unterliegt der VWF erheblichen quantitativen Schwankungen. Bei

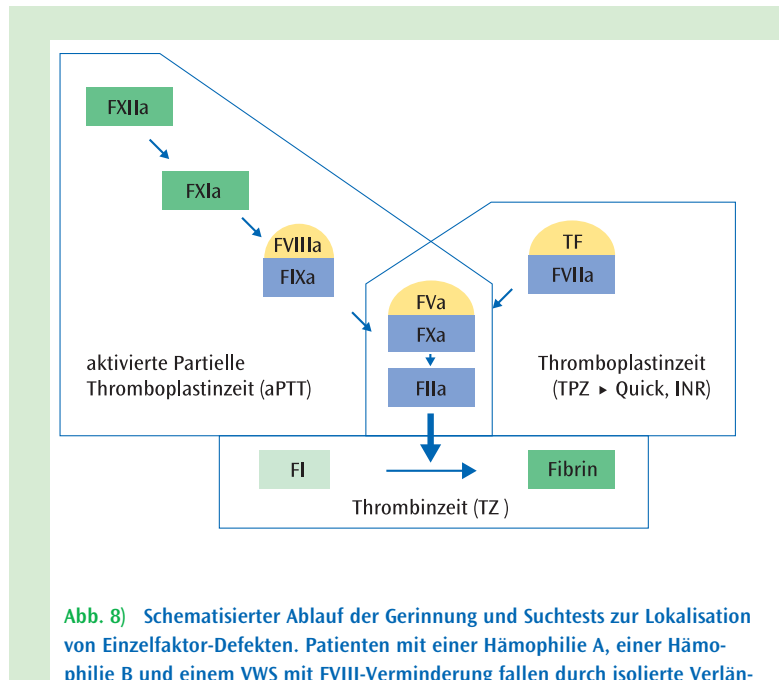


Abb. 8) Schematisierter Ablauf der Gerinnung und Suchtests zur Lokalisation von Einzelfaktor-Defekten. Patienten mit einer Hämophilie A, einer Hämophilie B und einem VWS mit FVIII-Verminderung fallen durch isolierte Verlängerung der aPTT bei normaler Thrombinzeit und normalem Quickwert auf.

Suchtests

erweiterte Tests

Spezialtests

Blutungszeit	VWF: AG	VWF:RIPA
aPTT	VWF:RCo	VWF:FVIII B
FVIII: C	VWF: CB	VWF:Multimere
		Molekulargenetik

Tabelle 2) Laboruntersuchungen zur Diagnostik und Typisierung des von Willebrand-Syndroms.
aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, FVIII:C = Gerinnungsaktivität des Faktor VIII, VWF:AG = VWF-Antigen, VWF:RCo = Ristocetin-Kofaktor, VWF:CB = Kollagenbindungsaktivität des VWF, VWF: RIPA = Ristocetin-induzierte Plättchenagglutination im patienteneigenen plättchenreichen Plasma bei unterschiedlichen Ristocetin-Konzentrationen, VWF:FVIII B = Faktor-VIII-Bindungsaktivität des VWF.

seiner Multifunktionalität können auch einzelne Teilfunktionen gestört sein, so dass bei diesen qualitativen Defekten mehrere verschiedene Laborparameter bestimmt werden müssen. Im ungünstigsten Fall sind mehrere Untersuchungen zu verschiedenen Zeitpunkten erforderlich. Trotzdem besteht die Möglichkeit, die Diagnose zu verpassen. Ein klinisch relevantes VWS sollte jedoch in der Regel zu diagnostizieren sein. Tabelle 2 gibt den derzeitigen Stand der diagnostischen Möglichkeiten in Deutschland wieder. Die meisten Untersuchungen zum VWS sind dabei nur in Speziallaboratorien verfügbar.

Differentialdiagnose der Hämophilien und des von Willebrand-Syndroms

Neben den o. a. Laborparametern lässt sich eine Verdachtsdiagnose oft schon aufgrund der anamnestischen Angaben stellen. Die Anamnese sollte daher standardisiert erhoben werden, wobei insbesondere der Blutungstyp genau erfragt werden sollte (s. Tabelle 1). Wie bei allen hereditären Erkrankungen kommt der Familienanamnese eine besondere Bedeutung zu und erlaubt eventuell bereits eine vorläufige Differenzierung zwischen Hämophilie und VWS. Finden sich in einer Familie nur männliche Patienten, spricht dies für das Vorliegen einer Hämophilie; sind auch Frauen von der Blutungsneigung betroffen, spricht dies sehr für ein VWS. Eine Besonderheit stellt dabei das VWS Typ 2N dar. Diese erstmals an einer Familie mit "weiblicher Hämophilie" beschriebene Sonderform ist durch einen FVIII-Bindungs-

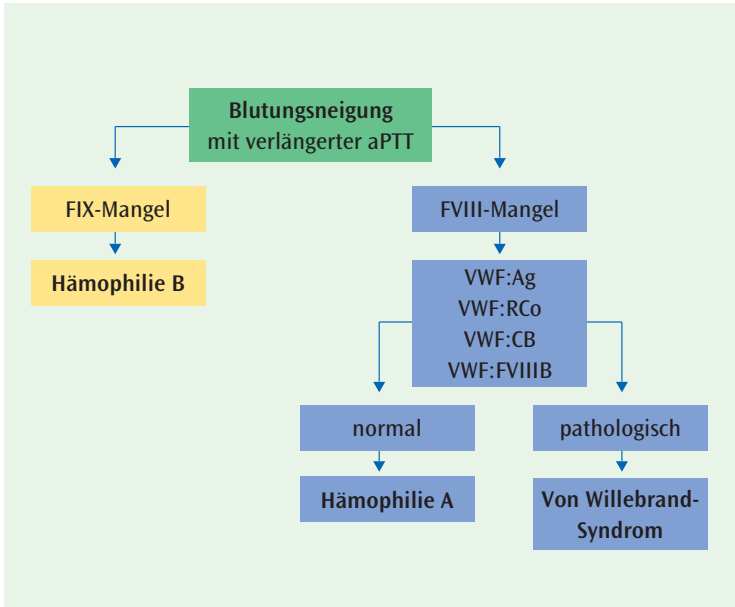


Abb. 9) Basisdiagnostik und darauf basierende Stufendiagnostik zur Differentialdiagnose Hämophilie und VWS. Zu beachten ist, dass der FVIII und damit die aPTT bei einem VWS auch normal sein kann.

defekt des VWF charakterisiert. Da der VWF normalerweise den FVIII vor vorzeitigem Abbau schützt, kommt es, ähnlich wie beim VWS Typ 3, zu einer drastischen Reduktion des F VIII. Im Gegensatz zum VWS Typ 3 ist allerdings die Menge des VWF meist normal. In diesen Fällen ist die Diagnose nur durch den FVIII-Bindungstest zu stellen. Da die richtige Diagnose Konsequenzen für die passende Therapie hat, sollte ein solcher Test in allen Fällen einer vermuteten Hämophilie A bei unsicherem Erbgang durchgeführt werden. Das Flow-Schema in Abb. 9 gibt den Untersuchungsgang zur Differentialdiagnose Hämophilie und VWS wieder.

Vorgehen bei Erstdiagnose eines Kindes mit Hämophilie oder VWS

Die Diagnose einer signifikanten hämorrhagischen Diathese erfolgt meist im Kindesalter. In Abhängigkeit vom Anlass zur Diagnostik (akute Blutung oder lediglich Abklärung einer Hämatomneigung) ist unterschiedlich zu verfahren. Die akute Blutung verlangt nach einer sofortigen Behandlung, die zunächst durch eventuell notwendige kreislaufstabilisierende und wenn möglich lokale Maßnahmen eingeleitet und dann durch eine spezifische kausale Therapie ergänzt wird. Die spezifische Therapie kann aber nur nach Kenntnis der exakten Diagnose durchgeführt werden. Daher erfolgt in der Regel die Überweisung der Patienten an ein entsprechendes Zentrum, an dem eine Gerinnungsanalyse mit Bestimmung der Einzelfaktoren auch im Notdienst möglich ist und an dem eine adäquate Therapie erfolgen kann. Die Adressen, Ansprechpartner und deren Telefonnummern lassen sich Verzeichnissen der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) und Verzeichnissen einiger Pharmafirmen (z. B. Aventis Behring) entnehmen.

Zu den primär wichtigsten Untersuchungen gehören das Blutbild, die Bestimmung der Blutgruppe und der Gerinnungsstatus. Bei verlängerter aPTT ist zunächst die Differenzierung zwischen Hämophilie A und Hämophilie B notwendig, um mit geeigneten FVIII- bzw. FIX-Konzentraten behandeln zu können. Bei erniedrigtem FVIII ist allerdings auch, wie oben dargestellt, das Vorliegen eines VWS möglich. Dieses differentialdiagnostische Problem hatte früher keine therapeutischen Konsequenzen, da die meisten der aus Plasma gewonnenen FVIII-Konzentrate einen ausreichenden Anteil an VWF enthielten und

daher auch für die Behandlung eines VWS geeignet waren. In heutiger Zeit stehen jedoch hochreine, z. B. mit monoklonalen Antikörpern gereinigte oder auch gentechnisch hergestellte FVIII-Präparate zur Verfügung, in denen produktionsbedingt kein VWF enthalten ist. Diese Präparate eignen sich nur für die Behandlung einer Hämophilie. Im Falle einer lebensbedrohlichen Blutung bei FVIII-Mangel sollte man daher, um keine Zeit mit weitergehender Diagnostik zu verlieren, ein VWF-haltiges FVIII-Konzentrat verabreichen (z. B. Haemate HS).

Bei der Blutentnahme sollte man aber auch im Notfall an die Notwendigkeit einer umfangreichen Folgediagnostik denken, die wegen der primären Substitutionstherapie zunächst zurückgestellt werden muss. Dem ist durch entsprechend großzügigere Blutentnahmen Rechnung zu tragen. So sollte zusätzliches Citratplasma für spätere Untersuchungen, deren Umfang in der Akutsituation meist nicht einzuschätzen ist, nach Möglichkeit bei -80°C asserviert werden. Es sollte zudem aus forensischen Gründen an die Virus-Serologie (Hepatitis A, B, C und HIV) als Ausgangsstatus gedacht werden, auch da die Virussicherheit der eingesetzten Konzentrate nur in Erfahrung an möglichst vielen Patienten gezeigt werden kann (s. Virussicherheit). Die Buffy-Coats können ebenfalls eingefroren werden und stehen später gegebenenfalls für eine molekulargenetische Diagnostik zur Verfügung.

Die meisten Zentren beteiligen sich heute an Pharmakovigilanzstudien. Bei den Faktor-Konzentraten ist dabei nicht nur die Virussicherheit von Interesse, sondern auch Wirkung, Verträglichkeit und Nebenwirkungen der Substitutionstherapie sind zu erfassen. Von besonderer Bedeutung für Hämophilie-Patienten ist die Entwicklung von spezifischen Alloantikörpern gegen die substituierten

Faktoren (Inhibitoren, s. dort), die ein äußerst schwieriges therapeutisches Problem darstellen. Zur Erfassung der Inhibitorentwicklung ist ebenfalls ein Ausgangsstatus vor der ersten Substitution erforderlich. Als wichtige Supportiv-Maßnahmen gelten die Impfungen gegen Hepatitis A und B. Beide sind inzwischen empfohlene Impfungen für alle Kinder (s. S. 26). Die Ausstellung eines Notfallausweises mit Blutgruppe und Diagnose sowie ärztlichem Ansprechpartner mit Telefonnummer ist selbstverständlich.

Patient und/oder Angehörige müssen auf den chronischen Charakter der Erkrankung mit der Notwendigkeit einer lebenslangen ärztlichen Betreuung hingewiesen werden. Die eventuell hieraus resultierenden Ängste und Abwehrmechanismen, oft gegenüber dem Überbringer der „schlechten Nachricht“, sind natürlich. Ihnen muss mit Einfühlungsvermögen und eventuell durch Hinzuziehen eines mit der Materie vertrauten Psychologen begegnet werden. Außerdem sollte eine Kontaktaufnahme zu Selbsthilfegruppen, wie der Deutschen Hämophiliegesellschaft, empfohlen werden. Die meisten Zentren bieten außerdem Hilfen zur Antragstellung bei Behörden und im Umgang mit Krankenkassen und Versicherungen an. Bei genetischen Erkrankungen ist die erste Manifestation in einer Familie Anlass zu großer Besorgnis auch bei weiteren Familienangehörigen. Daher werden in vielen Fällen eine Familienuntersuchung und eine genetische Beratung gewünscht. Diese Möglichkeit ist auf alle Fälle mit dem Patienten und/oder dessen Eltern zu erörtern. Gegebenenfalls kann eine Überweisung an eine humangenetische Beratungsstelle erfolgen.

Alle aufgeführten Maßnahmen gelten auch für Patienten, die unabhängig von einem akuten Ereignis zugewiesen werden. Hierbei lässt sich allerdings die Diagnostik vorher in

Ruhe absprechen und zu normalen Dienstzeiten in einem Zentrum durchführen. Eine Checkliste zum Vorgehen findet sich in Tabelle 3.

Praktisches Vorgehen bei der Therapie von akuten Blutungen

Bei bekannter Diagnose sollte der betreuende Hausarzt über die erforderlichen Erstmaßnahmen bei einer akuten Blutung informiert und darauf vorbereitet sein. Entweder hält er ein entsprechendes Faktor-Konzentrat gekühlt in seiner Praxis vorrätig oder die Betroffenen selbst haben ein entsprechendes Depot zu Hause und stellen es dem behandelnden Arzt zur Verfügung.

Bei Patienten mit einem VWS ist auf die Verfügbarkeit eines Konzentrats mit einem ausreichenden Anteil von funktionell intaktem VWF zu achten (z. B. Haemate HS). Lokalen Maßnahmen zugängliche Blutungen können durch Kompression, lokale Hämostyptika und Ruhigstellung erstversorgt werden.

Bei beginnenden Gelenkblutungen ist oftmals noch kein eindeutiger klinischer Befund zu erheben. Die Patienten wissen jedoch meist sehr genau den Beginn einer Gelenkblutung zu erkennen. Dieses Gefühl einer beginnenden Spannung im Gelenk, auch „hämophile Aura“ genannt, ist immer ernst zu nehmen. Eine sofortige Substitution mit Faktor-Konzentrat kann die Blutung stoppen und ein starkes Anschwellen des Gelenks verhindern.

Bei fortgeschrittener Gelenkblutung ist nach primärer Substitution in der Regel eine KLINIK-Einweisung notwendig. Hier sollte nach anfänglicher Ruhigstellung durch Hochlagerung und Kühlung unter ausreichender

Bei Erstdiagnose

- Eigen- und Familienanamnese
- Gerinnungsdiagnostik, von Willebrand-Diagnostik
- Blutgruppe
- Virus-Titer (Hepatitis, HIV)
- Untersuchung auf Hemmkörper
- Molekulargenetik
- Gelenkstatus
- Neurologischer Status
- Impfplan mit Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfung
- Ausstellen eines Notfallausweises
- Aushändigen eines Substitutions-Kalenders
- Familienuntersuchung
- Genetische Beratung

Schulung von Eltern und Patienten

- Wesen der Erkrankung
- Erkennen und Einschätzen von Blutungen
- Heimselbstbehandlung
- Risiken der Therapie und der Nicht-Therapie
- Informationen über Selbsthilfegruppen
- Soziale Hilfen
- Lebensführung
- Sport und Schule

Routine-Kontrollen (3-/6-/12-monatlich in Abhängigkeit vom Schweregrad)

- Anamnese
- Informationen aus dem Substitutions-Kalender
- Virus-Titer (Hepatitis, HIV)
- Gerinnungsdiagnostik
- Untersuchung auf Hemmkörper
- Komplette körperliche Untersuchung
- Gelenkstatus (bei Bedarf Röntgen und/oder Sonografie)
- Neurologischer Status
- Ggf. Vorstellung beim Orthopäden
- Blutdruck (1 x jährlich)
- Zahnärztliche Untersuchung (1 x jährlich)

Tabelle 3) Checkliste zur Diagnostik und Betreuung von Patienten mit Hämophilie und VWS.

Die Abstände für Routine-Kontrollen sind vom Schweregrad, der individuellen Blutungsneigung und der Häufigkeit notwendiger Faktor-Substitutionen abhängig.

Faktor-Substitution bereits frühzeitig eine Mobilisierung durch isometrische Übungen beginnen, um eine Muskelatrophie zu verhindern. Die Punktion eines Blutergelenks ist umstritten. Als Indikation wird lediglich eine extreme Gelenkschwellung (z. B. massives „Ballonknie“) gesehen. Nie darf eine solche Punktion ohne vorherige Substitution und immer muss sie im Sterilbereich der Klinik erfolgen. Auch Muskelblutungen müssen rasch durch Substitution behandelt werden, um ein Kompartment-Syndrom zu verhindern und spätere Kontrakturen sowie neurologische Schäden zu vermeiden. Eine besondere diesbezügliche Gefährdung ergibt sich bei Blutungen in den M. iliopsoas (Schädigung des N. femoralis, Hüftkopfnekrose), M.

gastrocnemius (Spitzfußstellung) und in die Unterarmmuskulatur (Schädigung des N. ulnaris und N. medianus). Plötzliche unerklärliche Kopfschmerzen, eventuell nach einer Schädelprellung, sollten immer an eine zerebrale Blutung denken lassen und zu einer entsprechenden Diagnostik Anlass geben. Vor einem eventuellen Transport in das Zentrum sollte vorsorglich eine Faktor-Substitution erfolgen. Sollte die Verdachtsdiagnose zutreffen und ein operationsbedürftiger Befund vorliegen, ist eine enge Absprache zwischen Neurochirurg und Hämophiliebehandler notwendig, um die peri- und postoperative Substitution und Betreuung zu koordinieren und um weitere Komplikationen zu vermeiden (s. u.). Blutungen bei leichter Hämophilie

A und mildem VWS lassen sich auch gut mit dem Vasopressin-Analogen DDAVP (Minirin®) behandeln. Per Infusion oder auch nasal verabreicht können durch Freisetzung aus zellulären Speichern VWF- und FVIII-Spiegel innerhalb von 30 bis 60 Minuten auf den 2-3-fachen Ausgangswert angehoben werden und somit bei Patienten mit ausreichender Restaktivität eine ausreichende Hämostase gewährleisten. Da die zellulären Speicher zunächst wieder aufgefüllt werden müssen, nimmt die hämostaseologische Wirksamkeit von DDAVP bei wiederholter Gabe ab (Tachyphylaxis). Abstände von mindestens 12 Stunden sind daher ratsam. Als unerwünschte Nebenwirkungen können Kopfschmerzen, vor allem bei zu rascher Infusion, und Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts durch die antidiuretische Wirkung von DDAVP vor allem bei Kleinkindern auftreten. Aus diesem Grund sollte DDAVP nach Möglichkeit bei Kindern < 3 Jahren nicht eingesetzt werden. Bei Patienten mit einer Neigung zu zerebralen Krampfanfällen ist die Gabe von DDAVP zur Kontrolle der Hämostase kontraindiziert, da hierdurch Anfälle ausgelöst werden können. Insgesamt ist DDAVP jedoch ein gut verträgliches und bei gegebener Indikation wirksames Präparat ohne Risiko der Übertragung von Viruserkrankungen. Die verschiedenen therapeutischen Optionen mit den empfohlenen Dosierungen sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4) Übliche Dosierungen für verschiedene Indikationen bei Hämophilie und von Willebrand-Syndrom.

Indikation	Frequenz und Dauer	Dosis	Zielbereich
Hämophilie A		FVIII-Konzentrat:	FVIII:C
kleinere Blutung	nach Bedarf	15-20 E/kg KG	> 20 %
Gelenk-, Muskelblutung	7-10 Tage, 2-1 x tgl.	20-30 E/kg KG	initial > 50 %
ZNS-Blutung	initial	75 E/kg KG	> 100 %
"	Tag 1-14, 2 x tgl.	50 E/kg KG	> 100 %
"	Tag 15-21, 1 x tgl.	30 E/kg KG	> 15 %
"	danach alle 2 Tage als Prophylaxe	20-30 E/kg KG	> 2 %
Prophylaxe	3 x wöchentlich	20-30 E/kg KG	> 2 %
kleine OP	1 x präop. und postop. 3-5 Tage 2 x tgl.	20-30 E/kg KG	> 30 %
große OP	präop.	50 E/kg KG	> 100 %
"	postop., Tag 1-3, 2 x tgl.	30 E/kg KG	> 50 %
"	postop., Tag 4-10 (14), 2 x tgl.	20 E/kg KG	> 30 %
Gelenk-OP, Endoprothese	präop.	50 E/kg KG	> 100 %
"	postop., Tag 1-3, 2 x tgl.	30 E/kg KG	> 50 %
"	postop., Tag 4-42	20 E/kg KG	> 30 %
Dauerinfusion für OPs	initial als Bolus 50 E/kg KG, danach als Dauerinfusion (Tagesdosis)	4-3 E/kg KG x h	
milde Hämophilie		DDAVP:	
	max. 2 x tgl., max. für 2 Tage	0,3 µg/kg KG, p.i. (30 min.)	> 30 %
Hämophilie B		FIX-Konzentrat:	FIX
kleinere Blutung	nach Bedarf	30 E/kg KG	
Gelenk-, Muskelblutung	7-10 Tage, 1 x tgl.	40-60 E/kg KG	initial > 40 %
ZNS-Blutung	initial	80 E/kg KG	> 80 %
"	Tag 1-15, 2 x tgl.	30 E/kg KG	60 %
"	Tag 16-21, 1 x tgl.	30 E/kg KG	30 %
"	danach alle 3 Tage als Prophylaxe	20 E/kg KG	> 2 %
Prophylaxe	2 x wöchentlich	20-30 E/kg KG	> 2 %
kleine OP	3-5 Tage, 1 x tgl.	30 E/kg KG	> 15 %
große OP	präop.	60 E/kg KG	60 %
"	postop. Tag 1-3, 1 x tgl.	40 E/kg KG	40 %
"	postop. Tag 4-10 (-14), 1 x tgl.	30 E/kg KG	> 20 %
Gelenk-OP, Endoprothese	präop.	60 E/kg KG	60 %
"	postop. Tag 1-3, 1 x tgl.	40 E/kg KG	40 %
"	postop. Tag 4-42, 1 x tgl.	30 E/kg KG	> 20 %
Dauerinfusion für OPs	initial als Bolus 50 E/kg KG, danach als Dauerinfusion (Tagesdosis)	4-1 E/kg KG x h	> 50 %
Von-Willebrand-Syndrom			
VWS Typ 1		DDAVP:	
	max. für 2 Tage, max. 2 x tgl.	0,3 µg/kg KG, p.i. (30 min.)	VWF:RCo > 50 %
	nach Bedarf	FVIII/VWF-Konzentrat: 20-30 E/kg KG	VWF:RCo > 50 %
VWS Typ 2		DDAVP (nur nach erfolgreicher Testung):	
	max. für 2 Tage, max. 2 x tgl.	0,3 µg/kg KG, p.i. (30 min.)	VWF:RCo > 50 %
	nach Bedarf	FVIII/VWF-Konzentrat: 20-30 E/kg KG	VWF:RCo > 50 %

Indikation	Frequenz und Dauer	Dosis	Zielbereich
VWS Typ 3		FVIII/VWF-Konzentrat:	
große OP	10-14 (-21 Tage), 2 x tgl.	40 IE/kg KG (+ TK)	VWF:RCo > 80-50 %
ZNS-, G.i.- Blutung	10-14 (-21 Tage), 2 x tgl.	40 IE/kg KG (+ TK)	VWF:RCo > 80-50 %
Adenotomie, Tonsillektomie	5-10 Tage, 1 x tgl.	40 IE/kg KG	VWF:RCo > 50-30 %
Zahnextraktion	3-5 Tage, 1 x tgl.	30-40 IE/kg KG	VWF:RCo > 30-50 %
Gelenk-, Muskelblutungen	5-10 Tage, 2-1 x tgl.	30-40 IE/kg KG	VWF:RCo > 80-50 %
Dauertherapie	2 x wöchentlich	30-40 IE/kg KG	VWF:RCo > 5 %
Dauerinfusion für OPs	initial als Bolus 50 E/kg KG, danach als Dauerinfusion (Tagesdosis)	5-1 IE/kg KG x h	
bei allen Typen		Tranexamsäure (zusätzl.):	
Schleimhaut-Blutung, -OP	alle 6 h max. 2 g/Tag	10-20 mg/kg KG (auch p.o.)	

Praktisches Vorgehen bei der perioperativen Blutungsprophylaxe

Operationen bei Patienten mit kongenitaler Hämostasesörung sollten nur durchgeführt werden, wenn eine kontinuierliche Kommunikation zwischen Chirurgen und einem Gerinnungsspezialisten gewährleistet ist und letzterer bezüglich des perioperativen Procederes konsultiert wird. Unter diesen Voraussetzungen und bei adäquater Substitution von Faktor-Konzentraten können auch größere Operationen sicher durchgeführt werden. Präoperativ ist ein Inhibitor gegen den fehlenden Faktor auszuschließen, um größere Komplikationen zu vermeiden. Die OP sollte zu Beginn der Woche erfolgen, um nicht mit eventuellen Komplikationen am Wochenende konfrontiert zu werden. Der Bedarf an zu substituierendem Faktor-Konzentrat für die gesamte Dauer des stationären Aufenthalts sollte vorrätig sein. Wegen der hohen Kosten eines derartigen stationären Aufenthalts sollte geprüft werden, ob weitere operative Prozeduren (z. B. Zahnsanierungen) im gleichen Zeitraum durchgeführt werden können. Dem Patienten sollten keine Aspirin (ASS)-

haltigen Schmerzmittel gegeben werden. Intramuskuläre Injektionen sind kontraindiziert.

Hämophilie A und B

Bei Patienten mit Hämophilie sollte der Gerinnungsfaktorspiegel unmittelbar vor umfangreicheren Operationen mit großem Wundgebiet auf 80-100 % angehoben werden und während der ersten 3 Tage nicht unter 50 %, bis Tag 10-14 nicht unter 30 % absinken. Bei ausgedehnterem orthopädischem Eingriff sollte für 4 bis 6 Wochen substituiert werden. Die zu applizierende Dosis ist Präparate-abhängig. Z. B. führen gute FVIII-Konzentrate bei Gabe von 1 IE/kg KG zu einem FVIII:C-Anstieg von ca. 2 %. Die erforderliche Dosierung kann nach folgender Formel berechnet werden:

Erforderliche FVIII-Dosierung =

$$\frac{\text{Körpergewicht (Kg)} \times \text{gewünschter FVIII:C-Anstieg (\%)}}{2}$$

2

Um bei Patienten mit schwerer Hämophilie einen Spiegel von 100 % FVIII:C zu erzielen, sind somit ca. 50 IE/kg KG notwendig. Bei einer Halbwertszeit von ca. 12 Stunden ist der Spiegel nach einem halben Tag auf 50 % abgefallen. Als Erhaltungsdosis wäre somit eine Gabe von 25 IE/kg KG 2 x täglich notwendig, damit der Spiegel nicht auf Werte unter 50 % abfällt. Dies ist jedoch nur ein Richtwert, der durch Labor-Monitoring überprüft werden muss.

Ähnliches gilt für die Substitution bei Hämophilie B. Die Recovery ist jedoch gegenüber FVIII ca. auf die Hälfte reduziert. Um den FIX-Spiegel um 1 % anzuheben, ist die Gabe von 1 IE/kg KG FIX-Konzentrat notwendig. Es sind jedoch i. a. geringere FIX-Spiegel als FVIII-Spiegel für eine ausreichende Hämostase erforderlich, und FIX hat außerdem eine längere Halbwertszeit von ca. 24 Stunden. Somit können die Abstände für die Erhaltungsdosis entsprechend verlängert werden. Der minimale hämostatisch wirksame FIX-Spiegel wird mit 10-25 % angegeben, während der notwendige FVIII-Spiegel 30 % beträgt. Für eine ausreichende Hämostase bei größeren Operationen werden 60 % FIX benötigt, gefolgt von einem Spiegel > 40 % über 3-4 Tage und danach > 20 % für weitere 4-6 Tage. Bei kleineren chirurgischen Eingriffen kann die Dosis im allgemeinen auf die Hälfte reduziert werden. Die Dauer der erforderlichen Substitution beträgt 7 bis 10 Tage. Neben der ein- bis zweimal täglichen Substitution ist prinzipiell auch eine kontinuierliche Infusion zumindest der FVIII-Konzentrate möglich. Die Haltbarkeit von FVIII in Lösung ist ausreichend, und der Vorteil dieser Applikationsform liegt in einem über die Zeit konstanten Spiegel bei deutlich reduziertem Gesamt-FVIII-Bedarf. Die kontinuierliche Infusion befindet sich z. Zt. noch in klinischer Erprobung und ist momentan noch nicht offiziell zugelassen.

Von Willebrand-Syndrom

Je nach Schweregrad ist eine Blutungsprophylaxe mit DDAVP bei Patienten mit einem VWS Typ 1 möglich. Dies kann durch einen Fibrinolysehemmer (Tranexamsäure, ϵ -Aminocaprinsäure) ergänzt werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte jedoch zusätzlich ein VWF-haltiges FVIII-Konzentrat vorgehalten werden. Bei Patienten mit einem schwereren VWS muss die Prophylaxe jedoch immer mit einem Konzentrat erfolgen. Wie oben bereits geschildert, muss im Falle der Substitution auf die Verfügbarkeit eines VWF-haltigen FVIII-Konzentrats geachtet werden. Dies ist vor allem beim schweren VWS Typ 3 indiziert und beim VWS Typ 2N mit defekter FVIII-Bindung des VWF. Als Qualitätskriterium zur Eignung eines FVIII-Konzentrats für die Behandlung eines schweren VWS gelten die partielle Korrektur der Blutungszeit und der Anteil hochmolekularer VWF-Multimere, die eine besondere Bedeutung für die primäre Hämostase besitzen. Bei Patienten mit schwerem VWS sollten bei größeren Operationen zusätzlich Thrombozytenkonzentrate bereitgestellt und notfalls eingesetzt werden, da durch eine VWF-Substitution der thrombozytäre VWF nicht mitgehoben wird.

Die notwendige Dosis ist vom Typ und Schweregrad des VWS abhängig. Bezogen auf das schwere VWS Typ 3 wird neben der VWF-Substitution auch eine Normalisierung des FVIII:C-Spiegels angestrebt. Da bei den Patienten die endogene FVIII-Produktion nicht gestört ist und lediglich der VWF als schützender Bindungspartner fehlt, könnte sich auch bei Substitution mit einem reinen VWF-Konzentrat der FVIII:C-Spiegel normalisieren. Schneller geschieht dies jedoch durch den in den geeigneten Konzentraten vorhandenen FVIII. Aus diesem Grund wird die Entwicklung reiner VWF-Konzentrate zur Zeit noch kritisch beurteilt.

Nach Substitution mit einem VWF-haltigen FVIII-Konzentrat erhält man bei Patienten mit schwerem VWS oder VWS Typ 2N typischerweise einen dysproportional höheren FVIII:C-Anstieg als man auf der Basis der infundierten FVIII-Einheiten errechnen würde. Hieraus ergibt sich, dass die FVIII-Bestimmung zum Monitoring einer ausreichenden Substitution mit VWF nicht adäquat ist. Als ein gewisses Maß für die biologische Aktivität des VWF lässt sich jedoch auch der Ristocetin-Kofaktor (VWF:RCO) relativ schnell bestimmen.

Die Bestimmung der Kollagenbindungsaktivität (VWF:CB), die wahrscheinlich besser mit der hämostaseologischen Wirksamkeit des VWF korreliert, ist z. Zt. noch nicht als Schnelltest verfügbar. Die Blutungszeitbestimmung ist perioperativ zu aufwendig und eignet sich daher nicht zum Monitoring. Inwieweit die neue Methode der „In-vitro-Blutungszeit-Bestimmung“ mit dem PFA 100 (Dade Behring) hierzu geeignet ist, muss zunächst ausreichend evaluiert werden. Bis auf weiteres muss man daher mit der Bestimmung des Ristocetin-Kofaktors vorlieb nehmen und diesen Parameter durch sorgfältige klinische Beobachtung intraoperativ ergänzen. Vor größeren Operationen sollten VWF:RCO und Faktor VIII:C zwischen 80 bis 100 % liegen und postoperativ für die ersten 3 Tage auf Werten > 50 % gehalten werden. Danach sollten die Spiegel für weitere 3-5 Tage nicht unter 30 % liegen. Dies lässt sich in der Regel durch einen präoperativen Bolus von 30-50 IE/kg KG und postoperativ zunächst 12-stündliche, später tägliche Gaben von 15-25 IE/kg KG eines geeigneten FVIII-Konzentrats erreichen. Bei kleineren Operationen und bei Zahnextraktionen kann die initiale Dosis um die Hälfte reduziert werden (s. Tabelle 4).

Prophylaktische Substitutionstherapie

Bei der schweren Hämophilie aber gelegentlich auch beim schweren VWS Typ 3 ist eine prophylaktische Dauersubstitution mit Gerinnungsfaktoren unter Umständen indiziert. Dies betrifft vor allem Kleinkinder und Schulkinder mit einem bezüglich der Erkrankung inadäquatem Risikoverhalten. Insbesondere die chronisch rezidivierenden Gelenkblutungen im Kindesalter können die Entwicklung des wachsenden Organismus schwer beeinträchtigen. Darüber hinaus möchte man diesen Kindern ein einigermaßen normales Leben ermöglichen, um auch psychische Traumatisierungen zu vermeiden und die psychosozialen Auswirkungen der chronischen Erkrankung wie Sonderstatus und Isolation möglichst zu mildern. Über die Indikation zu einer Dauerprophylaxe gibt es unterschiedliche Meinungen. Eine eindeutige Empfehlung zu geben ist deshalb besonders schwierig, da neben der besonderen Blutungsneigung des einzelnen Patienten auch weitere Parameter, wie engere oder lockerere Anbindung an ein Zentrum, Erreichbarkeit eines versierten Arztes bzw. eines Zentrums, die Möglichkeit der Heimselbstbehandlung, soziale Verhältnisse, die Compliance und vor allem das Temperament des Kindes eine Rolle spielen. In den meisten Fällen wird daher die Indikation situationsbedingt gestellt. An unserer Klinik hat es sich bewährt, eine Dauerprophylaxe im Allgemeinen dann zu beginnen, wenn zwei Blutungen in dasselbe Gelenk innerhalb eines Jahres erfolgt sind. Diese Prophylaxe wird dann bis zum Ende des Kindesalters beibehalten.

Ziel der Dauerprophylaxe ist es, einen Patienten mit einer schweren Hämophilie zu einem Patienten mit mittelschwerer Hämophilie zu machen, d. h. theoretisch seinen

Gerinnungsfaktor-Spiegel nicht unter 2 % absinken zu lassen. Dies kann i. a. mit einer 3-mal wöchentlichen Gabe eines FVIII-Konzentrats, bzw. mit einer 2-mal wöchentlichen Gabe eines FIX-Konzentrats bei den Hämophilien erreicht werden. Die Dosis beträgt i. a. 20 bis 30 IE/kg KG für die Hämophilie A und ca. 20 IE/kg KG für die Hämophilie B.

Die Dauerprophylaxe beim schweren VWS kann ebenfalls 2-mal wöchentlich erfolgen. Eine Dosis von 20 IE/kg KG ist in der Regel ausreichend.

Risiken der Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor-Konzentraten

Virusinfektionen

Wie bereits angedeutet, ist die Substitutionstherapie nicht ohne Risiken. Wie bei jeder Zufuhr von Fremdprotein sind allergische Reaktionen oder andere Immunreaktionen möglich. Eine große Bedeutung für die Therapie-assoziierte Morbidität hatten in den 80er Jahren virale Infektionen, die durch aus Plasma hergestellte Faktor-Konzentrate übertragen werden konnten. Während zunächst die Hepatitiden die größte Rolle spielten und die Hepatitis mit dekompensierter Leberzirrhose nach Landbeck (1986) für knapp 18 % der Todesfälle bei Hämophilie-Patienten im Zeitraum von 1978 bis 1984 verantwortlich war, kam es nach der zunehmenden Verbreitung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) Ende der 70er bis Anfang der 80er Jahre und der damit verbundenen Kontamination des für die Konzentratherstellung verwendeten Plasmas infizierter Spender bedauerlicherweise bei einem großen Teil der Hämophilie- und VWS-Patienten zur HIV-Infektion. 1996

waren in Deutschland 1368 von 4236 registrierten Hämophilie-Patienten (32,2 %) HIV-infiziert. An der Infektion verstorben waren bereits 679 Patienten (51 %). Die HIV-Infektion nahm daher in Deutschland im Zeitraum von 1981 bis 1996 noch vor der Leberzirrhose und der Blutung mit 79 % den Platz der häufigsten Todesursache ein (Schramm, 1996). Nach der Einführung zahlreicher Sicherheitsmaßnahmen, von der besseren Kontrolle der Spendestationen und der Spender über vielfältige serologische und molekularbiologische (PCRs) Testungen bis hin zur Implementierung effektiver Methoden zur Abreicherung und Inaktivierung potenziell vorhandener Viren, ist bei den heute verfügbaren plasmatischen Gerinnungskonzentraten ein Sicherheitsniveau erreicht, bei dem Virusübertragungen nach menschlichem Ermessen ausgeschlossen werden können. Gentechnisch hergestellte Faktor-Präparate sollen in infektiologischer Hinsicht sicher sein. Bei Verwendung von bovinen Serumkomponenten in der Kulturflüssigkeit der rekombinanten Faktorproduzierenden Zellen und im Licht der aktuellen Debatte um die Prionen als Auslöser der Bovinen Spongiformen Enzephalopathie wird dieses Thema weiterhin aktuell bleiben.

Alloantikörper

Inhibitoren im Sinne von Alloantikörpern gegen transfundierten FVIII, FIX bzw. VWF können als Folge der Substitution mit einem vom Immunsystem als „fremd“ erkannten Protein auftreten. Charakteristischerweise treten diese Inhibitoren, auch Hemmkörper genannt, vorwiegend bei Patienten mit schwerer Hämophilie bzw. schwerem VWS auf. Ihre Inzidenz kann mit spezifischen Mutationen korreliert werden. Neben schwersten Gelenk- und Muskelblutungen steigt die Inzidenz lebensbedrohlicher Hirnblutungen deutlich an. Ein hochtitriger Inhibitor ist somit als

schwere Komplikation der Substitutions-
therapie anzusehen und erfordert eine ent-
sprechende Supportiv- und Inhibitor-
Eliminationstherapie (s. S. 24)

Isoagglutinine

Einige der aus Plasma hergestellten Faktor-
konzentrate enthalten einen gewissen Anteil
an Isoagglutininen, die vor allem bei höherer
Dosierung zur Hämolyse der Patientenery-
throzyten führen können.

Praktisches Vorgehen bei aku- ten Blutungen bei Patienten mit Hemmkörpern

Plötzliche Häufung akuter schwerer Blutun-
gen und eine Zunahme von Hämatomen
ohne adäquaten Anlass können ein Hinweis
auf einen neu aufgetretenen Antikörper
gegen den transfundierten Gerinnungsfaktor
sein. Es gilt diese Diagnose zu sichern und
den Titer dieses Antikörpers zu bestimmen.
Eine Therapie der Blutung kann bei niedri-
gem Inhibitor-titer durch höhere Faktorgaben
erfolgen. Bei hochtitrigen Inhibitoren gegen
FVIII, aber auch gegen FIX besteht die Mög-
lichkeit, die Hämostase durch spezielle Kon-
zentrate mit „factor VIII bypassing activity“ zu
verbessern. Diese Konzentrate enthalten die
Faktoren II, VII, IX und X teils in aktivierter
Form. Neben dem Einsatz von porcinem FVIII
bei Hemmkörpern gegen humanem FVIII,
besteht auch die Möglichkeit, aktivierten FVII
einzusetzen. Der Akuttherapie sollte dann
eine Inhibitor-Eliminationstherapie folgen
(s. S. 24).

Inhibitoren gegen den von Willebrand-Faktor
nach Substitutionstherapie eines schweren
VWS Typ 3 sind meist präzipitierende Anti-
körper. Die weitere Gabe von VWF kann in
diesen Fällen zur Immunkomplex-Krankheit
führen. Eine Substitution sollte daher nur bei
dringender Indikation erfolgen und mit einer
immunsuppressiven Therapie verbunden
werden. Ähnliche Probleme können sich bei
Patienten mit Hämophilie B und Hemmkör-
pern ergeben.

Management orthopädischer Probleme

Gelenk- und Muskelblutungen gehören zu
den Leitsymptomen der Hämophilie. Sie wer-
den aber auch bei Patienten mit schwerem
VWS beobachtet. Diese Blutungen sind immer
therapiebedürftig, da sie unbehandelt oder
nicht rechtzeitig behandelt auf Dauer zu
schwerer Invalidisierung durch Arthropathie,
Muskelzerstörung und neurologischen Aus-
fällen mit der Folge von Kontrakturen führen.
Dank der in den entwickelteren Ländern ver-
fügbaren modernen Therapie sind solche
Dauerschäden im Kindesalter selten gewor-
den, spielen aber bei Erwachsenen immer
noch eine wichtige Rolle, wobei der Grund-
stein für Spätschäden oft bereits im Kindes-
alter gelegt wird.

Arthropathie

Während man im frühen Stadium der Arthro-
pathie noch eine Erweiterung des Gelenk-
spalts findet, folgt nach wiederholten Einblu-
tungen eine Hypervaskularisation, Hyperämie
und Hypertrophie der Synovia mit Hämosi-
derineinlagerungen. Die Entzündungsreaktion
führt zu einem akzelerierten Wachstum der
Epiphyse, die radiologisch osteopenisch er-
scheint mit parallel verlaufenden Trabekeln

(Abb. 6). Mit der progressiven Zerstörung des Gelenkknorpels verengt sich der Gelenkspalt, und es kommt zu Erosionen an den Gelenkflächen sowie subchondralen Zysten, die kollabieren und sklerosieren können. Die daraus entstehenden Inkongruenzen der Gelenkflächen deformieren das Gelenk und führen zu Fehlstellungen. Im Kniegelenk resultieren hieraus z. B. Genu valgum, fixierte Beugung und Außenrotation der Tibia.

Konservative Verfahren

Als konservative Maßnahmen kommen bei der hämophilen Arthropathie regelmäßige krankengymnastische Übungen zur Verhinderung von Kontrakturen und Stärkung der Muskulatur in Betracht. Bei chronischen Reizzuständen im Sprunggelenk kommen orthopädisches Schuhwerk und Abrollhilfen zum Einsatz. Ziel ist es, z. B. durch eine Harmonisierung des Abrollvorgangs, zusätzliche Belastungen und damit Reizungen des Gelenks zu verhindern.

Synovektomie

Die hyperplastische und hypervaskularisierte Synovia unterhält eine zusätzliche Prädisposition zu Blutungen in das betroffene Gelenk. Hier kann eine subtotale Synovektomie die Situation verbessern. Eine Reduktion der reizdividierenden Blutungen und eine Verringerung der Schmerzen wird in den meisten Fällen erreicht. Im Kindesalter wird die Indikationsstellung sehr zurückhaltend gesehen. Ähnliche Ergebnisse lassen sich auch durch Radiosynoviorthese mittels Yttrium 90 oder Gold 198 erzielen.

Arthrodesen

Die Arthrodesen dient der Stabilisierung schwer veränderter Gelenke. Diese künstliche Versteifung kommt vor allem bei schweren Ver-

änderungen der Sprunggelenke zum Einsatz. Die Hauptziele sind dabei ein stabiles, belastbares Gelenk und die Schmerzfreiheit. Nachteilig ist die verschlechterte Funktion.

Gelenkersatz

Der künstliche Gelenkersatz ist mit dem größten Funktionsgewinn und gleichzeitiger Schmerzfreiheit für die Patienten verbunden. Es sind jedoch hierzu größere Eingriffe nötig, die mit entsprechenden Risiken verbunden sind. Der hämostaseologische Aspekt ist dabei von besonderer Bedeutung, so dass perioperativ und für einen längeren Zeitraum postoperativ durch intensive Faktor-Substitution für eine ausreichende Hämostase zu sorgen ist. Hinzu kommen die sonstigen Risiken der endoprothetischen Versorgung wie z. B. Infektionen und mögliche Nervenschädigungen. In der Regel betrifft der Gelenkersatz das Kniegelenk als häufigstes „Blutergelenk“ und das Hüftgelenk. Die Indikation zur Endoprothese ergibt sich aus dem Maß der Funktionsbeeinträchtigung, dem Nachweis einer schweren Arthropathie, der Progredienz der Beschwerden und dem Ausmaß der Schmerzen des Patienten. Bei hämophilen Kindern kommt ein Gelenkersatz praktisch kaum in Betracht, da die wachstumsbedingten Probleme überwiegen. Bei Jugendlichen ist die Indikation sehr kritisch zu stellen. Eine große Belastung sind die mit einer solchen Therapie verbundenen Kosten, die vor allem auf die langdauernde hochdosierte Substitutionstherapie zurückzuführen sind.

Muskelblutungen

Blutungen in die Muskulatur sind in zweierlei Hinsicht gefährlich: Zum einen kann durch die Einblutung die Muskulatur selbst unter Druck geraten. Im Rahmen des Kompartmentsyndroms kommt es zur Mangelversorgung und hierdurch zu Nekrosen. Fibrosierungen

und Kontrakturen sind die Folge. So kommt es durch Blutung in den M. gastrocnemius durch Kontraktur zur Spitzfußstellung. Zum anderen können benachbarte Nerven durch Druck beeinträchtigt oder schwer geschädigt werden mit der Folge von Paresen. Diese wiederum führen zur Atrophie der abhängigen Muskulatur und zu Kontrakturen durch die ausgefallenen Antagonisten. Typische Nervenschädigungen bei Hämophilen sind Lähmungen des N. ulnaris bei Blutungen in die Unterarmmuskulatur und des N. femoralis bei Blutungen in den M. iliopsoas. Alle Muskelblutungen sind möglichst rasch durch Substitutionstherapie zu behandeln. Nur so können die o. g. Folgen vermieden werden. Die Substitutionsbehandlung ist dann nach Abklingen der Schmerzsymptomatik umgehend durch krankengymnastische Übungen zu ergänzen. Diesbezüglich besonders wirksam sind bei Blutungen in die Wadenmuskulatur forcierte Gehübungen unter Faktor-Substitution. Eine chirurgische Behandlung kommt z. B. zur Korrektur der Folgeschäden in Betracht. So kann bei fixierter Spitzfußstellung eine Verlängerung der Achillessehne die Fehlhaltung verbessern.

Therapieansätze zur Immuntoleranzerzeugung

Die Entwicklung von Alloantikörpern mit inhibitorischer Wirkung gegen Gerinnungsfaktoren, insbesondere gegen Faktor VIII, sind als schwere Nebenwirkung der Substitutionstherapie zu sehen (s. S. 21). Die potenziell lebensbedrohliche Situation erfordert bei Blutungen den alternativen Einsatz anderer nicht kreuzreagierender Präparate z. B. tierischer Herkunft oder anderer Gerinnungsfaktoren (z. B. FEIBA, FVIIa). Angestrebt wird allerdings eine Elimination des Inhibitors als kausale Therapie.

Der Mechanismus, der bei den Patienten zur Erzeugung der Immuntoleranz führt, ist bisher nicht aufgeklärt worden. Es wird für möglich gehalten, dass der substituierte Gerinnungsfaktor zur Induktion einer spezifischen Suppressor-T-Zellaktivität führt, die die T-Zellantwort auf den als fremd erkannten Gerinnungsfaktor unterdrückt. Um diesen Suppressor-T-Zellklon aufrechtzuerhalten, ist allerdings dann eine kontinuierliche Zufuhr des entsprechenden Faktors notwendig. Eine andere Hypothese der Immuntoleranz-Induktion geht von der Bildung von Anti-Idiotyp-Antikörpern gegen die Inhibitoren aus.

Eine Elimination von Inhibitoren gegen FVIII wurde 1976 erstmals erfolgreich von Brackmann und Gormsen (1977) durchgeführt. Das damals verwendete Therapieprotokoll wurde eigentlich zur Kontrolle der Blutung des Patienten eingesetzt und bestand aus der Gabe von hochdosiertem FVIII-Konzentrat und Prothrombinkomplex über mehrere Wochen. Überraschenderweise konnte zusätzlich ein Abfall des Inhibitortiters von 500 auf 40 Bethesda-Einheiten festgestellt werden, so dass dieses Konzept in der Folge auch bei anderen Patienten zur Anwendung kam und als „Bonn-Protokoll“ weiter optimiert wurde. Das Protokoll setzt bei der FVIII-Inhibitor-Eliminationstherapie auf die hochdosierte Substitution des Faktors mit Dosen zwischen 200-300 IE/kg KG/Tag und in der Anfangsphase auf eine zusätzliche Gabe von aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentraten mit Faktor VIII Bypassing Activity (FEIBA). Dieses verständlicherweise sehr teure Therapiekonzept ist mit hohen Erfolgsraten verbunden. Die hohen Kosten haben allerdings die Suche nach weiteren Therapieoptionen initiiert: Mittels Plasmapherese oder Adsorption an Protein-A-Säulen lässt sich der Inhibitor in seiner Konzentration in der Akutsituation senken. Eine immunsuppressive Behandlung ergänzt dieses Verfahren im Rahmen des

sogenannten Malmö-Protokolls. Dieses sieht nach Adsorption des Antikörpers an Protein-A-Säulen eine immunsuppressive Therapie mit Cyclophosphamid (Endoxan) vor. Hinzu kommt die tägliche Gabe des entsprechenden Faktors sowie die Applikation von hochdosierten Immunglobulinen. Nach Eradikation des Inhibitors wird auf eine Dauerprophylaxe mit dem entsprechenden Faktor-Konzentrat übergegangen. Dieses Prinzip kommt vorwiegend bei der Therapie der erworbenen Hämophilie durch Autoantikörper zum Einsatz. Wegen der Nebenwirkungen der zytostatischen Therapie wird das Verfahren bei Kindern mit Alloantikörpern kaum angewandt.

Das so genannte van Crefeld-Modell der Immuntoleranzerzeugung beinhaltet eine niedrige Dosierung Faktor VIII (25-50 IE/kg KG) jeden zweiten Tag. Die Resultate werden, zumindest bei Low-Respondern, als zufriedenstellend angegeben.

Die meisten Behandler gehen jedoch von der Notwendigkeit einer hochdosierten Eliminationstherapie aus. Diese muss gegebenenfalls über viele Monate durchgeführt werden. Der Erfolg orientiert sich am Verschwinden des Inhibitors und der Normalisierung der FVIII-Halbwertszeit. Zur Erhaltung der Immuntoleranz ist eine anschließende Dauersubstitution mit FVIII notwendig. Bei fehlendem Ansprechen auf die Standard-Therapie werden in letzter Zeit auch Kombinationen mit experimentellen Methoden, z. B. mit Immunsuppressiva aus der Transplantationsmedizin oder mit einem gegen B-Zellen gerichteten monoklonalen Antikörper (Anti-CD 20) zur Eradikation der Antikörper-produzierenden Zellen angewandt.

Praktisches Vorgehen bei Schwangerschaft von Konduktorinnen und bei Geburten

Eine exzessive und verlängerte Regelblutung findet man bei Patientinnen mit schwerem VWS aber gelegentlich auch bei Patientinnen mit einem VWS Typ 2A. Diese Blutungen werden bezüglich des Gesamtblutverlustes oft unterschätzt. So stellte sich eine junge Patientin mit einem VWS Typ 2A anlässlich ihrer ersten Regelblutung, die bereits 14 Tage andauerte in unserer Ambulanz vor. Das Hämoglobin wurde mit 4,8 g/dl (!) gemessen. Obwohl dieser Familie die Diagnose bekannt war, wurde das Problem nicht ernst genug genommen, und der Arzt wurde erst zu einem sehr späten Zeitpunkt aufgesucht. Vor diesem Hintergrund sind auch die Todesfälle durch Menorrhagien in der durch von Willebrand beschriebenen Sippe zu sehen. Oft ist für eine Normalisierung der Menorrhagien eine Zykluskontrolle mittels Gestagenpräparaten oder mittels Kontrazeptiva mit höherem Gestagenanteil ausreichend. In schweren Fällen sollte zusätzlich ein VWF-haltiges FVIII-Präparat verwendet werden.

Konduktorinnen der Hämophilie A und B haben meistens keine verstärkte Blutungsneigung und sind auch bezüglich Regelblutung sowie peripartaler Blutungen unauffällig. Gelegentlich tritt aber auch bei Konduktorinnen eine Blutungssymptomatik auf. Generell sind Schwangerschaft und Geburt in Bluterfamilien als Risikoereignisse zu werten. Die möglichen komplexen Probleme erfordern eine Betreuung und Versorgung in Zusammenarbeit mit einem speziellen Zentrum. Theoretisch sind 50 % der Söhne von

Konduktorinnen der Hämophilien gemäß dem X-chromosomal rezessiven Erbgang von einer Hämophilie betroffen, und 50 % der Töchter sind wiederum Konduktorinnen. Da Geburten als potenziell traumatische Ereignisse betrachtet werden können, ist der perinatalen Gefährdung eines betroffenen männlichen Neugeborenen Rechnung zu tragen. Zunächst gilt es, diese Kinder zu identifizieren, wobei eine Eingrenzung durch die Geschlechtsbestimmung mittels Sonografie möglich ist. Obwohl eine pränatale Diagnostik heute zur Verfügung steht, sollte wegen der Invasivität diese jedoch nicht erfolgen, wenn sie nur zur Abschätzung eines eventuellen Blutungsrisikos dient. Praktischerweise geht man daher bei der Geburt eines Knabens vom schlechtesten Fall aus. Die Bereitstellung eines FVIII-/FIX-Präparates ist erforderlich. Eine Geburt per primärer Sectio ist jedoch nicht indiziert, wenn keine Risikofaktoren vorliegen, die auf eine schwierige Geburt hinweisen. Eine Beckenendlage oder ein relatives Missverhältnis können als solche Risikofaktoren gewertet werden, jedoch nicht zwingend eine vorausgegangene Sectio bei normalen anatomischen Verhältnissen. Traumatisierende Geburtshilfen wie Vakuumextraktion oder Forceps müssen nach Möglichkeit vermieden werden ebenso wie das Anlegen einer Skalpelektrode. Nach der Geburt kann eine Hämophilie durch eine Gerinnungsanalyse des frisch abgenommenen Nabelschnurblutes diagnostiziert werden. Man sollte außerdem diese Gelegenheit nutzen, ausreichend Blut für weitergehende Untersuchungen zu asservieren (s. S. 13). Bis zum Vorliegen der Daten wird das männliche Neugeborene auf einer Risikostation beobachtet. Sollte die Geburt traumatisch verlaufen sein, ist der prophylaktische Einsatz des entsprechenden Faktor-Konzentrats zu erwägen. Dies gilt zwingend bei manifesten Blutungen des Neugeborenen.

Für die schwere Form der von Willebrand-Erkrankung, dem VWS Typ 3, beträgt das Wiederholungsrisiko bei weiteren Kindern in einer betroffenen Familie 25 %. Die Verfahrensweise ist die gleiche wie oben geschildert. Als Blutungsprophylaxe kommen jedoch nur VWF-haltige FVIII-Konzentrate zum Einsatz. Das Gleiche gilt für die Sonderform des VWS mit defekter FVIII-Bindung des VWF, d. h. den Typ 2N. Der Phänotyp kann dem einer mittelschweren Hämophilie entsprechen. Der Defekt liegt jedoch nicht am FVIII, sondern am VWF. Daher ist auch hier nur die Substitution mit einem VWF-haltigen Konzentrat erfolgreich.

Sind die Mütter von einem klinisch relevanten VWS betroffen, ist für eine ausreichende Substitution mit VWF-haltigen Konzentraten peripartal und während des Wochenbetts Sorge zu tragen.

Sonstige therapeutische Maßnahmen

Impfungen

Trotz sorgfältiger Auswahl von Plasmaspendern und ausreichenden Virusinaktivierungsverfahren ist kein Plasmaprodukt als absolut sicher bezüglich der Übertragung von Virus-erkrankungen zu betrachten. Mit der Hepatitis-A- und Hepatitis-B-Impfung steht zumindest für diese Erkrankungen ein wirksamer Schutz zur Verfügung. Die inzwischen auch allgemein empfohlenen Impfungen sollten daher auf keinen Fall versäumt werden. Da sich die i.m.-Injektion bei Patienten mit Blutungsneigung verbietet, ist hier die subkutane Impfung indiziert, die auch in dieser Applikation wirksam ist. Nach dreimaliger Impfung sollte eine Impftiter-Kontrolle erfolgen, um Impfersager zu erfassen.

Schmerzbehandlung

Da manche Blutungen, z. B. in Muskeln oder Gelenken sehr schmerzhaft sind, stellt sich oft auch die Frage nach einer wirksamen Schmerzbehandlung. Hierbei ist zu beachten, dass Acetylsalicylsäure bei Bluterkrankheiten grundsätzlich kontraindiziert ist. Bei leichten Schmerzen können Paracetamol oder Metamizol verabreicht werden. Beide Präparate eignen sich bei Blutern auch als Antipyretika. Bei stärkeren Schmerzen sollten Opiate zum Einsatz kommen.

Supportive Maßnahmen

Sport

Sportliche Betätigung ist für Patienten mit einer schweren Blutungsneigung von besonderer Bedeutung. Eine gut ausgebildete Muskulatur ist ein optimaler Schutz vor Gelenkblutungen. Dabei verbieten sich allerdings verletzungsträchtige Sportarten, wie der Kampfsport, Fußball- und Handballspiel oder ähnliches, Abfahrtsskilauf und Sprungsportarten. Geeignete Sportarten sind Radfahren auf normalen Straßen (mit Helm), Schwimmen, Wandern, mäßiges Joggen, Rudern, Segeln, Tischtennis. In diesem Sinne muss auch bei der Beteiligung am Schulsport differenziert werden. Eine generelle Befreiung vom Schulsport ist nicht angezeigt und würde zudem die Außenseiterrolle des Kindes in besonderem Maße verstärken.

Notfallausweis

Jeder Bluterpatient sollte einen Notfallausweis erhalten und bei sich tragen. Da der erstversorgende Arzt im Notfall nicht unbedingt ausgewiesener Spezialist in der Behandlung von Bluterkrankheiten ist, sind neben der Diagnose und dem Schweregrad, die

Blutgruppe, das zu applizierende Präparat, die Dosierung im Blutungsfall und Ansprechpartner mit Telefonnummer (z. B. Hausarzt oder Hämophiliezentrum) wichtige Informationen, die darin enthalten sein sollten.

Substitutionsprotokoll

Das Substitutionsprotokoll gibt Aufschluss über die Blutungsereignisse und deren Lokalisation, Häufigkeit und Menge der Faktorkonzentrat-Applikationen, Art des Präparates, Chargennummer und eventuelle Nebenwirkungen. Das Protokoll, das der Patient selbst führt, hält auch die Heimselbstbehandlung kleinerer Blutungsereignisse ohne Notwendigkeit einer stationären Behandlung und die Behandlung durch andere Ärzte fest. Bei sorgfältiger Führung ist dem Patienten und dem Arzt hierdurch ein kompletter Überblick über die relevanten Daten möglich, die auch die Dokumentation des Behandlungszentrums ergänzen können. Auch eventuelle Nebenwirkungen der Therapie lassen sich leichter speziellen Präparaten und Chargen zuordnen. Nach § 14 des Transfusionsgesetzes vom 1. Juli 1998 hat der behandelnde Arzt die Anwendung von plasmatischen oder rekombinanten Blutprodukten zu dokumentieren oder dokumentieren zu lassen, was im Falle der Heimselbstbehandlung eine entsprechende Dokumentation des Patienten zwingend erfordert.

Spezieller Teil

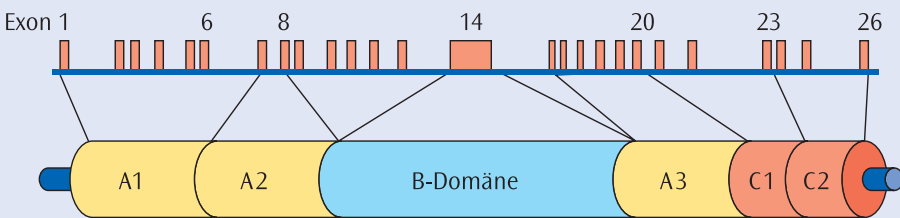
Gerinnungsfaktor VIII: Biochemie und Genetik

Der Faktor VIII ist ein großes Glykoprotein, das im Plasma durch nicht-kovalente Bindung an den VWF stabilisiert wird. Er hat ein Molekulargewicht von ca. 265 kDa und besteht aus einer Reihe sich wiederholender funktioneller Domänen (Abb. 10). Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 0,1 mg/L. Er wird durch Thrombin-vermittelte begrenzte Proteolyse zu FVIIIa aktiviert und dient dann als Kofaktor für die Aktivierung von Faktor X durch Faktor IXa. Als Inhibitor fungiert der aktivierte Protein-C-Komplex mittels proteolytischer Inaktivierung des FVIIIa. Die Halbwertszeit des FVIII in der Zirkulation wird mit ca. 8-12 h angegeben. Bei fehlendem VWF ist die Halbwertszeit stark verkürzt (s. S. 9) und korreliert dann mit FVIII:C-Werten zwischen 1-9 % (Median 3 %).

Das FVIII-Gen ist ca. 186 Kb groß und auf dem langen Arm des Chromosoms X in der Region Xq 28 lokalisiert. Es besteht aus 26 Exons, von denen Exon 14 mit 3,1 Kb das größte ist. Die mRNA ist ungefähr 9 Kb groß und codiert für ein Vorläufer-Protein von 2.351 Aminosäuren (AS). Nach begrenzter Proteolyse entsteht aus diesem der reife FVIII aus 2.332 AS. Die Genstruktur und die abgeleitete Proteinsequenz sind homolog zum FV-Gen bzw. FV-Protein. Das größte Intron (Intron 22) enthält zwei weitere transkribierte Gene (F8A und F8B) mit unbekannter Funktion. Das Gen F8A findet sich in zwei weiteren Kopien ca. 500 Kb telomerwärts gelegen. Es ist insofern von großer Bedeutung, als intra-chromosomale Rekombination zwischen diesen homologen Sequenzen mit der Folge einer partiellen Geninversion für ca. 40 % der Fälle schwerer Hämophilie A verantwortlich ist (Abb. 11). Unterschiedliche Mutationen des FVIII-Gens sind als Ursache der Hämophilie A beschrieben worden. Neben rein quantitati-

Abb. 10) Genstruktur und Proteinstruktur des FVIII. Die B-Domäne wird im Rahmen der Aktivierung frühzeitig durch Proteolyse entfernt. Die Funktion der B-Domäne wird bis heute nicht vollständig verstanden, sie scheint jedoch beim intrazellulären Processing, bei der Kontrolle der Molekülfaltung und bei der Sezernierung des FVIII-Moleküls aus dem Hepatozyten eine Rolle zu spielen.

FVIII-Genesequenz



FVIII-Proteinstruktur

ven Defekten, die meist auf große Deletionen, Insertionen und Inversionen, Nonsense- und Leserastermutationen zurückzuführen sind, findet man auch Missense-Mutationen, die bei vorhandenem und immunologisch nachweisbarem FVIII:Ag (CRM+) durch Funktionsdefekte zu einer Hämophilie A führen. Sie sind aus einer ständig aktualisierten Datenbank über das Internet abrufbar (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>).

Als kombinierte quantitative und qualitative Defekte sind u. a. auch Missense-Mutationen der Bindungsregion des FVIII für von Willebrand-Faktor nachgewiesen worden. Analog zu den Defekten der FVIII-Bindungsregion des VWF führen diese Mutationen durch den fehlenden Schutz für FVIII durch VWF zur gesteigerten FVIII-Proteolyse und damit zu deutlich erniedrigten Werten. Der Schweregrad der Hämophilie lässt sich mit den ursächlichen Mutationen korrelieren. Die Gendiagnostik sollte stets angestrebt werden, um eine genetische Beratung auch der weiteren Familie zu ermöglichen. So lässt sich die Frage nach einem Konduktorinnenstatus weiblicher Verwandter mit einer Gerinnungsdiagnostik allein nicht beantworten. Auch ließ sich eine Korrelation zwischen bestimmten Mutationen bei schwerer Hämophilie und der Entwicklung von FVIII-Alloantikörpern nachweisen. Hier ist die Gendiagnostik von einer gewissen prospektiven Bedeutung.

Erbgang

Aufgrund des X-chromosomal rezessiven Erbgangs sind in der Regel nur Knaben von einer klinisch bedeutsamen Hämophilie A betroffen. Frauen mit einem FVIII-Gendefekt sind entsprechend einem Heterozygotenstatus meist nur als Konduktorinnen zu betrachten und nur selten, z. B. bei einer ungleichmäßigen Inaktivierung der X-Chromosomen oder Homozygotie bzw. Compound-Heterozygotie

für einen FVIII-Gendefekt klinisch symptomatisch. Das Wiederholungsrisiko für jedes weitere Kind in einer betroffenen Familie mit der Mutter als Konduktorin beträgt 50 % für die Söhne. Zu ebenfalls 50 % sind die Töchter Konduktorinnen (Abb. 12). Die Töchter eines hämophilen Vaters sind hingegen obligate Konduktorinnen; seine Söhne sind nie betroffen, es sei denn, deren Mütter sind Konduktorinnen (Abb. 12, 14 a-c). Andere Ursachen für einen bedeutsamen FVIII-Mangel bei Frauen und bei Männern können Defekte des von-Willebrand-Faktor-Gens (s. S. 33) bzw. des ERGIC-53-Gens (kombinierter FVIII- und FV-Mangel) sein sowie ein erworbener Antikörper gegen FVIII.

Gerinnungsfaktor IX:

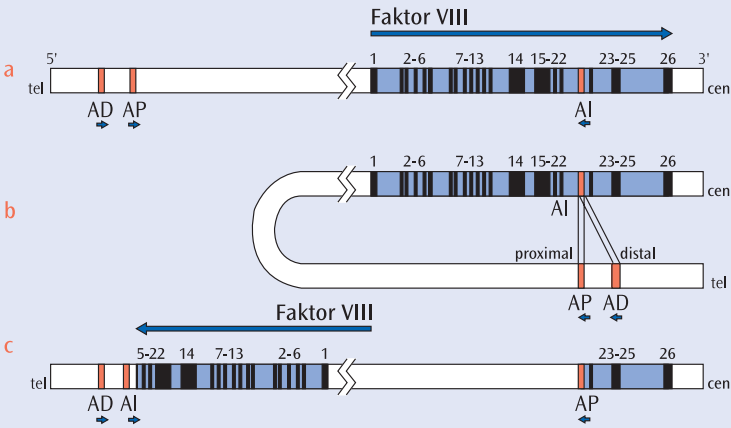


Abb. 11) Mechanismus der Rekombination zwischen den verschiedenen homologen Gensequenzen in der FVIII-Genregion mit der Folge einer partiellen Geninversion (Intron 22 Inversion) nach Lakish et al., 1993 (freundlicherweise überlassen von R. Schwaab).

- a) FVIII-Gen mit den drei repetitiven Bereichen AI (intra-gen), AD (5' distal) und AP (5' proximal). Die Transkriptionsrichtung ist durch Pfeile gekennzeichnet.
- b) Das Umlappen des Telomerendes führt zur intrachromosomalen Rekombination zwischen der intragenomischen Kopie (AI) und einer der beiden extragenomischen Kopien (AD bzw. AP).
- c) Zerstörte Struktur des FVIII-Gens, die Exons 23-26 liegen an ursprünglicher Stelle, die Exons 1-22 in entgegengesetzter Transkriptionsrichtung am Telomerende.

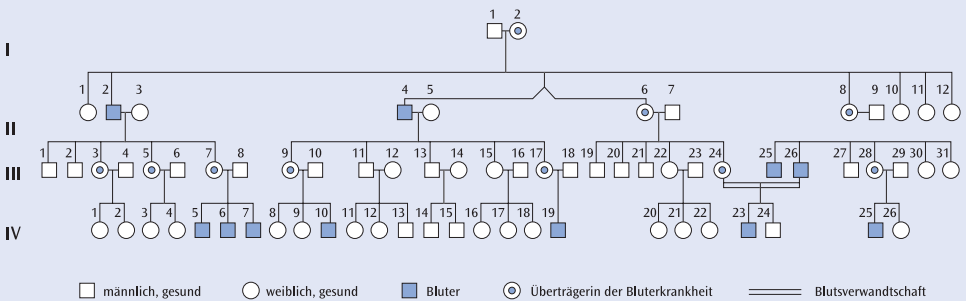


Abb. 12) Stammbaum einer türkischen Familie mit leichter Hämophilie. Hämophile sind durch ausgefüllte Rechtecke gekennzeichnet, Konduktorinnen durch einen Punkt im Symbol. Töchter können von einem hämophilen Vater nur das defekte X-Chromosom geerbt haben, sind daher obligate Konduktorinnen. Söhne eines hämophilen Vaters haben das Y-Chromosom geerbt, können daher nicht betroffen sein, es sei denn, die Mutter ist zusätzlich Konduktorin, wie bei IV 23 (siehe auch Abb. 13).

Biochemie und Genetik

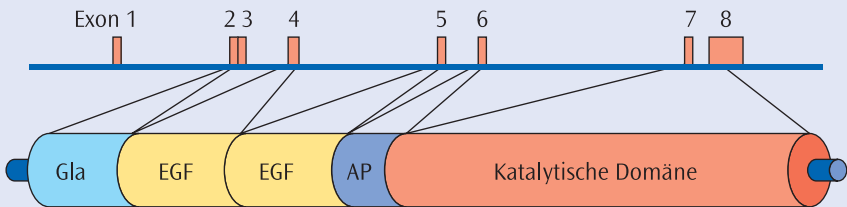
Wie viele andere Gerinnungsfaktoren mit enzymatischer Aktivität ist der aktivierte FIX eine Serinprotease. Das Vorläufer-Protein des FIX besteht aus 461 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von ca. 56.000 KDa (Abb. 13). Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 5 mg/L. Die Halbwertszeit des Faktor IX in der Zirkulation wird mit ca. 12-18 h angegeben. Voraussetzung für die enzymatische Aktivität ist eine proteolytische Spaltung durch FXIa und/oder FVIIa. FIXa entfaltet seine Aktivität – zusammen mit FVIIIa als Kofaktor – bei der Aktivierung von FX. Inhibitor von FIXa ist Antithrombin. Das FIX-Gen ist auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq26-27.3) lokalisiert und mit 32 Kb deutlich kleiner als das FVIII-Gen und mit nur 8 Exons weniger komplex,

was eine molekulargenetische Diagnostik sehr erleichtert. Die cDNA besteht aus einem 2,8 Kb großen offenen Leseraster. Unterschiedlichste Mutationen des FIX-Gens sind als Ursache der Hämophilie B beschrieben worden. Außer Nonsense-Mutationen an bestimmten „Mutations-Hot-Spots“ findet sich keine spezielle, besonders häufige Mutation wie bei der schweren Hämophilie A. Die FIX-Mutationen sind ebenfalls über das Internet abrufbar (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>). Die Gendiagnostik ist Voraussetzung für eine aussagekräftige genetische Beratung auch der weiteren Familie. Ein Konduktorinnenstatus weiblicher Verwandter ist mit einer Gerinnungsdiagnostik allein nicht zuverlässig genug zu diagnostizieren.

Erbgang

Abb. 13) Genstruktur und Proteinstruktur des FIX. Gla = Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsregion, EGF = Wachstumsfaktor-ähnliche Domänen, AP = Aktivierungs-Peptid. Die Protease-Aktivität ist in der katalytischen Domäne lokalisiert.

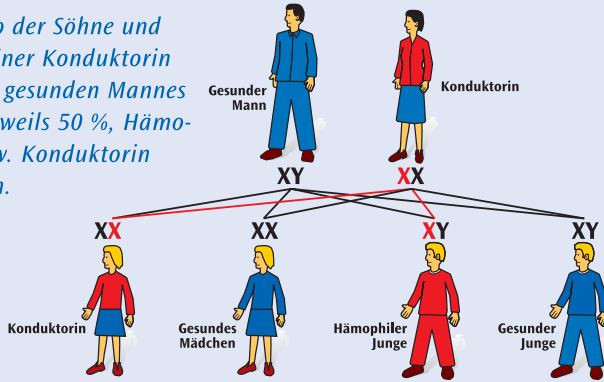
FIX-Genesequenz



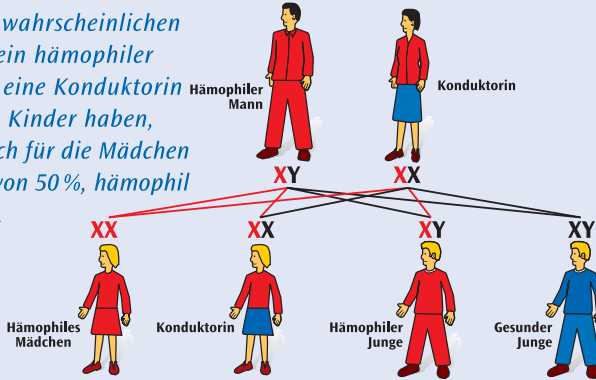
FIX-Proteinstruktur

Abb. 14 a-c) X-chromosomal-rezessiver Erbgang der Hämophilien

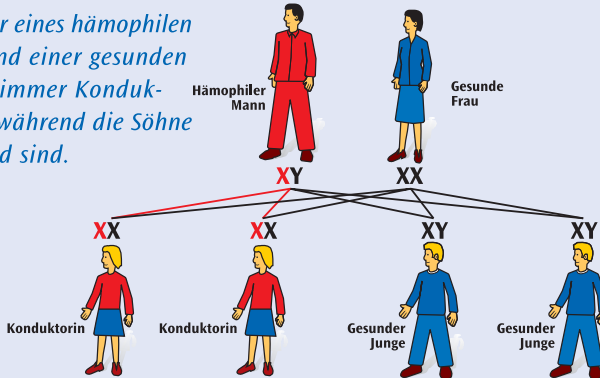
Das Risiko der Söhne und Töchter einer Konduktorin und eines gesunden Mannes beträgt jeweils 50 %, Hämophiler bzw. Konduktorin zu werden.



Im sehr unwahrscheinlichen Fall, dass ein hämophiler Mann und eine Konduktorin zusammen Kinder haben, besteht auch für die Mädchen ein Risiko von 50 %, hämophil zu werden.



Die Töchter eines hämophilen Mannes und einer gesunden Frau sind immer Konduktorinnen, während die Söhne alle gesund sind.



Wie bei der Hämophilie A ist der Erbgang der Hämophilie B X-chromosomal rezessiv. Die in der Regel asymptomatischen Mütter der männlichen Patienten sind als Konduktorinnen zuverlässig nur über molekulargenetische Untersuchungen zu diagnostizieren. Ungleiche X-Inaktivierung sowie Homozygotie für FIX-Gendefekte können aber auch bei Frauen zu einer klinisch relevanten Hämophilie B führen. Das Wiederholungsrisiko für jedes weitere Kind in einer betroffenen Familie mit der Mutter als Konduktorin beträgt 50 % für die Söhne. Zu ebenfalls 50 % sind die Töchter Konduktorinnen. Die Töchter eines hämophilen Vaters sind hingegen obligate Konduktorinnen; seine Söhne sind nie betroffen, es sei denn, deren Mütter sind Konduktorinnen (Abb. 14 a-c). Eine FIX-Defizienz kann im Rahmen einer allgemeinen Lebersynthese-störung oder bei Vitamin-K-Mangel auch erworben werden.

von Willebrand-Faktor: Biochemie und Genetik

Der von Willebrand-Faktor ist ein großes Glykoprotein, welches in multimerer Form aus einer unterschiedlichen Anzahl gleicher Untereinheiten besteht. Seine Plasmakonzentration beträgt ca. 10 mg/L. Die Halbwertszeit in der Zirkulation wird mit 12-18 h angegeben. Syntheseorte sind Megakaryozyten und das Endothel. Aus diesen Zellen wird VWF entweder kontinuierlich oder nach einem adäquatem Stimulus, z. B. durch Thrombin, Epinephrin sowie ADH, aus endogenen Speichern freigesetzt. Die Möglichkeit der Freisetzung durch ADH ist die Basis für die Therapie des VWS durch das synthetische ADH-Analogon DDAVP (Mirinir, s. S. 16).

VWF besitzt verschiedene Bindungsdomänen für Matrixproteine, Thrombozyten-Glykoproteine (GpIb, GpIIb/IIIa) und Faktor VIII. Er ist daher als adhäsives Protein bezeichnet worden mit einer Schlüsselstellung in der primären Hämostase. Seine Rolle in der sekundären Hämostase ist durch die Bindung von FVIII und damit Konzentrierung des Spurenproteins FVIII am Ort der Endothelschädigung sowie dessen Schutz vor Proteolyse definiert.

Das primäre VWF-Translationsprodukt ist ein 2.813 Aminosäuren (AS) großes Prä-Pro-Peptid. Jedoch erfährt der VWF eine erhebliche sekundäre Modifikation und Polymerisierung zu sogenannten Multimeren (Abb. 15). Die zu Multimeren polymerisierten Untereinheiten des VWF sind nach Abspaltung des Signalpeptids und der Prosequenz je 2050 AS groß. Je nach Anzahl der Untereinheiten kann das Molekulargewicht der Multimere zwischen ca. 500 und 20.000 KDa erreichen. Die besonders großen Multimere sind in der primären Hämostase funktionell am aktivsten, während

die FVIII-Bindung auch von kleineren Multimeren gewährleistet wird.

Das Gen des VWF ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 12 (12p13.2-13.3) lokalisiert. Es ist ca. 178 KBp groß und besteht aus 52 Exons, von denen das erste nicht kodierend ist. Die Größe der kodierenden DNA beträgt 8.439 Bp. Entsprechend der Größe und Komplexität des VWF-Gens ist die molekulargenetische Diagnostik des VWS sehr schwierig. Man unterscheidet verschiedene Ausprägungen des VWS (Tabelle 5). Die Gendefekte können wie beim schweren Typ 3 über das gesamte Gen verteilt sein, sich bei bestimmten Typen (Typ 2A (IIA) und Typ 2B) aber auch in eng begrenzten Genregionen konzentrieren. Die Faktor-VIII-Bindungsdefekte sind durch Mutationen in der FVIII-Bindungsregion des VWF bedingt, die im Wesentlichen durch die Exons 18-20 kodiert wird. In der deutschen Bevölkerung ist nur ein Typ-3-Gendefekt etwas häufiger vertreten. Dabei handelt es sich um die Leseraster-Mutation 2435delC im Exon 18. Diese Mutation findet sich bei deutschen VWS Typ 3 Patienten zu 12,5 %, bei schwedischen Patienten zu 50 % und bei polnischen Patienten mit VWS Typ 3 zu 75 %. In anderen Ländern ist die Mutation hingegen sehr selten. Generell sind überwiegend Nonsense-Mutationen, Deletionen und Leseraster-Mutationen für ein schweres VWS Typ 3 verantwortlich, während Typ-2-Patienten meist Missense-Mutationen aufweisen (Abb. 16). Bisher sind noch keine Mutationen für das milde VWS Typ 1 beschrieben worden. Bisher beschriebene Mutationen findet man im Internet unter <http://www.shef.ac.uk/vwf>. Ein erworbenes VWS kann durch Auftreten von spezifischen VWF-Autoantikörpern bedingt sein und mit erheblicher Blutungsneigung einhergehen. Diese sind jedoch im Kindesalter selten. Weitere Ursachen sind eine Valproat-Therapie und zyanotische kardiale Vitien.

Erbgang

Der schwere, jedoch seltene Typ 3 des VWS mit einer Inzidenz von ca. 2-5/1.000.000 wird autosomal rezessiv vererbt. Das Wiederholungsrisiko für jedes weitere Kind in einer betroffenen Familie beträgt 25 %. Auch der Typ 2N mit defekter FVIII-Bindung und der Subtyp 2A IIC werden rezessiv vererbt. In den meisten anderen Fällen ist der Erbgang dominant. In diesem Fall beträgt das Wiederholungsrisiko 50 %.

Genetische Beratung

Bei den beschriebenen Hämostasestörungen handelt es sich um heute in den entwickelten Ländern gut behandelbare Krankheiten. Dies muss bei der Definition der Ziele einer genetischen Beratung berücksichtigt werden. Aus der Sicht des Arztes sollte die heute mögliche pränatale Diagnostik vor allem der Risikoabschätzung im Hinblick auf die Geburt dienen. Eine medizinische Indikation zum Schwangerschaftsabbruch liegt nicht vor. Trotzdem mögen persönliche Schicksale in einer betroffenen Familie oder individuelle Belastungen eine „psychosoziale“ Indikation rechtfertigen. Die Entscheidung hierüber ist Sache der Familie. Ihr sollten allerdings seitens des beratenden Arztes sämtliche entscheidungsrelevanten Informationen mitgeteilt werden. Es ist selbstverständlich, dass eine Beratung nur durch solche Ärzte erfolgen kann, die nicht nur die Formalgenetik beherrschen, sondern die auch in den praktischen und psychosozialen Aspekten des Krankheitsbildes und seiner Therapie Erfahrung haben.

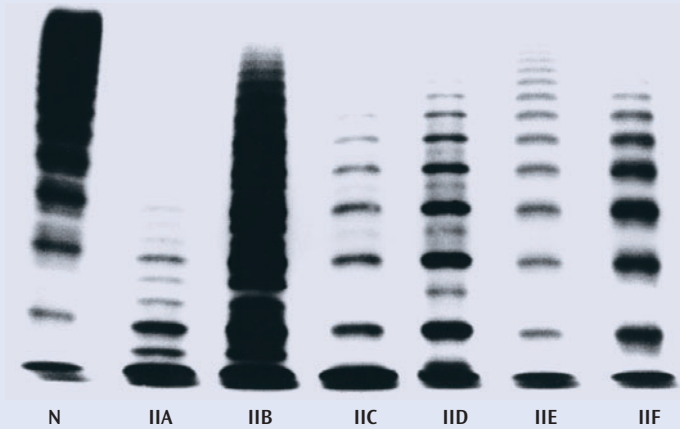


Abb. 15) Darstellung der VWF-Multimere mittels SDS-Agarosegel-Elektrophorese, Immunoblot und lumineszenter Visualisierung. Fehlen der großen Multimere, teils auch der mittelgroßen Multimere bei Patienten mit verschiedenen Subtypen (II) des VWS Typ 2A im Vergleich zu einer normalen Kontrolle (N).

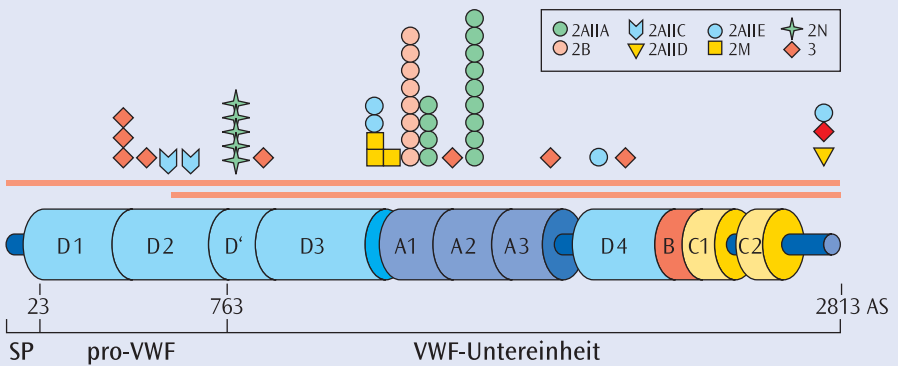


Abb. 16) Genstruktur und Proteinstruktur mit der Lokalisation der Genmutationen des von Willebrand-Faktors der verschiedenen Typen des von Willebrand-Syndroms bei Patienten aus Deutschland. Die verschiedenen Symbole entsprechen unterschiedlichen Typen des VWS, wie in der Legende angegeben. Die beiden unterschiedlich langen liegenden Balken oberhalb der Proteinstruktur entsprechen großen Deletionen des VWF-Gens bei zwei Patienten mit VWS Typ 3.

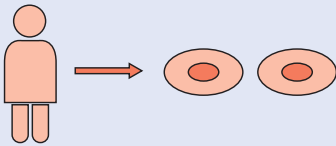
Tabelle 5)

Klassifikation des VWS nach Ruggeri (1987) (alt) und nach Sadler (1994) (neu)

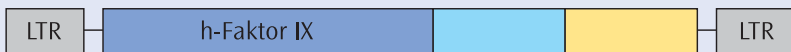
alt	neu
I platelet normal I platelet low IA I-1, I-2, I-3	1
IIA IB I platelet discordant IIC IID IIE IIF IIG IIH II-I IIA-1, IIA-2, IIA-3	2A
IIB I New York/Malmö	2B
B I Vicenza IC ID	2M
FVIII binding defect type Normandy	2N
III	3

Zu berücksichtigen ist die besonders hohe Rate an Neumutationen von ca. 30 % bei der schweren Hämophilie. Somit ist in vielen Fällen die Familienanamnese unergiebig. Ist eine Hämophilie in einer Familie bereits bekannt, kann zunächst eine Geschlechtsbestimmung erfolgen, entweder molekulargenetisch nach einer Chorionzottenbiopsie oder später nach Amniocentese und/oder durch Ultraschall. Bei weiblichen Feten würde sich dann eine weitere Diagnostik erübrigen, bei männlichen Feten würde man versuchen, den in der Familie vorliegenden Gendefekt nachzuweisen. Die Geschlechtsbestimmung hat jedoch beim VWS keine Bedeutung, da hier beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind. Insofern lässt sich die Diagnose nur nach Chorionzottenbiopsie bzw. nach Amniocentese molekulargenetisch oder nach Blutentnahme aus der Nabelschnur des Ungeborenen auch hämostaseologisch stellen. Generell sind Eingriffe zur Pränataldiagnostik aber mit Risiken (z. B. Fehlgeburt) verbunden. Insofern muss die Indikation zur Pränataldiagnostik sorgfältig abgewogen werden (s. auch S. 26.)

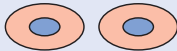
1. Muskelbiopsie – Zellkultur von Myoblasten



2. Transfektion der Myoblasten mit retroviralem Vektor in der Zellkultur



3. Selektion der FIX-positiven Zellen über Neomycin-Resistenz



4. Vermehrung der FIX-positiven Zellen und Injektion

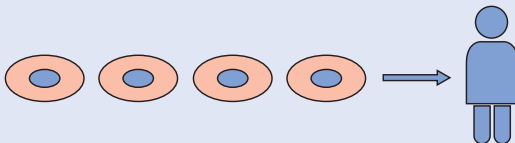


Abb. 17) Design eines Gentherapieversuchs der Hämophilie B mittels eines retroviralen Vektors. Mit der Transfektion erhalten die erfolgreich transfizierten Zellen gleichzeitig Resistenz gegen Neomycin. G418 ist strukturell ähnlich, jedoch toxisch für Säugerzellen. Unter Behandlung mit G418 erhalten die transfizierten Zellen einen Selektionsvorteil und können selektiv vermehrt werden. Diese Zellen tragen dann ebenfalls das FIX-Gen. Die Auswahl der Zielzellen für die Gentherapie (in diesem Fall Muskel-Vorläuferzellen) erfolgt eher aus Gründen der Zugänglichkeit und Retransplantierbarkeit.

Klinische Ausprägung	Faktor-Restaktivität	GdB (%)
Leichte Hämophilie	> 5 %	20
Mittelschwere Hämophilie	2 - 5 %	
■ Mit seltenen Blutungen		30 - 40
■ Mit häufigen ausgeprägten Blutungen, mehrfach jährlich		50 - 80
Schwere Hämophilie	< 2 %	80 - 100

Tabelle 6 Grade der Behinderung (GdB) bei Patienten mit Hämophilie und anderen Blutungskrankheiten in Abhängigkeit von der Blutungsneigung (aus: Anhaltspunkte für die ärztliche Gutachtertätigkeit im sozialen Entschädigungsrecht und nach dem Schwerbehindertengesetz). Die Situation beim VWS ist analog.

Zukünftige Therapiemöglichkeiten

Mit der Möglichkeit der Substitution von Gerinnungsfaktoren steht heute eine kausale Therapie der Hämophilien und des VWS zur Verfügung. Mit der Entwicklung der Gentechnik besteht nun erstmals die Möglichkeit, auf Faktor-Konzentrate aus Spenderplasma zu verzichten und rekombinante Gerinnungsfaktoren theoretisch in unbegrenzter Menge herzustellen. Neben rekombinanten Präparaten, die mit dem natürlichen Protein nahezu identisch sind, lassen sich mit dieser Technik wahrscheinlich auch Faktoren mit einer höheren Resistenz gegen Proteasen und damit einer verlängerten Halbwertszeit herstellen, so dass längere Substitutionsintervalle möglich erscheinen. Eine natürliche Variante des Faktor V (Faktor V Leiden), der mit dem FVIII viele Gemeinsamkeiten besitzt und ähnlich inaktiviert wird, geht mit einer höheren Resistenz gegen den aktivierten Protein-C-Komplex und einer verstärkten Thromboseneigung einher. Theoretisch könnte ein analog veränderter rekombinanter FVIII Vorteile bei der Hämophiliebehandlung bieten. Gentechnisch hergestellte Präparate, bei denen das theroretische Risiko der Übertragung von Viruskrankheiten weiter gemindert sein sollte, stehen für die Behandlung beider Hämophilien heute bereits zur Verfügung. Deren Entwicklung hat auch die Wege zu einer langfristig möglichen Gentherapie eröffnet (Abb. 17). Die anfängliche Euphorie auf die Möglichkeiten der Gentechnik und die damit verbundenen Erwartungen sind jedoch inzwischen einer objektiveren Einschätzung der Realisierbarkeit in naher Zukunft gewichen. Die derzeitigen Probleme der Gentherapie liegen in der niedrigen Gentransfer-Rate, der fehlenden dauerhaften Integration und Expression und der Bildung von Antikörpern

gegen die als fremd erkannten Faktoren. Dabei sind die Möglichkeiten einer Gentherapie der Hämophilie A und der Hämophilie B sowie des VWS unterschiedlich einzuschätzen. Wegen der geringen Größe des FIX-Gens erscheint ein Gentransfer leichter als beim FVIII-Gen. Das VWF-Gen mit seiner enormen Größe lässt sich voraussichtlich am schlechtesten transferieren.

Soziale Hilfen

Hämophilie und von Willebrand-Syndrom sind chronische Krankheiten. Die Blutungsneigung bleibt lebenslang bestehen. Je nach Schweregrad gestaffelt stehen verschiedene sozialrechtliche Leistungen in unterschiedlicher Höhe zur Verfügung. Allgemein kommen folgende Hilfen in Betracht:

Leistungen nach dem Schwerbehindertengesetz

Mit dem Schwerbehindertenausweis sind Vergünstigungen bei der Einkommensteuer, im öffentlichen Nahverkehr und im Arbeitsrecht verbunden. Der Antrag wird beim zuständigen Versorgungsamt gestellt. Antragsformulare erhalten Sie beim Versorgungsamt oder beim Sozialamt (Schwerbehindertengesetz).

Für die Feststellung des Grades der Behinderung und der Merkzeichen ist ein ausführlicher Bericht des behandelnden Arztes erforderlich. Der Grad der Behinderung (GdB) ist bei Patienten mit Hämophilie und anderen Blutungskrankheiten von der Blutungsneigung abhängig. Üblich sind die in Tabelle 6 angegebenen Anhaltzahlen. Folgeprobleme nach Blutungen sind zusätzlich zu bewerten. Patienten mit anderen Blutungskrankheiten sind analog einzuordnen.

Generell ist bei Kindern mit einer mindestens mittelschweren Hämophilie bei Notwendigkeit der Substitutionsbehandlung und einem Alter unter 6 Jahren das Merkzeichen H für „Hilflosigkeit“ hinzuzufügen. Über dieses Alter hinaus kommt dieses Merkzeichen je nach Reifegrad des Kindes und bei ausgeprägter Blutungsneigung (zwei oder mehr ausgeprägte Gelenkblutungen pro Jahr) auch für weitere Jahre in Betracht.

Leistungen der Pflegeversicherung

Diese werden auf der Grundlage eines über die tägliche Versorgung eines gesunden Säuglings oder Kleinkindes hinausgehenden Pflegeaufwandes nach Sozialgesetzbuch XI gewährt. Gewürdigt wird nur die krankheitsbedingte Hilfezeit (Pflegezeit) im Zusammenhang mit Verrichtungen im Ablauf des täglichen Lebens. Z. B. muss sie für Pflegestufe I 90 Minuten täglich für die Pflege und hauswirtschaftliche Versorgung des Pflegebedürftigen betragen. Der pflegerische Aufwand steht immer im Vordergrund. Der entsprechende Antrag muss bei der Pflegekasse über die Krankenkasse gestellt werden. Antragsformulare gibt es bei der Krankenkasse. Diese beauftragt den medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK), eine Begutachtung bei dem Antragsteller durchzuführen und die Zuordnung zu der jeweiligen Pflegestufe zu vollziehen.

Leistungen der Krankenkasse

Für Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen sind aufgrund der Gelenkschäden oder auch im Falle von Folgeschäden nach Hirnblutungen Rehabilitationsmaßnahmen (Kuren) angezeigt. Eine medizinische Rehabilitation hat zum Ziel, eine Schwächung der Gesundheit, die in absehbarer Zeit voraussichtlich zu einer Krankheit führen würde, zu beseitigen. Somit soll die Rehabilitation Krankheiten heilen, eine Verschlimmerung vermeiden oder Krankheitsbeschwerden lindern, um eine wesentliche Besserung bzw. Wiederherstellung der Erwerbsfähigkeit zu erreichen. Für das Antragsverfahren wird eine eingehende Begründung durch den behandelnden Arzt benötigt. Auskunft über das Antragsverfahren und entsprechende Kureinrichtungen geben die psychosozialen Dienste der Krankenhäuser, die Arbeiterwohlfahrt

oder die Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG, s. Selbsthilfegruppen).

Leistungen des Sozialamtes

Bei entsprechender Bedürftigkeit gibt es die Möglichkeit, z. B. Wohngeld, Hilfe zum Lebensunterhalt, Hilfe in besonderen Lebenslagen durch das Sozialamt zu erhalten. Auch das Pflegegeld kann in besonderen Situationen vom Sozialamt gezahlt werden. Auskunft erteilt das zuständige Sozialamt.

Leistungen des Arbeitsamtes

Die Arbeitsämter bieten eine spezielle Behindertenberatung an im Bereich von

- Ausbildung,
- Berufstätigkeit.

Die Informationen zum Kapitel "Soziale Hilfen" wurden dankenswerterweise von Frau Dipl.-Sozial-Pädagogin Susanne Kästner zur Verfügung gestellt.

Selbsthilfegruppen

Patienten mit einer angeborenen oder erworbenen Blutungskrankheit bzw. deren Angehörige, aber auch medizinische und soziale Betreuer, haben sich in verschiedenen, an einzelne Zentren gebundene oder überregionale Interessengemeinschaften organisiert, von denen die "Deutsche Hämophiliegesellschaft" (DHG) die Größte ist. Neben Patienten mit Hämophilie A oder B sind auch Patienten mit von Willebrand-Syndrom und selteneren Blutungskrankheiten vertreten. Hauptziel der Interessengemeinschaften wie der DHG ist es, die medizinische und psychosoziale Lage der Patienten zu verbessern. Dazu bietet die DHG Erfahrungsaustausch durch direkte Kontakte, regionale und überregionale Zusammenkünfte und Informationsschriften zu vielen wichtigen und aktuellen Themen an. Neben einer Bundesvertretung existieren auch Regionalvertretungen der DHG. Die DHG ist im Internet unter der Adresse <http://www.dhg.de> zu erreichen.

Postalische Adresse:
Deutsche Hämophiliegesellschaft zur
Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.
Bundesgeschäftsstelle:
Neumann-Reichardt-Straße 34
22041 Hamburg
Telefon: 040 / 672 29 70
Fax: 040 / 672 49 44

Darüber hinaus gibt es den Verein „Kinder-
netzwerk e. V.“, der Informationen für kranke
und behinderte Kinder und Jugendliche zur
Verfügung stellt. Neben Informationen zur
Hämophilie erhält man dort auch Auskünfte
über andere Krankheitsbilder.

Postalische Adresse:
Kindernetzwerk e. V.
Hanauer Straße 15
63739 Aschaffenburg
Telefon: 0 60 21 / 1 20 30
01 80 / 5 21 37 39

Weiterführende Literatur

Hämophilie

1. Ingram GIC: The history of haemophilia. Haemophilia 1997; 3 (Suppl. 1): 5-15.
2. Koch F, Wiedemann H-R: Die Tragik der Hämophilie förderte die Entstehung zweier deutscher Universitäts-Kinderkliniken. Der Kinderarzt 1986; 17: 1801-1806.
3. Kurme A, Mau PF: Ich bin der Martin. Eine Hämophilie-Fibel für Kinder und Eltern. MEDI-A-DERM Verlagsgesellschaft mbH, Hamburg, 1994.
4. Herrmann FH, Scharrer I: Human-genetische Beratung bei Hämophilie A und B. Mitteilungen der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V., Sonderdruck 1/1999.

Von Willebrand-Syndrom

1. Budde U, Bergmann F, Scharrer, I: Das von Willebrand-Syndrom. Mitteilungen der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V., Sonderdruck 1/1998.
2. Schneppenheim R, Thomas KB, Sutor AH: Von Willebrand disease in childhood. Semin Thromb Hemost 1995; 21: 261-275.
3. Schneppenheim R: Von Willebrand disease. Eur J Pediatr 1996; 155: 751-752.

Orthopädie

1. Hovy L (Ed): Hämophilie in der Orthopädie. Der Orthopäde 1999; 28: 315-374.

Soziale Hilfen

1. „Behinderung und Ausweis“, zu beziehen bei den Hauptfürsorgestellen der regionalen Bezirksregierungen
2. „Pflegen zu Hause“, Ratgeber für die häusliche Pflege, zu beziehen beim Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, Postfach 14 02 80, 53108 Bonn
3. „Sozialhilfe für Behinderte und Pflegebedürftige“, zu beziehen bei AG Tu was, Limescorso 5, 60439 Frankfurt
4. „Behinderte Jugendliche vor der Berufswahl“, Hrsg. Bundesanstalt für Arbeit, Nürnberg, zu beziehen über das Arbeitsamt
5. „Ratgeber für Menschen mit chronischen Krankheiten“, zu beziehen über Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales – Die Gesundheitslotsen, Lübeckertordamm 5, 20099 Hamburg, Tel.: 0 40 / 4 28 59-34 43

