

Hämophiliebehandlung 2004

Dr. med. Esther Meili, 2006 (Schriftliche Fassung des Vortrages an der Zürcher Hämophilietagung am 28.11.2004)

Vorkommen der Hämophilie, Datenerfassung

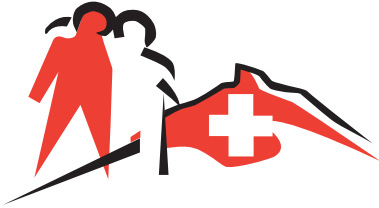
Weltweit kommt auf 10'000 Geburten ein hämophiler Knabe zur Welt. Bei uns in der Schweiz zählte das Hämophilie-Register, welches die ärztliche Kommission der SHG führt, im Oktober 2004 560 Hämophile: 458 mit Hämophilie A (etwa gleich viel schwere und leichte Hämophile, weniger mittelschwere), 102 mit Hämophilie B (etwa gleich viele schwere, mittelschwere und leichte Formen). Bei einer schweren Hämophilie beträgt Faktor VIII bzw. IX <1%, bei der mittelschweren 1-5%, bei der leichten >5-<40%. Dem Register werden die folgenden Angaben gemeldet: Personalien (wenn gewünscht anonym) und Hämophilietyp, Präparateverbrauch im letzten Jahr und Datum der letzten Konsultation im Hämophilie-Behandlungszentrum. Diese Angaben erlauben eine gesamtschweizerische Bedarfsermittlung für die Gerinnungspräparate. Die Angabe der letzten Konsultation gibt Aufschluss darüber, ob die Hämophilen eine angemessene Behandlung erhalten oder ob diese allzu sporadisch erfolgt und ungenügend ist. Alle Länder sind heute angehalten, solche Register als Instrument zur Qualitätssicherung der Hämophiliebehandlung zu führen.

Molekulargenetik und Vererbung der Hämophilien

Die Hämophilie entsteht durch eine Mutation (Gen-Veränderung) im Faktor VIII-(Hämophilie A) bzw. Faktor IX-Gen (Hämophilie B). Es gibt viele verschiedene Mutationen, welche heute zum grossen Teil durch molekulargenetische Untersuchungen identifiziert werden können. Die heute bekannten Mutationen sind in verschiedenen Datenbanken im Internet veröffentlicht. Weil die Art der Mutation erstens Rückschlüsse über den Verlauf der Hämophilie und über das Risiko einer Hemmkörperbildung erlaubt und zweitens für die Konduktorinnendiagnostik in der betreffenden Hämophiliesippe bekannt sein sollte, gehört der Mutationsnachweis heute obligat zur Hämophiliediagnostik, mindestens bei der schweren und mittelschweren Form der Hämophilie. Dabei genügt es, wenn die Mutation bei einem Hämophilen in der betreffenden Hämophiliesippe untersucht ist, weil die Mutation innerhalb der Sippe bei allen Betroffenen der Sippe dieselbe ist. Das Faktor VIII- und Faktor IX-Gen sitzt auf dem X-Chromosom, einem Geschlechtschromosom, von denen die Frau zwei Exemplare, der Mann ein Exemplar und anstelle des zweiten das Y-Chromosom hat. Deshalb kann bei der Frau ein zweites X-Chromosom, auf dem ein normales Faktor VIII- oder FIX-Gen sitzt, das hämophile Gen auf dem anderen X-Chromosom kompensieren, wogegen dies beim Mann nicht der Fall ist, sodass die Hämophilie bei diesem manifest wird. Man nennt diese Art der Vererbung X-chromosomal oder geschlechtsgebunden-rezessiv.

Alle Töchter von Hämophilen sind von ihrer Abstammung her Konduktorinnen (= Ueberträgerinnen), weil sie das einzige X-Chromosom von ihrem hämophilen Vater geerbt haben. Man nennt sie deshalb **obligate Konduktorinnen**. Töchter von Konduktorinnen oder Schwestern von Hämophilen haben ein 50%iges Risiko, selber Konduktorinnen zu sein. Man nennt diese **mögliche Konduktorinnen**. Um zu wissen, ob sie es sind oder nicht müssen sie untersucht werden. Mütter von sporadischen Hämophilen (erstmaliges Auftreten einer Hämophilie in einer Familie) sind meistens Konduktorinnen; man nennt sie deshalb wahrscheinliche Konduktorinnen. Wir kennen heute gewisse Mutationen, bei denen die Mütter von sporadischen Hämophilen sogar obligate Konduktorinnen sind. Die **Konduktorinnendiagnostik** erfolgt heute molekulargenetisch, durch den Nachweis der Mutation. Wenn die Mutation in einer Sippe nicht identifiziert werden kann, was heute immer noch vorkommen kann, kommt eine andere molekulargenetische Untersuchungsmethode zur Anwendung, bei der allerdings mehrere Familienangehörige mituntersucht werden müssen (sogenannte indirekte Untersuchung oder linkage analysis).

Weil Konduktorinnen einen stark erniedrigten Faktor VIII- bzw. IX-Spiegel haben können, welcher bei Operationen oder Verletzungen (vor allem im Schleimhautbereich) zu verstärkten Blutungen führen kann, sollte Faktor VIII bzw. IX bei



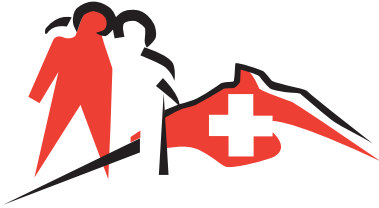
jeder Konduktorin gemessen werden, spätestens dann, wenn ein operativer Eingriff vorgesehen ist oder zu Beginn einer Schwangerschaft. Faktor VIII steigt im Verlaufe einer Schwangerschaft an, sodass eine Konduktorin der Hämophilie A bis zur Geburt in den allermeisten Fällen einen normalen Faktor VIII-Spiegel hat. Bei der Hämophilie B ist dies nicht der Fall: Faktor IX muss zu Beginn der Schwangerschaft und auch gegen das Ende gemessen und die Konduktorin mit tiefem Faktor IX (<50%) für die Geburt substituiert werden.

Wenn eine Konduktorin einen Knaben erwartet, bei dem ein Hämophilierisiko besteht, müssen die folgenden Massnahmen getroffen werden:

- ▶ Die **Geburt soll in einer Klinik stattfinden**. Wenn von geburtshilflicher Seite nichts dagegen spricht kann dies eine natürliche (vaginale) Geburt sein. Grosse Statistiken haben gezeigt, dass das Blutungsrisiko unter der Geburt nicht grösser ist als bei Kaiserschnittgeburten. Eine Geburt mit Hilfe der Saugglocke oder gar eine Zangengeburt soll jedoch vermieden werden.
- ▶ Für die Hämophiliediagnostik soll unter der Geburt **Nabelschnurblut** entnommen werden. Damit diese Blutentnahme gelingt muss die Technik der Blutentnahme, die dafür nötigen Teströhrchen, die kurzfristige Aufbewahrung des Blutes (Wochenende!) und der Versandmodus ins Gerinnungslabor zwischen dem Geburtshelfer bzw. der Geburtsklinik und dem Gerinnungslabor vorgängig sorgfältig abgesprochen werden. Ebenfalls im Voraus soll abgesprochen werden, wer den Eltern den Befund mitteilt. Das Resultat aus dem Nabelschnurblut muss später mittels einer normalen Blutentnahme bestätigt werden.
- ▶ Bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie soll in den ersten Tagen eine **Ultraschalluntersuchung des Kopfes** stattfinden zum Ausschluss einer Blutung. Bei Verdacht auf eine Kopfblutung erfolgt nach umgehender Substitution eine Magnetresonanz- oder computertomographische Untersuchung.
- ▶ Das geeignete Substitutionspräparat muss verfügbar sein. Eine prophylaktische Substitution beim Neugeborenen wird diskutiert, jedoch derzeit nicht generell empfohlen. Bei Blutungsverdacht wird selbstverständlich unverzüglich substituiert.
- ▶ Die bei Neugeborenen obligate Prophylaxe mit **Vitamin K** wird selbstverständlich auch beim Hämophilen – erst recht - durchgeführt. Sie darf nicht durch eine Injektion in den Muskel erfolgen, sondern mittels Tropfen zum Einnehmen, wie dies auch beim gerinnungsnormalen Neugeborenen heute üblich ist.
- ▶ Es ist zu empfehlen, die Vorstellung des hämophilen Neugeborenen bei einem **Hämophiliespezialisten** bereits von der Gebärklinik aus zu organisieren.

Substitutionsbehandlung

Die Basisbehandlung des Hämophilen ist die Substitutionsbehandlung, das heisst die intravenöse Verabreichung des fehlenden Gerinnungsfaktors mittels eines Faktor VIII- bzw. IX-Präparates. Diese sind heute aus Blutplasma oder gentechnologisch hergestellt. Behandlungsziel ist die Blutstillung, die Verhütung von Folgeschäden der Blutungen und die Blutungsprophylaxe. Uebergeordnetes Ziel ist die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben. Hauptsächliche Auswahlkriterien für die Präparate sind die Sicherheit, vor allem bezüglich krankmachender Erreger, und die Wirksamkeit.



Die Geschichte der Hämophiliebehandlung ist in allererster Linie die Geschichte der Substitutionsbehandlung und reicht lediglich gute 40 Jahre zurück. 1961 wurden erste Faktor VIII- und IX-angereicherte Gerinnungspräparate erhältlich, bei uns das AHG SRK, fünf Jahre später dann das etwas konzentriertere AHF SRK, und als Faktor IX-Präparat das PPSB oder später Faktor IX-Konzentrat SRK. In den 70er Jahren kamen dann konzentriertere, kleinervolumige Präparate auf, zuerst aus dem Ausland, dann auch vom SRK hergestellt. Alle damals erhältlichen Präparate waren leider mehr oder weniger verseucht mit Hepatitis-Viren, sodass die meisten der damals behandelten Hämophilen heute eine chronische Hepatitis C haben. In den frühen 80er Jahren wurde zudem zur Gewissheit, dass auch das HI-Virus durch Gerinnungspräparate übertragen wurde. Vor diesem Hintergrund bedeutete 1981 die Entdeckung eines Vireninaktivierungsverfahrens, welches Viren unschädlich machen konnte unter Schonung der äusserst labilen Gerinnungsfaktoren ein Meilenstein in der Hämophiliebehandlung. Erste vireninaktivierte Faktor VIII-Präparate (Faktor VIIIHS® Behring, welches später Haemate® HS genannt wurde) waren in der Schweiz ab 1982 verfügbar. Weitere Vireninaktivierungsverfahren wurden entwickelt und ab Sommer 1986 wurden in der Schweiz generell nur noch vireninaktivierte Präparate verwendet, sodass in der Folge keine neuen Hepatitis- oder HIV-Infektionen mehr auftraten.

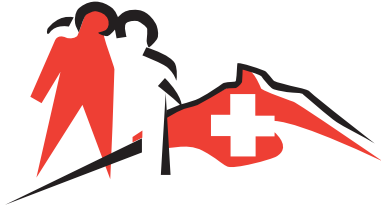
Hepatitis, HIV-Infektion

Wie erwähnt findet sich bei >90% derjenigen Hämophilen, welche vor 1986 mit nicht-vireninaktivierten Präparaten substituiert werden mussten, eine chronische Hepatitis C, bei einigen eine HIV-Infektion. Hämophile mit chronischer Hepatitis C müssen regelmässig kontrolliert werden (Blutwerte, Ultraschalluntersuchung). Bei erhöhten »Leberwerten« muss eine Behandlung mit pegyliertem Interferon und Ribavirin (Pegasys®/Copegus® oder PegIntron® /Rebetol®) empfohlen werden. Leider führt die Behandlung nur in gut 50% zu bleibender Virusfreiheit, und leider ist diese Behandlung, welche je nach Virustyp sechs Monate oder ein Jahr dauert, reich an unangenehmen Nebenwirkungen. Der zu Behandelnde muss deshalb über die Therapie und deren Nebenwirkungen sehr gut informiert werden, damit er nicht unangenehm überrascht wird und die Behandlung abbrechen muss, weil die Nebenwirkungen mit den Erfordernissen seines Alltages nicht vereinbar sind. Er muss damit rechnen, dass er während der Therapie mindestens zeitweise vermindert leistungsfähig ist. Deshalb muss der Zeitpunkt für die Therapie so gewählt werden, dass beispielsweise möglichst keine karriereentscheidenden Lebensphasen in die Behandlungszeit fallen. Zudem dürfen während und bis sechs Monate nach der Therapie keine Kinder gezeugt werden, weil für Ribavirin Anhaltspunkte für schädigende Einflüsse auf Nachkommen im Tierversuch gefunden wurden. Für Patienten, bei denen mit der Therapie gravierende Nebenwirkungen, zum Beispiel psychischer Art erwartet werden müssen, lohnt sich unter Umständen eine Leberbiopsie, um den Nutzen oder die Notwendigkeit der Therapie besser abschätzen zu können. Wenn die Therapie nicht infrage kommt, obschon sie angezeigt wäre, oder wenn diese nicht wirksam ist, muss soweit möglich eine Risikominderung vorgenommen werden: Risikofaktoren für einen schlechteren Verlauf der chronischen Hepatitis C ist vor allem regelmässiger Alkoholgenuss, aber auch Übergewicht. Risikominderung heisst deshalb Alkoholabstinenz und Gewichtsabnahme. Die medikamentöse Therapie der HIV-Infektion ist immer noch in derart raschem Wandel begriffen, sodass die Behandlung in jedem Fall durch einen versierten infektiologischen Spezialarzt erfolgen sollte.

Substitutionspräparate

Für die Herstellung der Faktor VIII- und IX-Präparate aus **Blutplasma** werden heute die folgenden Sicherheitsmassnahmen getroffen:

- ▶ Testung jedes individuellen Spenderplasmas auf HIV, Hepatitis und Syphilis.
- ▶ Quarantänelagerung des gefrorenen Plasmas bis zur nächsten Spenderuntersuchung nach 60 Tagen.
- ▶ Untersuchung von kleinen Spenderpools zu Beginn der Fabrikation auf Hepatitis A,B,C, HIV und Parvovirus B19. Wiederholung im grösseren Fraktionierungspool.



- ▶ Spezifische Vireninaktivierung mit verschiedenen Verfahren (Hitze, chemisch, Nanofiltration). Es wird gefordert, dass bei der Präparation zwei voneinander unabhängige Vireninaktivierungsverfahren zur Anwendung kommen. Bei Bekanntwerden von neuen Erregern muss für jedes Vireninaktivierungsverfahren sogleich gezeigt werden, dass es imstande ist, auch diese neuen Erreger unschädlich zu machen.

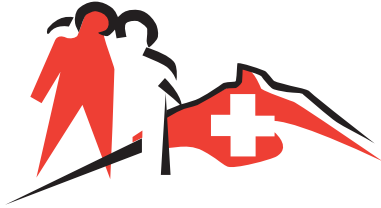
Bei der gentechnologischen Herstellung wird Faktor VIII/IX in einer Gewebekultur aus Hamsterzellen hergestellt. Während anfänglich noch Hilfsstoffe aus menschlichem und tierischem Plasma benötigt wurden, gibt es heute bereits die Präparate der 3. Generation, welche solche Hilfsstoffe nicht mehr brauchen, weder im Kulturmedium bei der Faktor VIII/IX-Herstellung, noch im Endprodukt als Stabilisator. Solche Drittgenerationspräparate sind Advate® und BeneFIX® von Baxter. Die gentechnologische Präparateherstellung hat gegenüber der plasmatischen die folgenden Vorteile:

- ▶ Die Sicherheit bezüglich für den Menschen krankmachenden Viren ist noch grösser, vor allem in Hinblick auf allfällige neue, heute noch unbekannte Erreger.
- ▶ Theoretisch können beliebige Mengen Präparate hergestellt werden, weil man nicht auf den knappen Rohstoff menschliches Plasma angewiesen ist. Dies wird allerdings erst dann der Fall sein, wenn zukünftige Technologien eine noch höhere Ausbeute bei der Fabrikation zulassen. Es ist nach wie vor zu bedenken, dass weltweit 3/4 aller Hämophilen heute keinen Zugang zu Substitutionspräparaten hat.
- ▶ Die Gentechnik bietet für die Zukunft die Möglichkeit, das Faktor VIII/IX-Molekül so zu verändern, dass es »bessere« Eigenschaften erhält, das heisst,
 - a) robuster wird (Ausbeutel),
 - b) eine längere Halbwertszeit erhält (weniger Injektionen) und
 - c) seltener zu Hemmkörperbildung führt. Die gentechnische Veränderung von Molekülen nennt man genetic engineering, die veränderten Moleküle Designermoleküle.

Die gentechnologisch hergestellten Präparate haben heute noch Nachteile: Unterschiede zum natürlichen FVIII/IX-Molekül können dazu führen, dass das Präparat schlechter wirksam ist und deshalb höher dosiert werden muss (gilt vor allem für BeneFIX®). Die Tatsache, dass die Entwicklung eines neuen gentechnologischen Präparates offenbar ungefähr 800 Millionen US\$ kostet und dass die Ausbeute bei der Herstellung heute noch ungenügend ist, erklärt die noch viel zu hohen Kosten für diese Präparate.

Trotz der heutigen weitestgehenden Sicherheit, sowohl der gentechnologisch als auch der plasmatisch hergestellten Gerinnungspräparate gilt nach wie vor:

- ▶ Die Präparatecharge muss rückverfolgbar sein. Sollte eine Präparatecharge einmal fehlerhaft sein, muss sogleich festgestellt werden können, welche Hämophilen Präparate dieser Charge erhalten haben.
- ▶ Hämophile sollen gegen Hepatitis A und B geimpft werden.
- ▶ Gerinnungspräparate sind Medikamente: Ihre Anwendung muss auf klaren Vorstellungen bezüglich deren Wirkungsweise basieren. Sie dürfen weder bei irgendwelchen unspezifischen Unpässlichkeiten noch zur Ausübung von unvernünftigen Tätigkeiten eingesetzt werden.



- ▶ Gentechnologische Präparate bedeuten einen Fortschritt, welcher vor allem dann zum Tragen kommen wird, wenn sie einmal in höheren Mengen und billiger verfügbar sein werden. Nach eingehender Information entscheidet sich der Hämophile zusammen mit seinem Arzt für ein plasmatisches oder gentechnologisches Präparat. Für Kinder werden gentechnologische Präparate bevorzugt.

Substitutionsregime

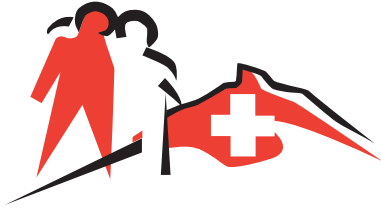
Beim erwachsenen Hämophilen ist nach wie vor die **Bedarfsbehandlung** bei Blutungen oder bei Verdacht auf Blutungen die Regel. Diese soll möglichst frühzeitig, deshalb vorzugsweise im Rahmen der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung erfolgen. Bei erhöhter Blutungsgefährdung (Krankheit, Stresssituationen) wird auf eine prophylaktische Substitution gewechselt. Beim **hämophilen Kind und Jugendlichen** mit einem **Faktor VIII/IX-Spiegel <2%** herrscht heute Übereinkunft, dass eine **Substitutionsprophylaxe** erfolgen sollte (Dauersubstitution). Dabei ist zu bedenken, dass bei den heute empfohlenen, gut wirksamen Dosierungen der Faktorspiegel trotz Prophylaxe zu tief ist für ungeeignete Berufarbeit oder blutungsgefährdende Sportarten. Eine Substitutionsprophylaxe erspart deshalb dem Betroffenen und seiner Familie nicht, dass diese sich mit der Hämophilie auseinandersetzen und sich entsprechend einrichten. Es kommt heute allzu oft vor, dass zwar eine aufwendige Prophylaxe erfolgt ist, welche aber wegen ungeeigneter Tätigkeiten das Auftreten des hämophilen Gelenkleidens lediglich verzögert, nicht verhütet. Ueber Startzeitpunkt, Dosierungsregime und Stop der Dauersubstitution wird immer noch intensiv diskutiert. Wegen der problematischen Venenverhältnisse bei Säuglingen und Kleinkindern wünschte man sich einen möglichst späten Beginn, damit auf das Einsetzen eines Port-a-Cath's möglichst verzichtet werden kann. Andererseits sollte begonnen werden, bevor Gelenke durch Blutungen geschädigt sind. Einen meines Erachtens gangbaren Weg schlägt Pia Petrini aus Stockholm vor: Sie startet mit der Prophylaxe **zwischen dem ersten und zweiten Geburtstag**. Wenn das Kind schon früher Gelenkblutungen hat, was selten vorkommt, beginnt die Substitutionsprophylaxe früher. Sie beginnt mit einer einmal wöchentlichen Injektion und steigert bis auf eine Vollprophylaxe (dreimal wöchentlich bei Hämophilie A, zweimal bei Hämophilie B) wenn die Venenverhältnisse besser werden. Dabei beobachtete sie, dass 21 von 29 so behandelten Kindern keine Gelenkblutungen hatten bis zum Erreichen der Vollprophylaxe, und dass 3/4 der Kinder keinen Port-a-Cath brauchten. Mit einem solchen Regime werden auch die ungefähr 10% der Kinder erfasst, welche trotz Faktor VIII/IX-Spiegeln von <2% nur selten bluten und eine Vollprophylaxe gar nicht nötig haben.

Der Hämophile als «Notfall»

Bei der notfallmässigen Zuweisung eines Hämophilen ist generell zu beachten: Er benötigt eine unverzügliche Substitution, bevor irgendwelche diagnostischen Schritte in die Wege geleitet werden. Die Substitution kann die Diagnostik nur erleichtern, sie führt niemals zur Verschleierung eines Krankheitsgeschehens. In jeder unklaren Situation muss substituiert werden. Das zum Zeitpunkt der Zuweisung noch unklare Krankheitsbild ist fast immer entweder blutungsbedingt, oder blutungsgefährdend. Die Sofortdosis beträgt mindestens 30-50 IE Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht bei Hämophilie A, bei Hämophilie B 50-70IE/kg Faktor IX. Vorzugsweise erfolgt diese erste Substitution noch zuhause, oder gegebenenfalls am Unfallort, vor dem Transport ins Zentrum. Der Hämophile, welcher zuhause Präparate vorrätig hat, soll diese in die Notfallstation mitbringen. Damit wird verhütet, dass auf der Notfallstation zuerst Präparate gesucht werden müssen und sich die erste Substitution dadurch verzögert.

Die Substitution ergänzende oder andere blutstillende Therapien

Bei Blutungen im **Schleimhautbereich** (Mundhöhle, zahnärztliche Eingriffe, Nase, Rachen usw.) kommen in Ergänzung zur Substitutionsbehandlung, in gewissen Situation als alleinige Massnahme, **Fibrinolysehemmer** (Cyklokapron®) zum Einsatz. Es gibt diese in Tablettenform, als Brausetabletten, als Ampullen zur intravenösen Anwendung oder als 5%ige



Lösung für Mundspülungen. Die Anwendung von Cyklokapron® bei zahnärztlichen Behandlungen führt zu einem der bestbelegten Therapieerfolge der Hämophiliebehandlung!

Bei Personen mit leichter Hämophilie A (Faktor VIII > 10%) wird bei leichteren und mittelschweren Blutungen oder vor Eingriffen DDAVP (Minirin®, Octostim®) angewandt, wenn die Blutgerinnungsverhältnisse nur für wenige Tage verbessert werden sollen. DDAVP ist ein synthetisches Medikament, welches Faktor VIII-Depots im Körper mobilisieren kann.

Schmerzbekämpfung

Bei Blutungen dürfen schmerzstillende Medikamente immer nur ergänzend zur Substitution angewendet werden. Die Substitution ist oft das beste Schmerzmittel. Acetylsalicylsäurehaltige Medikamente (Typ Aspirin) sind verboten (siehe Medikamentenliste), weil diese zu Blutungen führen. Das Verbot gilt strikte für schwere und mittelschwere Hämophile. Bei leichter Hämophilie mit wenig ausgeprägtem Faktor VIII/IX-Mangel muss in Situationen, in welchen Aspirin angezeigt wäre, individuell abgewogen werden. Dies kann bei Herz-/Kreislaufkrankheiten mit Risiko für Gefässverschlüsse der Fall sein. Ueber die Kontroverse bezüglich der sogenannten NSAR (Entzündungshemmer; Vioxx®, Voltaren®) wurde im Bulletin berichtet. Zur Zeit gilt, dass die Wahl des am besten geeigneten Schmerz- oder Rheumamittels unbedingt mit dem Arzt im Hämophilie-Behandlungszentrum abgesprochen werden muss. Als Flector-Tissugel® oder Olfen Patch® lokal verabreichte NSAR haben eine gute schmerzlindernde und entzündungshemmende Wirkung. Besonders der ältere Hämophile mit hämophilem Gelenkleiden ist auf eine wirksame Schmerzbehandlung angewiesen. Bei aufflammenden Beschwerden, welche oft nicht blutungsbedingt sind, bewährt sich eine medikamentöse Entzündungshemmung kombiniert mit lindernden physiotherapeutischen Massnahmen und Entspannungstherapien.

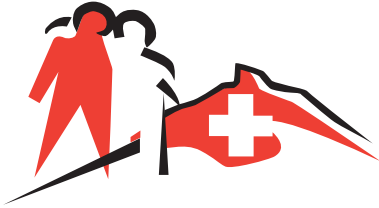
Spezifische Probleme und ergänzende Behandlung bei den einzelnen Blutungen

Die häufigsten Blutungen beim Hämophilen sind die Gelenkblutungen (Hämarthros). Die Blutung entspringt in der Synovia, welche gewissermassen die Schleimhaut der Gelenke ist. Wenn sie nicht durch frühzeitige Substitution hier begrenzt bleibt bricht sie in den Gelenkraum durch, es kommt zur Schwellung und Ueberwärmung. Die Blutung führt zur Entzündung der Synovia, zur Synovitis. Knorpel- und Knochen werden geschädigt durch die Synovitis und durch das im Gelenk liegende Blut. Eine chronische Synovitis führt zu rasch wiederkehrenden Blutungen, welche schlecht auf die Substitutionsbehandlung ansprechen, und mit der Zeit zum hämophilen Gelenkleiden, der hämophilen Arthropathie führen.

Die Therapie der Gelenkblutung muss diesen Teufelskreis unterbrechen oder im Idealfall gar nicht entstehen lassen. Dies geschieht durch

- ▶ **frühzeitige Substitution**, im Kindesalter Dauersubstitution = Substitutionsprophylaxe.
- ▶ mindestens kurzzeitige **Ruhigstellung**, Stockentlastung.
- ▶ **Kältebehandlung**, am besten mit selbstgemachten Kompressen aus dem Tiefkühlfach (Salzwasser, damit das Tuch nicht hart wird und anmodelliert werden kann). Der Eisumschlag muss nach 20 Minuten entfernt und soll sechsmal täglich appliziert werden.
- ▶ Bei grosser Blutung, welche meistens durch ein Trauma entsteht, erfolgt eine **Entlastungspunktion**.

Die **Therapie des chronischen Hämarthros mit Synovitis** besteht in Dauersubstitution mit 30-40 I.E./kg dreimal wöchentlich bei Hämophilie A und zweimal bei Hämophilie B, einer entzündungshemmenden Behandlung, welche



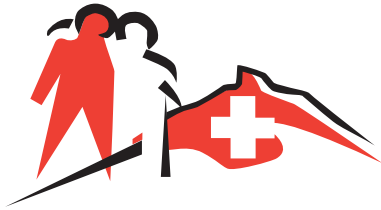
vorzugsweise mit einer einmaligen Cortisoninjektion ins Gelenk beginnt, eventuell gefolgt von einer weiteren entzündungshemmenden Behandlung mit Tabletten oder Flector-Tissugel, und konsequenter Kältebehandlung. Ist diese konservative Behandlung nach sechs Monaten nicht erfolgreich, muss ein chirurgisches Vorgehen zur Entfernung der entzündeten Gelenkhaut diskutiert werden. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit ist die Synoviorthese, bei der eine Substanz ins Gelenk injiziert wird, welche die Gelenkhaut veröden kann. Meistens wird eine radioaktive Substanz verwendet. Diese Methode wird seit langer Zeit vor allem bei Hämophilen mit Hemmkörpern und in Ländern mit beschränkter Verfügbarkeit von Substitutionspräparaten angewandt. Im Hämophilie-Behandlungszentrum Zürich wurde sie bisher nicht eingeführt.

Bei **fortgeschrittener hämophiler Arthropathie** mit chronischen Schmerzen, Funktionseinbussen und Fehlstellungen ist meistens der Gelenkersatz die Therapie der Wahl. Die Erfahrungen mit Kniegelenkersatz sind gut. Dasselbe gilt für Fussgelenk- und Ellbogenprothesen, wobei hier beim Hämophilen Langzeiterfahrungen noch fehlen. Es kann erwartet werden, dass das mit einer Prothese operierte Gelenk nach der Operation weitgehend schmerz- und blutungsfrei wird. Beim Kniegelenkersatz resultiert ein stabiles, gut streckbares Standbein. Die Beugefähigkeit kann durch die Operation zunehmen, sie kann aber auch gleich bleiben oder sogar abnehmen, was nicht vorausgesagt werden kann und auch nicht abhängig ist von der Beugefähigkeit vor der Operation. Dies muss mit dem Hämophilen vor der Operation besprochen werden, sonst ist er sehr enttäuscht, wenn vielleicht vor der Operation das Fahrrad sein bevorzugtes Transportmittel war und die Beugung nachher dafür nicht mehr ausreichend ist.

Ebenfalls häufige Blutungen beim Hämophilen sind die Muskelblutungen. Eine spezielle und typische Lokalisation ist die **Psoasblutung**, das heisst die Blutung in den Muskelzug, welcher vom Beckenkamm auf der Innenseite des Beckens zur Oberschenkelvorderseite führt und die Beugung des Beines im Hüftgelenk ermöglicht. Muskelblutungen dürfen keinesfalls punktiert werden (Infektion, Fistelbildung)! Behandlungsziel ist die Verhinderung von im wesentlichen drei Verlaufskomplikationen:

- ▶ Muskelblutungen verlaufen oft zweizeitig oder wiederholen sich nach kurzer Zeit. Deshalb muss lange genug substituiert und auch ruhiggestellt werden. Nach der Ruhigstellung erfolgt die Mobilisierung vorsichtig, unter gutem Substitutionsschutz.
- ▶ Viele Muskeln sind umhüllt mit einer straffen, zähen Muskelhaut (Faszie), in der auch noch Blutgefässe und Nerven verlaufen. Durch die Blutung entsteht Druck auf diese Gefässe und Nerven. Dies kann zu ernststen Blutzirkulationsstörungen oder Nervenlähmungen führen (**Logensyndrom** = »compartment syndrome«). Lieblingslokalisationen dafür sind Wade und der Vorderarm. Wenn die Symptome des Logensyndroms (z.B. Kribbeln) nicht innert zwei bis drei Stunden nach Einleitung der hochdosierten Substitutionstherapie nachlassen, muss chirurgisch vorgegangen werden.
- ▶ Eine Muskelblutung kann chronisch werden. Sie kann im Zentrum narbig »verheilen«, nach aussen aber zwiebel-schalenartig weiterwachsen. Dies führt zur Bildung des sogenannten **hämophilen Pseudotumors**. Pseudotumoren können riesig gross werden und umliegende Strukturen schädigen. Zu ihrer Verhütung müssen Muskelblutungen genügend lang mit Substitution behandelt werden (Ultraschall-Verlaufskontrolle). Pseudotumoren werden vor allem bei Hämophilen mit Hemmkörpern und bei ungenügender Behandlung beobachtet. Die Operation als einzige Behandlungsmöglichkeit ist schwierig und komplikationsträchtig.

Hirnblutungen sind die ernstesten Blutungen des Hämophilen. Sie kommen spontan und nach einem Trauma vor. Sie erfordern eine möglichst frühzeitige hochdosierte Substitution. Nach einem Trauma oder bei trotz Schmerzmittel-



nahme anhaltenden Kopfschmerzen soll auch ohne ersichtliche Blutungszeichen hochdosiert substituiert werden, vor der Einleitung von diagnostischen Massnahmen. Das übrige Vorgehen (konservativ, chirurgisch) unterscheidet sich nicht von demjenigen bei Gerinnungsnormalen. Bei bestätigter Blutung muss während mindestens zwei Wochen täglich hochdosiert substituiert werden. Weil bis zu einem Drittel der Betroffenen später nochmals an einer Hirnblutung erkranken, wird nach der ersten Hirnblutung eine Dauersubstitution empfohlen.

Eine häufige, in der Regel harmlose Blutung ist die **Nierenblutung**, welche aber erschreckt, weil der Urin ohne irgendwelche Vorankündigung plötzlich blutig ist. Der Blutverlust ist allerdings meistens gering. In den ableitenden Harnwegen können sich Koagula bilden und Koliken auslösen. Es soll deshalb niedrigdosiert substituiert werden, nebst reichlichem Trinken. Cyklokapron® darf nicht angewendet werden, weil dieses das Gerinnsel verfestigt und zu Koliken, ja sogar zur Verstopfung der ableitenden Harnwege führen kann. Die Blutung kann durch einen Nierenstein ausgelöst werden.

Bei **Magendarm-Blutungen** muss immer die Blutungsquelle gesucht und behandelt werden. Der Blutverlust kann hoch sein. Die Substitution wird mit Cyklokapron® kombiniert. Bei Hämophilen mit chronischer Hepatitis C und Leberzirrhose kann es zu Blutungen aus Krampfadern in der Speiseröhre kommen (Oesophagus-varizen-Blutung), welche einen grossen Blutverlust verursachen.

Schleimhautblutungen, Nasenbluten: Eine Behandlung mit Cyklokapron® führt oft schon allein zum Ziel. Blutungen im Zungen-, Mundboden- und Rachenbereich sind gefährlich wegen Atembehinderung und erfordern die hochdosierte Substitution zusammen mit Cyklokapron®. Bei konservierenden Zahnbehandlungen (nur Bohren) oder für die unkomplizierte Dentalhygiene genügt die Behandlung mit Cyklokapron®, wogegen immer dann, wenn eine Anästhesie («Spritze») erforderlich ist und bei Zahnextraktionen und anderen grösseren Eingriffen zusätzlich substituiert werden muss.

Hemmkörperbildung

30-50% der Hämophilen A bilden als Reaktion auf die Substitutionsbehandlung Hemmkörper gegen den Faktor VIII. Diese werden in den meisten Fällen erstmals in den ersten 10–20 Behandlungstag beobachtet. Bei einem Drittel der Hemmkörper-Patienten handelt es sich um niedrigtitrige Hemmkörper, bei einem weiteren Drittel um ein vorübergehendes Phänomen. In diesen beiden Fällen ist eine weitere Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten wirksam. Im letzten Drittel sind die Hemmkörper hochtitrig; eine weitere Behandlung mit Faktor VIII ist wirkungslos. Hemmkörper gegen den Faktor IX bei Hämophilie B sind viel seltener und gehen – im Unterschied zu denjenigen bei Hämophilie A – oft mit Unverträglichkeitserscheinungen einher (Schüttelfrost, Ausschlag, Asthma). Die regelmässige Untersuchung auf Hemmkörper erfolgt im Rahmen der Jahreskontrolle (bei den ersten Substitutionen und generell bei Kindern häufiger), vor Operationen oder dann, wenn der Eindruck aufkommt, dass die Substitution plötzlich weniger wirksam ist. Die blutstillende Behandlung bei einem Hämophilen mit Hemmkörpern und die Behandlung zur Blockierung der Hemmkörperbildung (Immuntoleranztherapie) gehört in erfahrene Hände.

Die Behandlung der Hämophilie erfordert Spezialwissen, welches nur in den spezialisierten Hämophilie-Behandlungszentren vorhanden ist. Die ärztliche Kommission der SHG ist die Fachgesellschaft der Hämophiliebehandler. Ihre Aufgabe ist das Erarbeiten von Behandlungsrichtlinien und Qualitätskriterien für eine gute Hämophiliebehandlung. Jeder Hämophile sollte einmal jährlich ein Hämophilie-Behandlungszentrum aufsuchen und in jeder unklaren Situation, auch wenn diese nicht zum Vorneherein blutungsbedingt zu sein scheint, Kontakt mit diesem aufnehmen.