

Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, ist eine Erbkrankheit, die mit einer Häufigkeit von ca. 1:10.000 ausschließlich männliche Neugeborene betrifft.

Dieses von erfahrenen Fachleuten (Autoren) erarbeitete Buch soll helfen, Betroffenen, Eltern und Angehörigen das Krankheitsbild näher zu bringen und auch das Umfeld besser zu verstehen.

ISBN 978-3-200-03020-6

Ref-016-13/1/23.09.2013

HÄMOPHILIE  
Die Antworten

Erarbeitet von der ÖHG und Pfizer Corporation Austria GmbH

# HÄMOPHILIE

Ein Nachschlagewerk für  
Betroffene, Angehörige,  
Ärzte und Schwestern

## Die Antworten

Erarbeitet von der ÖHG und Pfizer Corporation Austria GmbH

KLEBEFLÄCHE

# HÄMOPHILIE PATIENT? ACHTUNG

- Geben Sie diesem Patienten Vorrang.
- Bitte hören Sie dem Patienten zu, er weiß gut über seine Behandlung Bescheid.
- Umgehende Therapieentscheidung.
- Rasche Faktorensubstitution.
- Setzen Sie sich mit einem Hämophiliezentrum in Verbindung.
- Vorsicht bei der Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern.
- Setzen Sie die normale Unfallbehandlung fort.

---

**Bitte, lassen Sie einen Hämophilen niemals warten!**

---

Diese Vorgangsweise wird für alle schweren Blutungskomplikationen empfohlen.

## VORWORT

Josef Weiss

In vielen Büchern werden die Psyche des Mannes und der Wandel seiner Rolle im Laufe der Evolution beschrieben. Der Bogen spannt sich vom Jäger und Krieger bis zum „gestressten Weich-Ei“.

Ja, die Ansprüche und die Erwartungen an den Mann von heute sind hoch. Aber nicht immer kann dieses komplexe Gebilde aus mehr oder weniger Muskeln auch wirklich allem gerecht werden.

Als ob es nicht schon kompliziert genug wäre, gibt es für viele Geschlechtsgenossen noch eine Draufgabe in Form einer Erbkrankheit. Hämophilie oder Bluterkrankheit heißt sie in unserem Fall.

Bei näherer Betrachtung der damit verbundenen unangenehmen bis zeitweilig sogar lebensbedrohenden Auswirkungen ist es kein Trost, dass in früheren Tagen von einer „königlichen Erkrankung“ gesprochen wurde.

Ist sie erst einmal festgestellt, wird es für die Psyche und für den Körper des Mannes spannend. Wie ein roter Faden zieht sich die Erkrankung durch das Leben eines Hämophilen. „Etwas zu haben“, was andere nicht haben, schafft Probleme und hat naturgemäß Auswirkungen auf das Persönlichkeitsbild.

Sehr leicht kann es geschehen, dass sich ein Hämophiler zum Muttersöhnchen oder zum trotzigem Einzelgänger entwickelt. Aber Gott sei Dank nimmt die Entwicklung in den überwiegenden Fällen einen ganz anderen Lauf.

Die Erkrankung wird trotz ständig unangenehmer Präsenz kaum mehr wahr genommen. Vielmehr dient sie immer wieder als zusätzlicher Antrieb und verleiht die Schubkraft, mit der der Mann vieles erst recht schafft und erreicht.

Dieses Szenario führt nicht selten zu einer ungewöhnlichen Stärke eines Mannes mit Bluterkrankheit.

## VORWORT

em. o. Univ.-Prof. Dr. Klaus Lechner

### Heilung der Hämophilie – neue Hoffnungen?

Die Behandlung der Hämophilie A and B hat in den letzten 50 Jahren unglaubliche Fortschritte gemacht. Sie ermöglicht auch Patienten mit schweren Formen ein nahezu normales Leben. Infektiöse Nebenwirkungen sind nahezu vollständig verhütbar und die einzige noch nicht verhinderbare Nebenwirkung, die Antikörperbildung, kann erfolgreich beherrscht werden. Angesichts dieser günstigen Entwicklung haben wir (Patienten und Ärzte) nicht realisiert, dass die Hämophilie noch immer eine unheilbare Erkrankung ist und die Patienten von der Verfügbarkeit und dauernden Zufuhr von Konzentraten abhängig sind. Ein nächster Schritt ist also unabdingbar, nämlich die Heilung der Krankheit anzustreben, mit dem Ziel einer Krankheits- und Symptommfreiheit ohne Abhängigkeit von exogenem Ersatz des fehlenden Gerinnungsfaktors. Schon seit fast 30 Jahren wissen wir, dass eine Heilung der Hämophilie A und B im Prinzip möglich ist, nämlich durch eine Lebertransplantation, eine damals heroische Maßnahme, für die schon zu Anfang klar war, dass sie nur für schwere Hämophile mit schwerster Lebererkrankung indiziert ist. Trotz der Fortschritte bei der Lebertransplantation ist diese Indikation heute praktisch nicht mehr gegeben, da es kaum mehr Patienten mit schwerster Lebererkrankung gibt.

Da Faktor VIII in vielen Geweben gebildet wird, wurden schon früh Versuche mit Knochenmark und Milztransplantationen gemacht, die aber nicht erfolgreich waren. In den letzten 10 Jahren lag die Hoffnung auf Heilung in der Gentherapie. Tatsächlich ist es gelungen durch Gentherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie B eine klinisch wichtige anhaltende Erhöhung der Faktor IX Aktivität zu erreichen. Bei Hämophilie A waren Versuche mit Gentherapie weniger erfolgreich, da nur geringe, nicht anhaltende Faktor VIII Erhöhungen erreicht wurden. In den letzten Jahren hat sich daher das Interesse auch den Möglichkeiten einer Zelltherapie zugewandt. Man konnte zeigen (vorerst nur bei Mäusen), dass durch Transplantation von Leber-Endothelzellen (sogenannte sinusoidale Zellen) und Bindegewebszellen hämophile Mäuse geheilt werden konnten. Ich bin überzeugt, dass es nicht lange dauern wird, bis man solche therapeutischen Versuche auch bei größeren Tieren und dann beim Menschen durchführen wird.

Wir werden also in den nächsten Jahren einen Wettstreit zwischen der Gen- und der Zelltherapie erleben - hoffentlich zum Nutzen unserer Patienten.

## INHALT

- 1 Vorwort**  
Josef Weiss
- 3 Vorwort**  
em. o. Univ.-Prof. Dr. Klaus Lechner
- 4 Inhaltsverzeichnis**
- 6 Auflistung der Autoren**
- 10 Die Geschichte der Hämophilie**  
Markus Rachinger
- 11 Hämophilie**  
Ingrid Pabinger-Fasching
- 12 Das von-Willebrand-Syndrom**  
Anspar Weltermann, Paul. A. Kyrle
- 17 Molekularbiologische Grundlagen der Hämophilie A und B und des vWS**  
Christine Mannhalter
- 24 Blutungsereignisse, Soforthilfe und Verletzungen**  
Ingrid Pabinger-Fasching
- 31 Therapie der Hämophilie**  
Ingrid Pabinger-Fasching, Sabine Eichinger, Paul A. Kyrle
- 45 Gentherapie bei Hämophilie**  
Jörg Schüttrumpf, Herbert Watzke
- 50 Hämophile Arthropathie**  
Joannis Panotopoulos, Klemens Trieb und Axel Wanivenhaus
- 59 Chirurgische und unfallchirurgische Interventionen bei Patienten mit Blutgerinnungsstörungen**  
Stefan Marlovits
- 61 Gelenke, Kuren, Physiotherapie**  
Thomas Kienbacher
- 66 Zahngesundheit**  
Werner Wach
- 75 Sexualität, Familienplanung, Schwangerschaft und Geburt**  
Peter Frigo
- 82 Psychosoziale Aspekte der Hämophilie bei Erwachsenen**  
Robert Bachhuber
- 88 Blutungsursachen, Blutung und Blutstillung**  
Werner Streif
- 94 Hämophilie – Berufswahl**  
Franz Freisiniger, Heimo Ramschak
- 96 Die Hämophilie als Behinderung**  
Hubert K. Hartl, Thomas Schindl
- 99 Schutz beim Sport – empfohlene Sportarten**  
Thomas Kienbacher, Gudrun Höllebrand
- 104 Freude, Spaß & Sonnenschein: Das Hämophilie-Sommercamp**  
Thomas Schindl, Richard Lang
- 109 Die Reiseapotheke**  
Hubert K. Hartl, Silvia Eschig
- 111 Aktuelle HCV- und HIV-Diagnostik**  
Alexander C. Haushofer, Harald H. Kessler
- 122 Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit**  
Gerhard Schuster
- 128 Die Österreichische Hämophilie Gesellschaft stellt sich vor**  
Thomas Schindl
- 134 Wichtige Adressen und Links**
- 150 Hämophilie-Literatur & Videos, Treffen & Konferenzen**
- 156 Kopiervorlage „Lehrerinformation“**

## AUFLISTUNG DER AUTOREN

### **Dipl. Psychologe Robert Bachhuber**

D-81241 München, Gräfstraße 62

E-Mail: robert@bachhuber.info

### **Univ. Prof. Dr. Sabine Eichinger-Hasenauer**

Univ.-Klinik für Innere Medizin I,  
Klinische Abteilung für Hämatologie-Hämostaseologie  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: sabine.eichinger-hasenauer@meduniwien.ac.at

### **Silvia Eschig**

2601 Maria Theresia Siedlung, Birkengasse 4

E-Mail: silvia.eschig@gmx.at

### **Dr. Franz Freisinger**

Blocklabor II, LKH Graz,  
8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

### **Univ. Prof. Dr. Peter Frigo**

Univ.-Klinik für Frauenheilkunde,  
Abteilung für Endokrinologie und Sterilitätsdiagnostik  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: peter.frigo@meduniwien.ac.at

### **Univ. Lektor Dr. Hubert K. Hartl †**

### **Univ. Doz. Dr. Alexander C. Haushofer**

Klinikum Wels-Grieskirchen, Institut f. Med. und chemische Labordiagnostik  
4600 Wels, Grieskirchnerstr. 42

E-Mail: alexhaushofer@aon.at

### **Dipl. Physiotherapeutin Gudrun Höllebrand**

3430 Tulln an der Donau, Wiener Straße 16

E-Mail: gudrun.hoellebrand@t-3.at

### **Univ. Prof. Dr. med. Harald H. Kessler**

FE f. molekulare Erregerdiagnostik

8010 Graz, Universitätsplatz 4

E-Mail: harald.kessler@medunigraz.at

### **Dr. Thomas Kienbacher**

Rehab Zentrum Liesing

1234 Wien, Ketzergasse 65

E-Mail: kienbacher@rehabzentrum.at

### **Univ. Prof. Dr. Paul Kyrle**

Univ.-Klinik für Innere Medizin I,  
Klinische Abteilung für Hämatologie-Hämostaseologie  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: paul.kyrle@meduniwien.ac.at

### **Richard Lang**

Österreichische Hämophilie Gesellschaft

1060 Wien, Mariahilfer Gürtel 4

E-Mail: lang@bluter.at

### **em. o. Univ. Prof. Dr. Klaus Lechner**

Univ.-Klinik für Innere Medizin I,  
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: klaus.lechner@meduniwien.ac.at

### **Univ. Prof. Dr. Christine Mannhalter**

Klin. Inst. Med. Chem. Labordiagnostik,  
Abteilung Molekulare Diagnostik  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20

E-Mail: christine.mannhalter@meduniwien.ac.at

### **Univ. Prof. Dr. Stefan Marlovits**

Ordinationszentrum, VSMC – Vienna Sports Medicine Center  
1090 Wien, Währinger Straße 3/10

E-Mail: office@marlovits.at

**Univ. Prof. Dr. Ingrid Pabinger-Fasching**

Univ.-Klinik für Innere Medizin I,  
Klinische Abteilung für Hämatologie-Hämostaseologie  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: [ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at](mailto:ingrid.pabinger@meduniwien.ac.at)

**Dr. Joannis Panotopoulos**

Univ.-Klinik für Orthopädie, Medizinische Universität Wien  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20  
E-Mail: [joannis.panotopoulos@meduniwien.ac.at](mailto:joannis.panotopoulos@meduniwien.ac.at)

**Dr. Markus Raimund Rachinger**

swot Werbeagentur GmbH  
1040 Wien, Schaumburgergasse 11/4  
E-Mail: [markus.rachinger@swot.at](mailto:markus.rachinger@swot.at)

**OA Dr. Heimo Ramschak †****Mag. Thomas Schindl**

Österreichische Hämophilie Gesellschaft  
1060 Wien, Mariahilfer Gürtel 4  
E-Mail: [schindl@bluter.at](mailto:schindl@bluter.at)

**OA Dr. Gerhard Schuster**

Österreichisches Rotes Kreuz, Landesverband Oberösterreich,  
Facharzt für Blutgruppenserologie und Transfusionsmedizin  
4017 Linz, Krankenhausstraße 7  
E-Mail: [gerhard.schuster@o.roteskreuz.at](mailto:gerhard.schuster@o.roteskreuz.at)

**Dr. med. Jörg Schüttrumpf**

BIOTEST AG  
63303 Dreieich, Landsteinerstr. 5  
E-Mail: [joerg\\_schuettrumpf@biotest.de](mailto:joerg_schuettrumpf@biotest.de)

**Univ. Prof. Dr. Werner Streif**

Univ.-Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde  
6020 Innsbruck, Anichstraße 35  
E-Mail: [werner.streif@i-med.ac.at](mailto:werner.streif@i-med.ac.at)

**Univ. Prof. Dr. Klemens Trieb**

Primararzt für Orthopädie  
Ärztlicher Direktor Klinikum Wels – Grieskirchen  
4600 Wels, Grieskirchner Straße 42  
E-Mail: [klemens.trieb@klinikum-wegr.at](mailto:klemens.trieb@klinikum-wegr.at)

**DDr. Werner Wach**

FA für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie,  
FA für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde  
3012 Wolfsgraben, Pater-Effenbergerstraße 15a  
E-Mail: [werner.wach@utanet.at](mailto:werner.wach@utanet.at)

**Univ. Prof. Dr. Axel Wanivenhaus**

Univ.-Klinik für Orthopädie  
Medizinische Universität Wien  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20  
E-Mail: [axel.wanivenhaus@meduniwien.ac.at](mailto:axel.wanivenhaus@meduniwien.ac.at)

**Univ. Prof. Dr. Herbert Watzke**

Klinik für Innere Medizin I  
Medizinische Universität Wien  
1090 Wien, Währinger Gürtel 18-20  
E-Mail: [herbert.watzke@meduniwien.ac.at](mailto:herbert.watzke@meduniwien.ac.at)

**Josef Weiss**

Österreichische Hämophilie Gesellschaft  
1060 Wien, Mariahilfer Gürtel 4  
E-Mail: [weiss@bluter.at](mailto:weiss@bluter.at)

**Prim. Univ. Doz. Dr. Ansgar Weltermann**

Krankenhaus der Elisabethinen Linz, 1. Interne Abteilung  
4020 Linz, Fadingerstr. 1  
E-Mail: [ansgar.weltermann@elisabethinen.or.at](mailto:ansgar.weltermann@elisabethinen.or.at)

## DIE GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE

Markus Rachinger

Hämophilie, auch Bluterkrankheit genannt, ist eine Erbkrankheit, die erstmals im 2. Jahrhundert nach Christus dokumentarisch festgehalten wurde. Die ersten Berichte über die Hämophilie traten in der Mitte des 5. Jahrhunderts im jüdischen Talmud auf. Darin wurde verfügt, dass der dritte Sohn einer Familie nicht beschnitten werden sollte, wenn zuvor bereits zwei Söhne bei der Beschneidung verblutet waren. In allen Zeitepochen und Teilen der Welt hat es die Hämophilie mit gleichbleibender Häufigkeit von ca. 1:10.000 der männlichen Neugeborenen gegeben. Das liegt vor allem an der Vererblichkeit und an der Neumutationsrate, dem Auftreten der Hämophilie in vorher unbelasteten Familien. Die Hämophilie wurde auch königliche Krankheit genannt, da überdurchschnittlich viele Angehörige des europäischen Hochadels an der Erkrankung litten.

1803 befasste sich der Arzt J. C. Otto in Philadelphia mit den Symptomen der Erkrankung und beschrieb deren erblichen Charakter. F. Hopff nannte die Erkrankung 1828 Hämophilie. Nachdem bereits Anfang des 19. Jahrhunderts von mehreren Wissenschaftern die Vermutung ausgesprochen wurde, dass die Hämophilie mit Blutgerinnungsstörungen einhergeht, konnte dies erst gegen Ende des 19. Jahrhunderts mit Hilfe von Tests zur Blutgerinnungsdauer bewiesen werden. 1924 wurde von Feissly erstmals postuliert, dass die Hämophilie durch einen plasmatischen Defekt bedingt ist.

Die Wissenschaftler Patek und Taylor bewiesen 1937, dass man durch Zugabe einer aus normalem Plasma gewonnenen Globulinfraktion in das Blut von Menschen mit Hämophilie die Gerinnungshemmung beseitigen konnte. Später wurde das Fehlen eines Gerinnungsfaktors VIII im Blut, der für die klassische Hämophilie A verantwortlich ist, bewiesen und die Krankheit konnte mit Plasmatransfusionen behandelt werden.

In den 1960er Jahren wurden von Judith Pool Kryopräzipitate mit geringem Volumen entwickelt, diese erleichterten die Behandlung erheblich. Im Zuge des Aufkommens von Viruserkrankungen steckten sich viele Hämophilie-Patienten durch kontaminierte Plasma-Präparate mit Hepatitis C und HIV an. Die Ansteckung mit Viren ist allerdings in der heutigen Zeit kein Thema mehr.



Für das von-Willebrand-Syndrom liegt ein Strukturdefekt des Faktor VIII Trägerproteins (von-Willebrand-Faktor) vor, hierbei können auch Frauen betroffen sein. Bei der später entdeckten Hämophilie B besteht ein Mangel bzw. das Fehlen von Faktor IX. Heute ist die Behandlung der Hämophilie durch die gezielte Substitution dieser Faktoren möglich.

## HÄMOPHILIE

Ingrid Pabinger-Fasching

### Definition

Die Hämophilie (Bluterkrankheit) ist eine angeborene, geschlechtsgebundene (X-chromosomal) rezessiv vererbte Gerinnungsstörung, hervorgerufen durch genetische Veränderungen, die zu Verminderungen des Gerinnungsfaktors VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) führen.

Klinisch äußert sich diese Erkrankung durch Blutungen in Gelenke und Muskulatur, sowie in Weichteile und innere Organe (im Verhältnis von circa 80:20). Solche immer wiederkehrende Blutungen führen ohne Behandlung durch die Schädigung der Gelenke (Knorpel und Knochen) und die dadurch bedingten Muskelveränderungen (Atrophien, Verkürzungen) zu Gehbehinderung und Invalidität. Schwere Blutungen in innere Organe oder Weichteile oder Blutungen nach Operationen oder Verletzungen können lebensbedrohlich sein. Die Schwere der klinischen Symptomatik hängt von der Faktor VIII oder Faktor IX Aktivität des einzelnen Patienten ab, man unterscheidet bei beiden Formen vier Schweregrade:

SCHWEREGRADE DER HÄMOPHILIE		
schwere Hämophilie	0–1 %	Restaktivität
mittelschwere Hämophilie	1–5 %	Restaktivität
leichte Hämophilie	5–15 %	Restaktivität
Subhämophilie	15–50 %	Restaktivität

Die schwere und (weniger häufig) die mittelschwere Hämophilie sind durch so genannte Spontanblutungen gekennzeichnet, das sind Blutungen ohne vorhergehende Verletzung. Die Krankheit äußert sich bereits in der frühen Kindheit, wenn das Kind zu krabbeln oder gehen beginnt. Es kommt zum Auftreten von Hämatomen und/oder Gelenkblutungen, vor allem in die Sprung- und Ellbogengelenke oder Nachblutungen nach Verletzungen.



Auch andere Blutungen sind möglich, z.B. Blut im Harn oder, selten, Gehirnblutungen. Bei der leichten Form und bei der Subhämophilie sind solche Spontanblutungen selten. Blutungen nach chirurgischen und zahnheilkundlichen Eingriffen aber auch nach Verletzungen, stellen bei diesen Patienten die Hauptmanifestationen dar. Die leichte oder Subhämophilie wird meist erst im Erwachsenenalter diagnostiziert.

Die Hämophilie betrifft fast ausschließlich Männer. Frauen, die die genetische Veränderung auf dem weiblichen Geschlechtschromosom (X-Chromosom) haben und als Überträgerinnen (Konduktorinnen) bezeichnet werden, können aber auch eine leichte Blutungsneigung aufweisen. Diese Blutungsneigung bei Überträgerinnen kann bei Operationen oder Verletzungen manchmal durchaus sehr ausgeprägt sein und eine Vorbeugung oder Behandlung erfordern. Bei etwa 30% der Patienten mit Hämophilie ist in der Familienvorgeschichte keine Hämophilie bekannt, man spricht auch von der „sporadischen Hämophilie“, die meist durch eine Spontanmutation (Neuaufreten von Mutationen) bedingt ist.

## DAS VON-WILLEBRAND-SYNDROM

Ansgar Weltermann, Paul A. Kyrle

### Einleitung

Im Jahr 1926 beschrieb E. A. von Willebrand an einem Kollektiv von 62 Einwohnern der finnischen Alandinseln, eine bis dahin noch nicht bekannte Form einer angeborenen Blutungsneigung, die er aufgrund verschiedener Merkmale von der Hämophilie abgrenzen konnte. Im Laufe der folgenden Jahrzehnte wurde die Ursache der heute als von-Willebrand-Syndrom bekannten Erkrankung geklärt.



### Definition des vWS

Für eine normale Blutstillung, zum Beispiel nach Verletzungen, ist ein funktionierendes Zusammenspiel von Blutplättchen, Gefäßwand und verschiedenen Blutgerinnungsfaktoren erforderlich. Einer der wichtigen Blutgerinnungsfaktoren ist der von-Willebrand-Faktor (vWF). Wenn dieser Faktor vermindert gebildet wird (verminderte Konzentration im Blut) oder eine qualitative Veränderung des Faktors vorliegt (verminderte Funktionstüchtigkeit), kommt es zu einer Störung der Blutstillung. Die Veränderung des vWF ist meist vererbt und wird als von-Willebrand-Syndrom (vWS) bezeichnet. Die Blutungsneigung kann je nach Art und Ausprägung der Veränderung des vWF individuell sehr unterschiedlich ausgeprägt sein.

Beim vWS kommt es zu folgenden Störungen, die letztlich zu einer Blutungsneigung führen:

1. Gestörtes Zusammenspiel der Blutplättchen (Thrombozyten) mit der Gefäßwand (Störung der primären Hämostase)
2. Verminderte Aktivität des Blutgerinnungsfaktors F VIII durch Fehlen der Transportfunktion des vWF für den F VIII (Störung der sekundären Hämostase).

### Häufigkeit und Vererbung des vWS

Mit einer Häufigkeit von etwa 1% in der Bevölkerung ist das vWS die häufigste angeborene Gerinnungsstörung. Jedoch ist nur bei wenigen Patienten die Störung so stark ausgeprägt, dass in ihrem Leben eine Blutungsneigung auftritt. Nur bei einem von 10.000 Einwohnern besteht eine Erkrankung mit Blutungsneigung. Dies entspricht der Häufigkeit der Hämophilie.

Im Gegensatz zur Hämophilie ist der Vererbungsmodus autosomal. Das bedeutet, dass Eltern beider Geschlechts die Erkrankung an ihre Kinder beider Geschlechts vererben können.

### Subtypen des vWS

Die Standardklassifikation des vWS unterscheidet drei verschiedene Subtypen (Typ 1, 2, 3), von denen der Typ 2 in vier weitere Untergruppen (A, B, M, N) unterteilt wird. Die Einteilung beruht auf den unterschiedlichen Veränderungen im vWF, die in der folgenden Tabelle näher dargestellt werden.

SUBTYP	STÖRUNG	HÄUFIGKEIT
Typ 1	verminderte vWF-Konzentration normale vWF-Funktion	~ 70 %
Typ 2 (A, B, M, N)	verminderte Funktion des vWF	~ 25 %
Typ 3	Stark verminderte vWF-Konzentration schwerer F VIII Mangel	~ 5 %

### Diagnose des vWS

#### 1. Klinische Symptome

Eine ausführliche Befragung des Patienten zu seinen Beschwerden ist ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik. Da die Blutungsneigung sehr variabel ist, zeigt nicht jeder Patient innerhalb einer betroffenen Familie eine Blutungsneigung. Die Blutungsneigung kann z.B. eine Generation überspringen.

Bei den häufigsten Subtypen des vWS (Typ 1, 2A) besteht eine Blutungsneigung vor

allem im Bereich der Schleimhäute wie z. B. häufiges Nasenbluten. Nicht selten wird die Diagnose im Rahmen einer starken Nachblutung nach Zahnextraktion oder im Rahmen der Abklärung einer verstärkten Regelblutung gestellt. Typisch für das vWS ist auch das kombinierte Auftreten von großflächigen und punktförmigen Hautblutungen, während letztere bei der Hämophilie untypisch sind. Die für die Hämophilie typischen Muskel- und Gelenkblutungen sind nur bei Patienten mit schwerem vWS zu finden, bei denen auch ein schwerer F VIII-Mangel besteht, sowie beim Subtyp 2N. Eine Übersicht der typischen Blutungskomplikationen bei Patienten mit vWS ist in der Tabelle auf Seite 16 (nach Wagner et al. 1990) aufgelistet.

## 2. Labordiagnostik bei Patienten mit vWS

Im Vergleich zur Hämophilie ist die Diagnose des vWS schwieriger, da es keinen spezifischen Laborparameter gibt, mit dem sich die Diagnose sichern lässt. Bei Verdacht auf vWS müssen daher zur Sicherung der Diagnose eine Reihe von unterschiedlichen Labortests durchgeführt werden. Nur aus der Konstellation der verschiedenen Analysen ist die Diagnose und Klassifikation des vWS möglich (Tabelle auf Seite 17).

Die Sicherung der Diagnose vWS erfolgt mit folgenden Labortests: vWF-Konzentration, vWF-Aktivität (Ristocetin-Co-Faktor-Aktivität) und F VIII-Aktivität. Bei der Bestimmung der vWF-Konzentration gilt auch zu beachten, dass Träger der Blutgruppe 0 deutlich niedrigere Werte aufweisen als Träger anderer Blutgruppen. Daher muss für Patienten mit der Blutgruppe 0 ein der Blutgruppe entsprechender Normalbereich für die von-Willebrand spezifischen Befunde ermittelt werden. Weiters wird das Aggregationsverhalten von Thrombozyten in Gegenwart vom Ristocetin (RIPA, Ristocetin induzierte Aggregation) und vWF untersucht.

Die Bestimmung der Blutungszeit mittels einer standardisierten, kleinen Schnittverletzung der Haut führt bei Patienten mit vWS (v. a. mit Typ 2 und 3) häufig zu einer Verlängerung der Dauer bis zum Stillstand der Blutung. Dieser Test wird oftmals als Screening-Test eingesetzt, ist jedoch nicht zur Sicherung der Diagnose notwendig. Gleiches gilt für den Thrombozytenfunktionstest PFA-100.

Die Bestimmung der so genannten vWF-Multimeren dient der Typisierung des vWS, die in Hinblick auf die entsprechende Therapie von Bedeutung ist (s. u.). Der Hintergrund ist folgender: vWF zirkuliert im Plasma in Form langer Ketten, den so genannten Multimeren, die aus hunderten vWF-Molekülen bestehen können. Gerade die großen Multimere sind für eine stabile Anlagerung der Thrombozyten im Rahmen der Blutstillung, v. a. im kapillaren Stromgebiet, notwendig. Beim Subtyp 2 ist die Vernetzung zu langkettigen Multimeren gestört, eine sichere Unterscheidung vom Subtyp 1 ist nur durch die Multimerenanalyse möglich. Genetische Analysen sind nur dann sinnvoll, wenn mit den oben genannten Labortests keine eindeutige Zuordnung möglich ist.

## Therapie des vWS

Wie bei allen Patienten mit einer Erkrankung, die zu einer Blutungsneigung führt, ist auch bei Patienten mit vWS eine sorgfältige lokale Blutstillung bzw. der Einsatz von lokalen blutstillenden Maßnahmen von Bedeutung.

Generell ist bei Blutungen oder chirurgischen Interventionen eine Kontaktaufnahme mit einer spezialisierten hämostaseologischen Abteilung zu empfehlen. Bei Patienten mit vWS sollten Aspirin oder andere Medikamente, welche mit einer Hemmung der Thrombozytenfunktion einhergehen (z. B. nicht steroidale Antirheumatika), nicht angewendet werden. Bei leichten Blutungsepisoden kann bei Patienten mit vWS (jedoch nicht bei den Subtypen II und III) die Gabe von Desmopressin (DDAVP) versucht werden, welches bei vielen Patienten zu einem Anstieg des vWF im Plasma führt. Der Anstieg des vWF mittels DDAVP wird durch eine Freisetzung von vWF aus der Gefäßwand hervorgerufen. Eine vorherige Austestung mit DDAVP (Octostim® oder Minirin® (Fa. Ferring)) ist jedoch in Bezug auf eine Verbesserung bestimmter Laborparameter (Blutungszeit, F VIII-Aktivität, vWF-Konzentration, Ristocetincofaktoraktivität) empfehlenswert. Bei entsprechendem Ansprechen liegt die therapeutische Dosierung von DDAVP bei 0,4 mg/kg KG (entweder in einer NaCl Lösung in 30 Minuten infundiert oder subkutan verabreicht). Bei dokumentiertem Anstieg der Parameter nach Gabe von DDAVP ist die Behandlung kleinerer Blutungsepisoden auch mittels DDAVP-Nasenspray möglich.

Eine weitere Therapieoption besteht in der (zusätzlichen) Gabe von Hemmern der Fibrinolyse (z. B. Tranexamsäure (Cyklokapron®): 10–15 mg/kg KG intravenös, bis zu 3 x 25 mg/kg KG/d oral oder lokal als Spülung bei Eingriffen in der Mundhöhle (10 ml einer 5 % Lösung bis zu 6 x/d). Die Gabe von Tranexamsäure ist bei Blutungen des oberen Harntraktes wegen der Gefahr der Harnwegsobstruktion bzw. des Harnwegsverschlusses kontraindiziert.

Bei schweren Blutungen oder größeren chirurgischen Eingriffen, v. a. Eingriffen im Schleimhautbereich, bzw. bei Patienten mit niedrigem vWF oder Subtyp II ist die Gabe eines vWF-haltigen Gerinnungsfaktorenkonzentrat-Präparates erforderlich. Derzeit in Österreich verfügbare Präparate sind Immunate® (Fa. Baxter), Wilate® (Fa. Octapharma), Willfact® (Fa. LFB-Biomedicaments) und Haemate P® (Fa. CLS Behring). Die Dosierung richtet sich nach dem Schweregrad des vWS, der Lokalisation und nach dem Schweregrad der Blutung bzw. nach der Art des chirurgischen Eingriffes. Besondere Vorsicht ist bei chirurgischen Eingriffen im Bereich der Schleimhäute geboten. Verbindliche Dosisrichtlinien zur Behandlung der Patienten mit vWS mit vWF-haltigen Präparaten liegen nicht vor.

Da zurzeit kein Laborparameter bekannt ist, der mit der tatsächlichen Blutungsneigung korreliert, erhalten die Patienten eine fixe Dosierung. Üblicherweise werden die Produkte

bei schweren Blutungen oder chirurgischen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko (z. B. bei einer Tonsillektomie) 2-mal pro Tag intravenös verabreicht.

Bei leichteren Blutungen oder kleinen chirurgischen Eingriffen, welche nicht im Bereich der Schleimhaut liegen, bzw. bei Patienten mit leichtem vWS, ist die Verabreichung von niedrigeren Dosen gegebenenfalls gerechtfertigt.

Ebenso ist auch beim schweren vWS (in Abhängigkeit von der Klinik) eine Dosisreduktion nach anfänglich höherer Dosierung bei schweren Blutungen oder größeren operativen Eingriffen nach einigen Tagen möglich. Eine Fortführung der Therapie ist jedoch vor allem bei mittelschweren bis schweren Blutungen bzw. Eingriffen mit großer Blutungsgefahr (z. B. Tonsillektomie) bis zum Abschluss einer adäquaten Wundheilung erforderlich. Nicht zur Substitution geeignet sind hochgereinigte oder rekombinante Faktor VIII Präparate.

Patienten mit vWS sollten als potenzielle Empfänger von Blutprodukten prophylaktisch Hepatitis A+B geimpft werden. Eine Inhibitorbildung wie bei der Hämophilie ist für das vWS nicht bekannt, ebenso ist eine Blutungsprophylaxe, wie sie bei der Hämophilie durchgeführt wird, bei Patienten mit vWS aufgrund der unterschiedlichen Klinik (geringerer Anteil an Gelenkblutungen) die Ausnahme.

### Standardklassifikation des vWS

Blutungsmanifestationen bei Patienten mit leichtem oder mittelschwerem vWS im Vergleich zu einem Normalkollektiv (nach Wagner et al. 1990)

LOKALISATION	PATIENTEN MIT vWS (n=34)		NORMALKOLLEKTIV (n=100)	
Haut	16	(47 %)	6	(6 %)
Nase	17	(50 %)	18	
Zahnfleisch	3	(9 %)	23	
Menorrhagie	8/15	(53 %)	6/23	(17 %)
Gelenk / Muskel	0		0	
Magen / Darm	5	(15 %)	1	
Tonsillektomie	5/9	(55 %)	0/27	
Zahnextraktion	11/13	(85 %)	2/55	(4 %)
Abdominalchirurgie	0/6		0/5	
Entbindung	2/9	(22 %)	0/15	

Konstellation verschiedener Laborparameter bei vWS in Abhängigkeit vom Subtyp

	TYP 1	TYP 2A	TYP 2B	TYP 3
Blutungszeit	n-≠	≠	≠	≠≠
APTT	n-≠	n	n	≠≠
FVIII-Aktivität	∅	n-∅	n-∅	∅∅
vWF-Ag	∅	∅	n-∅	∅∅
RiCof	∅	∅	∅-∅∅	∅∅
RIPA	fehlend	fehlend	gesteigert	fehlend
Multimerenanalyse	n	große ± mittel-große Multimere fehlend	große Multimere fehlend	Multimere nicht nachweisbar

n: normal, ≠: verlängert bzw. erhöht, ∅ verkürzt bzw. erniedrigt (<50 %). ∅∅: stark verkürzt bzw. stark erniedrigt (<5 %), vWF-Ag: vWF Konzentration, RiCof: Ristocetincofaktoraktivität, RIPA: Ristocetin induzierte Aggregation

## MOLEKULARBIOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER HÄMOPHILIE A UND B UND DES VON-WILLEBRAND-SYNDROMS

Christine Mannhalter

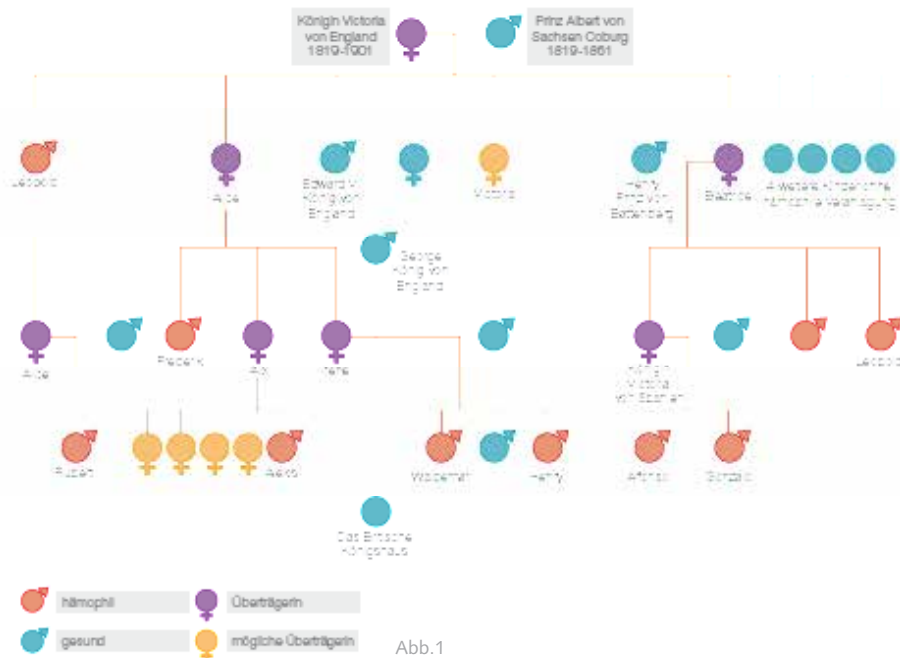
### Molekularbiologische Diagnostik

Einleitung

Hämophilie A ist eine der häufigsten geschlechtsgebundenen, X-chromosomalen Erkrankungen und die häufigste schwere Blutgerinnungsstörung des Menschen. Geographische Grenzen oder ethnische Unterschiede sind nicht bekannt.

Obwohl erste Berichte über eine bei Männern vorkommende Blutungsneigung bereits im Talmud zu finden sind und das Auftreten der Erkrankung bei Königin Victorias Nachkommen, der Krankheit Aufmerksamkeit verschaffte, dauerte es bis 1983, ehe es gelang, das verantwortliche Protein zu isolieren (siehe Abb. 1).

Heute wissen wir, dass Hämophilie A durch komplettes Fehlen, schweren Mangel, oder defekte Funktion des Gerinnungsfaktors VIII, einem im Blutplasma nur in Spuren vorhandenen Gerinnungs-Cofaktor, verursacht wird. Klinisch präsentiert sich die Hämophilie A, auch bekannt als „klassische Hämophilie“, in gleicher Form wie eine andere, ebenfalls X-chromosomal übertragene Gerinnungsstörung, die Hämophilie B, durch Blutungen nach geringfügigen Verletzungen. Da die Hämophilie B durch einen Defekt oder Mangel von Gerinnungsfaktor IX, einem Vitamin K abhängigen Gerinnungsprotein, verursacht



wird, ist eine Unterscheidung der beiden Hämophilien aus therapeutischen Gründen essenziell. Mittels Gerinnungstest ist eine Differenzierung der beiden Erkrankungen möglich.

Bedingt durch den geschlechtsgebundenen Erbgang (X-chromosomal) manifestiert sich die Hämophilie vorrangig bei Männern. Weibliche Anlageträgerinnen sind im alltäglichen Leben meistens klinisch unauffällig, übertragen aber die Erbanlage zu 50 % auf ihre männlichen und weiblichen Nachkommen. Bei chirurgischen Eingriffen können bei Überträgerinnen allerdings auch Blutungskomplikationen beobachtet werden. Hämophilie A tritt bei etwa einem von 5.000 Männern auf, während man Hämophilie B nur bei etwa einem von 50.000 Männern findet. Das klinische Bild der Hämophilie A ist sehr heterogen.

Im Wesentlichen kann man nach den im Gerinnungstest gemessenen Spiegel zwei große Gruppen von Patienten unterscheiden:

Personen mit schwerer Hämophilie A und Faktor VIII Aktivität <1 % und Individuen mit

mittelschwerer bis leichter Hämophilie und F VIII Spiegel zwischen 1 % und 15 %. Etwa 15–20 % aller Patienten mit schwerer Hämophilie entwickeln gegen den während der Therapie zugeführten Faktor VIII Antikörper, was die Behandlung beträchtlich verkompliziert.

Derzeit ist noch nicht völlig klar, welche Ursachen zur Antikörperbildung bei einzelnen Patienten führen. Molekularbiologische Untersuchungen lieferten jedoch eindeutige Hinweise, dass ein Zusammenhang zwischen der genetischen Veränderung und der Anlage zur Ausbildung eines Antikörpers besteht. Aus diesem Grund ist es wichtig, nicht nur den Faktor VIII Spiegel zu bestimmen, sondern auch die verantwortliche Mutation bei einem Patienten zu kennen.

### Die Funktion des Faktor VIII und des von-Willebrand-Faktors in der Gerinnung

Wie bereits erwähnt, kommt Faktor VIII im Blut in sehr niedriger Konzentration vor. Er ist sehr labil, und zirkuliert im Plasma als Komplex mit einem Träger-Protein, dem von-Willebrand-Faktor (vWF, F VIII:RAg), welcher genetisch an einer anderen Stelle, nämlich am Chromosom 12, kodiert wird.

Defekte im von-Willebrand-Faktor werden nicht geschlechtsgebunden vererbt und können sowohl bei Frauen wie Männern zu erhöhter Blutungsneigung führen. Das Krankheitsbild der von-Willebrand-Erkrankung wurde 1926 als vererbare Pseudohämophilie erstmals beschrieben. Auf den Alandinseln hatte Dr. von Willebrand eine Bluterfamilie entdeckt, bei der im Gegensatz zu Familien mit Hämophilie auch Frauen betroffen waren. Das von-Willebrand-Syndrom (vWS) ist die weltweit häufigste Gerinnungsstörung mit unterschiedlich starker Blutungsneigung. Durch verbesserte diagnostische Testmethoden und durch die Aufklärung von ursächlichen Mutationen ist es in den letzten Jahren gelungen, verschiedene Subtypen des vWS zu identifizieren und zu klassifizieren.

Im Komplex mit vWF wird F VIII stabilisiert und an die verletzte Gefäßwand und an Blutplättchen gebunden. F VIII ist für den normalen Ablauf der Gerinnung essenziell, denn er beschleunigt die Aktivierung der Gerinnung. Wenn er fehlt, läuft die Gerinnung viel zu langsam ab und es kommt zu Blutungen.

Die erfolgreiche Reinigung und Isolierung von F VIII im Jahr 1983, schuf die Voraussetzung für die Klonierung des F VIII Gens im Jahr 1984. Das Faktor VIII Gen gehört zu den großen Genen des Menschen und macht ca. 0,1 % des gesamten X-Chromosoms aus. Das Gen enthält die Information für ein 2.351 Aminosäuren großes Protein. Der F VIII wird in der Leber, aber auch in der Milz synthetisiert. Die Hauptmenge des F VIII stammt allerdings aus der Leber.

Faktor VIII besitzt drei verschiedene Domänen, A, B und C, die in der Reihenfolge A1-A2-B-A3-C1-C2 angeordnet sind. Soweit wir heute wissen, ist die B-Domäne für

die Gerinnungsaktivität nicht notwendig, da rekombinante F VIII Präparationen hergestellt werden konnten, denen die B-Domäne fehlt, und die dennoch gerinnungsaktiv sind. Derzeit ist die Aufgabe der B-Domäne nicht vollständig geklärt. Rezent wurde berichtet, dass Mutationen in der B-Domäne offenbar nicht die Ursache für die Hämophilie darstellen dürften. Diese Beobachtung muss aber noch bestätigt werden.

Faktor VIII muss durch Thrombin gespalten werden, bevor er im Gerinnungsprozess aktiv werden kann. Die Spaltung erfolgt an zwei Stellen im Molekül und ist von essenzieller Bedeutung. Mutationen an diesen Stellen führen zu Hämophilie A, wie durch Untersuchung von Patienten nachgewiesen werden konnte.

### Molekulargenetik der Hämophilie A

Nach der erfolgreichen Klonierung des F VIII Gens begann eine intensive Suche nach den genetischen Ursachen der Hämophilie A. Bei der überwiegenden Zahl der Patienten geht das Fehlen der biologischen Aktivität mit einem Fehlen des Proteins im Plasma einher. Es gibt jedoch einzelne Patienten (ca. 5 %), bei denen mit immunologischen Methoden ein nicht funktionierendes F VIII Protein im Plasma detektierbar ist. Diese Patienten werden in Analogie zu anderen Gerinnungsstörungen als CRM+ (cross reactive material positive) bezeichnet.

Aufgrund von Untersuchungsergebnissen bei anderen Erbkrankheiten war zu erwarten, dass verschiedenste Mutationen, wie Deletionen (Fehlen eines Stücks des F VIII Gens), Punktmutationen (punktueller Abweichung von der normalen genetischen Information) oder Insertionen (Einfügung einer falschen Information) zum Nichtfunktionieren des F VIII Gens führen könnten. Das Aufspüren der Mutationen war jedoch, wie sich bald herausstellte, sehr mühsam, was mit der Größe des F VIII Gens und seiner Komplexität zusammenhängt.

In den ersten Untersuchungen fand man bei ca. 5 % aller Patienten mit Hämophilie A große Deletionen. Interessanterweise waren alle diese Deletionen einzigartig, d. h. jeder Patient hat seine individuelle Deletion. Das Ausmaß der gefundenen Deletionen war sehr unterschiedlich und variierte zwischen einem kleinen Teilstück und einer totalen Deletion des F VIII Gens. In neueren Untersuchungen stellte man fest, dass große Deletionen im F VIII Gen mit einem hohen Risiko zur Antikörperbildung (Inhibitorbildung) verbunden sind. Bei einzelnen Patienten mit Hämophilie A wurden auch Insertionen im F VIII Gen gefunden. Sie kommen jedoch nur selten vor, und bei den wenigen beschriebenen Fällen handelte es sich ausnahmslos um Neuerkrankungen.

Da es sich bei Hämophilie A um eine Erkrankung handelt, die bis vor relativ kurzer Zeit tödlich war, die Häufigkeit der Erkrankung aber über Jahrtausende etwa gleich blieb, war naheliegend, dass es immer wieder zu Neuerkrankungen durch das Auftreten von neuen

Mutationen kommen muss. Diese führen dazu, dass auch bei Familien ohne bekannten Erbgang Hämophilie A auftreten kann. Wir wissen heute, dass es sich bei ca. 30 % aller Hämophilie A Erkrankungen um Neuerkrankungen handelt.

Neumutationen können überall im F VIII Gen entstehen und sind mit schweren oder auch leichten Formen der Erkrankung assoziiert. Interessant ist, dass Neumutationen 3,6-mal häufiger in Samenzellen als in Eizellen passieren. Bei ca. zwei Drittel der Familien mit Neuerkrankung konnte nachgewiesen werden, dass eine Mutation in den Samenzellen des mütterlichen Großvaters des Erkrankten auftrat.

Diagnostisch bedeutsam ist die Tatsache, dass eine bestimmte Art der Veränderung im F VIII Gen, die Inversion in einem Abschnitt des Gens (dem so genannten Intron 22), bei ca. 40 % aller Patienten mit schwerer Hämophilie A die Ursache der Erkrankung darstellt. Die Inversion ist ebenso wie große Deletionen mit einem erhöhten Risiko der Inhibitorentwicklung verbunden. Es ist daher wichtig, schon im Kleinstkindalter nachzuweisen, ob bei einem Patienten eine Inversion vorliegt oder nicht. Bei Patienten mit Neuerkrankung und einer Inversion im Intron 22 konnte gezeigt werden, dass die Mütter der Patienten nahezu immer Überträgerinnen sind, da das Ereignis, das zur Inversion 22 führt, fast ausschließlich in männlichen Keimzellen auftritt – vermutlich, weil sich in weiblichen Zellen die beiden X-Chromosomen gegenseitig vor dem Inversionsprozess schützen.

Heute ist es mit relativ geringem Aufwand möglich, die Inversion zu identifizieren.

Die Erkennung von Punktmutationen, die die Ursache für etwa die Hälfte aller schweren Formen und für alle leichten Formen der Hämophilie A darstellen, ist noch immer zeit- und kostenintensiv, was mit der Größe und Komplexität des F VIII Gens und der Heterogenität der Mutationen zusammenhängt. Allerdings bieten die neuen Sequenziermethoden die Chance in Zukunft schneller und kostengünstiger den Mutationsstatus der Patienten und ihrer Angehörigen zu erheben.

Bei der Hämophilie B liegt die Situation etwas anders, da das Faktor IX Gen viel kleiner ist und ursächliche Mutationen daher leichter gefunden werden können. Beim vWS bleibt die Gendiagnostik auf einen Teil von Patienten beschränkt. Hierzu zählen insbesondere Patienten mit Typ 2, deren Subtypisierung mit Gerinnungstesten problematisch sein kann und deren Zuordnung zur richtigen Subgruppe mit Gendiagnostik einfach ist, da man sich auf eine relativ kleine Genregion beschränken kann.

### Überträgerdiagnostik

Die Konduktorinnendiagnostik stellt in betroffenen Familien schon seit langem einen wichtigen Bestandteil der Diagnostik dar. Frühe Methoden stützten sich auf die Faktor

VIII Aktivität, die aber, wie oben ausgeführt, bei Überträgerinnen nicht immer vermindert ist. Wie aus der Literatur bekannt ist und wie wir aus eigenen Untersuchungen wissen, variiert die FVIII Aktivität in der Bevölkerung sehr stark (Normalbereich 50 %–250 %). Die Ursachen für die hohe Variabilität sind nur ungenügend erforscht.

Diese hohe Variabilität der Faktor VIII Konzentrationen wirkt sich sehr nachteilig auf die Diagnostik des Überträgerinnenstatus weiblicher Angehöriger von Hämophilie-Patienten aus. Da die Faktor VIII Konzentrationen bei Überträgerinnen deutlich vermindert, aber auch hoch sein können – der Grund dafür ist nachstehend kurz ausgeführt, erlaubt die Analyse der FVIII Aktivität keine definitive Feststellung des Überträgerinnenstatus.

#### Inaktivierung des Faktor VIII Gens

Bei allen Frauen (gesunden Personen und Überträgerinnen) wird eines der beiden X-Chromosomen und eines der Faktor VIII Gene bereits im frühen Embryo in jeder Zelle inaktiviert. Dabei kann es passieren, dass es zu einer bevorzugten Inaktivierung entweder des mutierten oder des intakten FVIII Gens bei Überträgerinnen kommt und dies in der Folge zu relativ hohen bzw. relativ niedrigen FVIII Spiegeln beiträgt. Man kann also von der FVIII Aktivität keinen zuverlässigen Rückschluss auf das Vorhandensein eines mutierten FVIII Gens treffen. Nur die molekulargenetische Untersuchung erlaubt die zuverlässige Feststellung des Überträgerinnenstatus.

#### Direkte Mutationsanalyse

Nachweis des in der Familie vorliegenden ursächlichen Gendefekts (Mutation)

Alle Mutationen sind über die Datenbank: International Hemophilia A Mutation, Structure, Test and Resource Site: HAMSTeRS; <http://europium.csc.mrc.ac.uk> ablesbar (Kemball-Cook 1998). Die folgenden Mutationstypen wurden bisher bei Patienten mit Hämophilie A gefunden:

- große Deletionen (im kb-Bereich),
- Rearrangements,
- kleine Deletionen bzw. Insertionen (< 100 bp) und
- Punktmutationen.

Seit 1985 kann neben der Konduktorinnendiagnostik bei gesicherten Überträgerinnen der Hämophilie auch eine pränatale (vorgeburtliche) Diagnostik mittels DNA-Analyse durchgeführt werden. Die Untersuchung ist bereits zwischen der 8. bis 10. Schwangerschaftswoche möglich. Wie verschiedene Studien zeigten, ist die genetische Beratung von Frauen vor Durchführung einer pränatalen Diagnostik sehr wichtig. Die Frauen sollen durch umfangreiche Aufklärung in die Lage versetzt werden, eine fundierte Entscheidung über eine pränatale Untersuchung zu treffen. Die genetische Beratung soll den werdenden Eltern auch eine Einschätzung der heutigen therapeutischen Möglichkeiten ermöglichen.

#### Zusammenfassung

Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Molekularbiologie erlauben den routinemäßigen Einsatz der Genanalyse zur Identifikation von Überträgerinnen der Hämophilie A und B, sowie zur pränatalen Diagnose.

Die Anwendung dieser mittlerweile sehr wichtigen Labormethoden in Kombination mit Gerinnungsanalysen, immunologischen Methoden und Stammbaumanalysen, erlaubt eine weitaus sicherere Diagnose des Konduktorinnenstatus als dies noch vor wenigen Jahren der Fall war. Die Entwicklung effizienter Methoden zum direkten Nachweis der ursächlichen Mutationen, besonders die Identifikation der Inversion im F VIII Gen bei etwa 40 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A, bedeutet eine wesentliche Verbesserung der Diagnostik.

Weiterführende Literatur bei der Verfasserin.

#### Schema für Überträgerdiagnostik

1. Sicherung der Diagnose beim Erkrankten (Hämophilie A, Hämophilie B, von-Willebrand-Syndrom)
2. Direkte Konduktorinnendiagnostik
  - a. Untersuchung auf Inversion
  - b. Suche nach kausalen Mutationen

Falls die direkte Diagnostik nicht erfolgreich ist:

3. Indirekte Konduktorinnendiagnostik  
Vererbungsanalyse mit familienspezifischen Markern.  
Die Marker müssen für jede Familie speziell ermittelt werden, bevor die indirekte Konduktorinnendiagnostik vorgenommen werden kann.

Falls auch die indirekte Diagnostik nicht erfolgreich ist:

4. Gerinnungstests
  - a. Faktor VIII Aktivität
  - b. Verhältnis Faktor VIII Aktivität zu F VIII:Rag

## BLUTUNGSEREIGNISSE, SOFORTHILFE UND VERLETZUNGEN

Ingrid Pabinger-Fasching

Die Hämophilie ist charakterisiert durch das Auftreten von Blutungen an bestimmten Körperstellen (Gelenk- und Muskelblutungen), prinzipiell können aber Blutungen in allen Körperteilen auftreten.

### Gelenkblutungen

Gelenkblutungen treten fast ausschließlich bei Patienten mit schwerer (Faktor VIII oder IX < 1 %) oder mittelschwerer (Faktor VIII oder IX 1–5 %) Hämophilie auf. Charakteristisch ist besonders bei Patienten mit schwerer Hämophilie, dass diese Blutungen ohne vorherige bekannte Verletzung plötzlich aus völliger Gesundheit auftreten. Die Häufigkeit des Auftretens von Gelenkblutungen ist von Patient zu Patient sehr verschieden und nicht immer direkt abhängig von der Höhe des Faktor VIII Spiegels. Es gibt Hinweise, dass die Blutungshäufigkeit schon bei sehr niedrigen Faktor VIII Spiegeln, die teilweise unter 1 % liegen können, geringer ist, als bei Patienten, die überhaupt keinen Faktor VIII im Plasma haben.

Der Gelenkblutung kann ein subjektives Gefühl einer so genannten Aura im betroffenen Gelenk vorausgehen, das der Patient oft auch richtig deuten kann. Dies ermöglicht eine frühzeitige Therapie. Manchmal kommt es aber sehr rasch zu einer massiven Einblutung in ein Gelenk, die auch im Schlaf erfolgen kann. Eine Gelenkblutung führt in weiterer Folge zu Schmerzen, zu einer Schwellung, Überwärmung und Bewegungseinschränkung im betroffenen Gelenk.

Die Schmerzen können manchmal so stark sein, dass starke Schmerzmittel zur Schmerztherapie angewendet werden müssen. Unbehandelt können Gelenkblutungen bis zum völligen Abklingen über Wochen und Monate andauern. Bereits eine einzige Gelenkblutung kann in weiterer Folge im Verlauf von Jahren und Jahrzehnten zu schweren Knorpel- und Knochenveränderungen führen. Bei massiven Einblutungen in Gelenke, insbesondere in das Kniegelenk, kann am Beginn nach Substitution eine Punktion des Gelenkes Erleichterung der Schmerzen bringen, wird aber nur im Einzelfall durchgeführt. Eine Gelenkpunktion ohne ausreichende Substitution vor und nach dem Eingriff oder bei Patienten mit Inhibitoren, die nicht ausreichend behandelt werden, kann zu einer erneuten massiven Einblutung führen und darf daher nicht durchgeführt werden.

Gelenkblutungen können prinzipiell in jedem Gelenk auftreten, sind aber am häufigsten in Ellbogen-, Knie- und Sprunggelenken. Als besonders schmerzhaft werden von den Patienten Blutungen in das Schultergelenk, manchmal auch im Ellbogengelenk oder im Kniegelenk beschrieben. Falls bei einer Gelenkblutung frühzeitig eine Substitutions-

therapie mit Faktorenkonzentraten erfolgt, kommt die Blutung zum Stillstand und die Beschwerden klingen meist innerhalb von 12 bis 48 Stunden ohne weitere Substitution ab.

### Muskelblutungen

Muskelblutungen sind ebenso wie Gelenkblutungen typisch für Patienten mit klassischer Hämophilie, treten jedoch seltener als Gelenkblutungen auf und werden öfter als Gelenkblutungen durch äußere Einwirkungen (Stoß, Druck) ausgelöst. Muskelblutungen führen zu einer Funktionsbehinderung des betroffenen Muskels (Bewegungseinschränkung) und zu starken Schmerzen, bei massiven Einblutungen kann auch ein sogenanntes Kompartmentsyndrom entstehen. Dieses birgt dann die Gefahr einer Sauerstoffunterversorgung einer bestimmten Muskelgruppe in sich, sodass operative Eingriffe erwogen werden müssen. Diese klinisch dramatischen Situationen sind seit der Möglichkeit der Konzentratgabe fast nie mehr zu beobachten.

Am häufigsten treten Muskelblutungen in der Wadenmuskulatur auf, können aber prinzipiell in jedem Muskel des Körpers, auch am Rumpf, auftreten. Muskelblutungen sind meist in ihrem Verlauf langwieriger, die Beschwerden klingen erst nach einigen Tagen ab und bedürfen einer konsequenten Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten, meist auch mit einer etwas höheren Dosis als bei Gelenkblutungen. Nicht ausreichend behandelte Muskelblutungen können zu schwerer Funktionseinschränkung mit schwerer Behinderung des Patienten führen.

### Schleimhautblutungen

Schleimhautblutungen werden nicht als typisch für die klassische Hämophilie angesehen, treten aber häufiger bei Hämophilen als bei der Normalbevölkerung auf. Insbesondere berichten Hämophile über häufiges Nasenbluten in der Kindheit. Nasenbluten kann auch bei Patienten mit leichter Hämophilie gehäuft auftreten und manchmal auch zur Diagnose der Bluterkrankheit führen.

Auch Blutungen aus dem Zahnfleisch können verstärkt bei Patienten mit Hämophilie auftreten, sind jedoch nicht typisch.

### Blutungen in die Weichteile

Insbesondere nach Verletzungen, aber auch spontan, können Blutungen in die Weichteile erfolgen. Eine kritische Blutung in die Weichteile liegt dann vor, wenn dadurch die Atemwege behindert werden, wie dies bei der Mundbodenblutung oder Blutungen im Bereich des Rachenraumes der Fall ist.

Blutungen in die Weichteile im Bereich des Rachens sind manchmal schwierig zu deuten und können mit entzündlichen Veränderungen (Angina) verwechselt werden. Es besteht

aber auch die umgekehrte Möglichkeit, nämlich, dass entzündliche Veränderungen als Blutung fehlgedeutet werden. Wahrscheinlich ist das Risiko bei einer Entzündung im Bereich des Nasen-Rachenraumes höher, zusätzlich zur Entzündung bzw. im Rahmen einer solchen eine Blutung zu erleiden.

### Blutungen in die Haut



Blutergüsse unter der Haut (Hämatome) werden, wie Schleimhautblutungen, nicht als typisches Symptom einer Hämophilie angesehen. Zweifellos ist jedoch die Neigung zu Blutergüssen auch bei hämophilen Patienten deutlich erhöht, bei Stoßverletzungen können massive Hämatome in die Haut, die dann auch einer Substitution bedürfen, auftreten. Blaue Flecken sind üblicherweise nicht therapiebedürftig, sondern werden von selbst wieder aufgesaugt.

### Gastrointestinale Blutungen

Die Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt zählen zu den lebensbedrohlichen Blutungen, da bei diesen die Blutmenge sehr groß sein kann und sie vom Patienten erst sehr spät bemerkt werden. Die wichtigsten Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt sind Blutungen aus Krampfadern (Varizen) in der Speiseröhre, aus Magengeschwüren und Blutungen aus dem Dickdarm unterschiedlicher Ursache (entzündliche Veränderungen, Polypen, bösartige Veränderungen). Sehr selten treten auch Blutungen im Dünndarm auf.

Die Symptome einer gastrointestinalen Blutung sind das Erscheinen von Blut im Stuhl und Kreislaufprobleme durch den massiven Blutverlust in den Darm. Wenn das Blut aus der Speiseröhre bzw. dem Magen kommt, wird es durch Einwirkung von Magensäure und Verdauungssäften dunkel gefärbt und man spricht von Teerstuhl (Meläna). Dieser Stuhl ist schwarz, glänzend und nicht geformt und hat einen typischen üblen Geruch. Dies sollte immer ein Warnsymptom für den Patienten und dessen Angehörige sein und es muss unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch genommen werden. Ist die Blutung aus dem oberen Verdauungstrakt nicht so massiv, kann der Stuhl auch geformt und nicht glänzend, jedoch dunkel oder schwarz gefärbt sein.

Bei Blutungen aus der Speiseröhre und dem Magen kommt es auch zu Bluterbrechen. Falls Blut länger im Magen liegt, wird es dunkel gefärbt und kann als „kaffeesatzartig“

imponieren. Frisches Blut ist leichter zu erkennen und typisch. Bei Blutungen im Dün- und Dickdarm kann dieses als rotes Blut erscheinen oder dem Stuhl beigemischt sein. Leichte Blutungen im Mastdarm oder am Darmausgang (After) führen zu hellroten Blutauflagerungen oder zu wenigen Blutstropfen nach dem Stuhlgang. Die Ursache sind meist Hämorrhoiden oder leichte Einrisse (Fissuren). Auch bei Hämophilen hat Blut im Stuhl immer als Warnsymptom zu gelten und, auch wenn es nicht massiv auftritt, muss eine ausreichende Untersuchung des Magen-Darmtraktes durchgeführt werden, damit schwerwiegende Ursachen wie bösartige Erkrankungen frühzeitig erkannt und behandelt werden können. Eine typische, wenn auch seltene Manifestation ist die Blutung in die Darmwand, die von massiven Schmerzen begleitet sein kann und auch zu Blut im Stuhl führt. Hier ist die Unterscheidung zur Entzündung des Wurmfortsatzes (= Appendizitis oder „Blinddarmentzündung“) oder anderen Entzündungen des Darmes differentialdiagnostisch für den Arzt manchmal schwierig.

Schmerzen im Bauchraum sollten beim Bluter unbedingt immer zu einem Kontakt mit dem behandelnden Arzt führen.

### Retroperitoneale Blutungen

Als eigene Klasse können Blutungen gewertet werden, die im Bereich der Muskel oder der Weichteile hinter dem Bauchraum auftreten. Es können hier sehr große Mengen in diesem Retroperitonealraum verloren gehen und zu einer massiven Kreislaufbeeinträchtigung führen. Der Patient spürt Schmerzen. In typischer Weise, bei der so genannten Muskulus-Psoas-Blutung, ist die Streckung im Hüftgelenk eingeschränkt und die Nervenversorgung am Oberschenkelbereich beeinträchtigt, sodass ein taubes Gefühl im Bereich des inneren Oberschenkels auftritt. Die Therapie der Wahl ist bei solchen Blutungen nicht die Operation, sondern die Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten.

### Blutungen aus den abführenden Harnorganen

Erschreckend für den Patienten ist das Auftreten von Blut im Harn, das zu einer sehr starken Verfärbung (wie reines Blut) des Harnes führen kann. Diese Blutung ist für Hämophilie durchaus typisch und tritt relativ häufig auf. Die Blutungen nehmen ihren Ausgang meistens aus dem Nierenbecken, können aber auch von der Blase stammen. Für diese Blutung gilt speziell, dass die Therapie in erster Linie durch eine verstärkte Flüssigkeitszufuhr (2-3 Liter/Tag) erfolgt, in den meisten Fällen kommt es zum Abklingen in wenigen Tagen. Bei Schmerzen oder sehr starker oder anhaltender Blutung soll eine Substitution mit Faktorenkonzentraten durchgeführt werden mit einer Anhebung des Faktor VIII/IX Plasmaspiegels auf ca 50%. Fibrinolysehemmer (wie z.B. Epsilonamincapronsäure) sind kontraindiziert, wenn sie nicht unter strenger urologischer Kontrolle erfolgen.



Bei Blutungen aus den abführenden Harnwegen ist, insbesondere wenn sie öfter auftreten, auch prinzipiell eine Durchuntersuchung anzuraten.

Blut kann auch dem Samenerguss beigemischt sein und kann dann aus den Samenbläschen, der Vorsteherdrüse (Prostata) oder dem Nebenhoden stammen. Auch bei solchen Blutungen sollte prinzipiell eine urologische Abklärung erfolgen, damit Entzündungen oder andere Ursachen ausgeschlossen oder behandelt werden können.

### Gehirnblutungen

Blutungen in das Nervensystem treten praktisch ausschließlich im Gehirn auf, das Rückenmark ist so gut wie nie davon betroffen. Die cerebrale Blutung zählt zu den absolut lebensbedrohlichen Ereignissen, tritt bei Hämophilen insgesamt selten auf, sicherlich jedoch gehäuft im Vergleich zur Normalbevölkerung. Zu beachten ist hier auch, dass erfahrungsgemäß (der Grund ist nicht bekannt) cerebrale Blutungen auch bei Patienten mit leichter oder Subhämophilie auftreten können. Eine cerebrale Blutung ist immer ein lebensbedrohliches Ereignis und bedarf der Substitutionstherapie in ausreichend hohen Dosen. Sie muss in spezialisierten Zentren behandelt werden, bzw. muss Kontakt mit dem Hämophiliezentrum aufgenommen werden. Abhängig von dem Ort der Blutung kommt es zu unterschiedlichen neurologischen Symptomen. Akuteste Lebensgefahr besteht, wenn die Blutung in das Ventrikelsystem einbricht. Bei Blutungen ins Gehirn kommt es zu einer Zerstörung der betroffenen Gehirnanteile und es kann danach zu Funktionseinschränkungen der nachgeschalteten Körperteile kommen. Bei früher Substitution und Rehabilitation gelingt es jedoch sehr oft, die Gesundheit des Patienten völlig wieder herzustellen.

Wichtig ist eine möglichst rasche Substitution bei Vorhandensein der Symptome. Die Reihenfolge ist: 1. Substitution z.B. mit 4.000–5.000 IE Faktor VIII oder Faktor IX Konzentrate, 2. Transport in ein Hämophiliezentrum/Spital 3. Diagnostik (Computertomographie). Je nach Situation und Ort, an dem sich der Patient befindet, muss/kann von dieser Reihenfolge abgegangen werden. Auch während des Transportes kann eine Substitution durchgeführt werden, mit dem Transport (durch den Transportierenden) muss sichergestellt werden, dass an dem Ort, zu dem der Patient hintransportiert wird, Faktorenkonzentrat vorhanden ist oder zeitgleich dorthin gebracht wird.

Symptome einer Gehirnblutung können sein:

Untypischer oder starker Kopfschmerz, Sehstörungen (auch Doppelbilder), Lähmungserscheinungen, Änderung der Bewusstseinslage (Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit), Krampfanfälle, Sprachstörungen, Verständnisprobleme.

Sollte eines dieser Symptome auftreten, ist unverzüglich die notwendige Therapie (Substitution) und Diagnostik (Computertomographie) einzuleiten.

### Pseudotumore

Geradezu pathognomonisch, das heißt typisch und nur bei dieser Erkrankung auftretend, sind die so genannten Pseudotumore.

Es handelt sich hier um Blutungen, die vom Knochen bzw. der Knochenhaut ihren Ausgang nehmen und – vom Patienten vorerst meist unbemerkt – zu großen Hämatomen heranwachsen. Diese Blutungen bestehen aus teils flüssigen und teils geronnenen Anteilen und wühlen sich zerstörend in das umgebende Gewebe („wie ein Tumor“) vor.

Es kommt zum Knochenabbau und zur Zerstörung von Muskel- und Weichteilgewebe in der Umgebung. Die Pseudotumore können riesengroß (mehrere Dezimeter) im Durchmesser werden und stellen dann den Therapeuten vor ernstliche Probleme. Die Pseudotumore können unbemerkt zu einer solchen Größe heranwachsen, dass eine Operation schwierig ist. Aber nur eine Operation mit völliger Entfernung des Pseudotumors führt letztendlich zu einer Beseitigung dieses Hämatoms. Die Substitutionstherapie ist bei dieser Art der Blutung oft nicht zielführend. Typischerweise treten die Pseudotumore im Bereich des Beckens auf und führen zum Abbau von Knochenanteilen des Beckens. Es kann bei weiterer Ausdehnung des Pseudotumors auch ein instabiler Zustand im Beckenbereich eintreten und das Hüftgelenk mitbetroffen sein. Diese großen Blutungen heißen deshalb Pseudotumor, weil sie in der Diagnose gegen Tumore des Knochens und der Weichteilgewebe abzugrenzen sind. Dies gestaltet sich manchmal auch mit modernsten bildgebenden Verfahren schwierig, falls das notwendige Spezialwissen nicht vorhanden ist. Der Name Tumor passt insofern auch, als eine Eigenschaft des Tumors die Zerstörung des umliegenden Gewebes ist; dieser Aspekt trifft auch beim so genannten hämophilen Pseudotumor zu. Es handelt sich jedoch beim charakteristischen hämophilen Pseudotumor nie um bösartiges Gewebe, sondern immer nur um eine zerstörende Wühlblutung. Die Häufigkeit von Pseudotumoren hat in den letzten Jahrzehnten stark abgenommen, wahrscheinlich durch die häufigere Substitution bzw. Prophylaxe.

### Typische Blutungen im Kindesalter

Bei Patienten mit schwerer Hämophilie treten Blutungen meistens erstmals im ersten bzw. zweiten Lebensjahr auf. Typische Erstmanifestationen sind Blutungen in Gelenke, die zu einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung führen und oft weder von den Eltern noch vom Arzt bei noch unbekannter Diagnose der Hämophilie richtig gedeutet werden. Typisch sind auch Blutungen beim Zahnen, lange (tagelange)



Nachblutungen bei Einriss des Zungen- oder Lippchenbändchens und große Hämatome (Beulen) nach Stürzen auf die Stirn.

Auch Nasenbluten und blaue Flecken treten bei Kindern mit Hämophilie häufiger auf, sind jedoch nicht so auffällig und fast nie bedrohlich.

### **Soforthilfe bei Blutungen**

Bei lebensbedrohlichen Blutungen (cerebralen Blutungen, gastrointestinalen Blutungen, Blutungen in die Weichteile, die die Atemwege behindern) ist die Erstmaßnahme bei Patienten mit Hämophilie die Zufuhr des fehlenden Gerinnungsfaktors in ausreichend hoher Dosierung. Der Faktor soll in den Normalbereich (siehe Operationen und Therapie bei Blutungen) angehoben werden. Bei Erwachsenen sind dies meist Dosierungen von 4.000 bis 5.000 E Faktor VIII bzw. Faktor IX. Dann sollten der Transport ins Krankenhaus und unverzüglich die notwendigen diagnostischen Maßnahmen organisiert und durchgeführt werden. Danach muss über die weitere Substitutionstherapie entschieden werden. Falls kein Präparat zur Verfügung steht, muss der Transport in das nächstgelegene Zentrum organisiert werden. Es könnte gleichzeitig mit dem Transport, falls kein Zentrum, das diese Faktoren lagernd hat, angefahren werden kann, der Transport des Konzentrates zum Patienten organisiert werden. Gerinnungspräparate sind in den österreichischen Hämophiliezentren lagernd, zusätzlich in den Apotheken, die auf die Verteilung von Gerinnungsprodukten spezialisiert sind. Vorrang hat in solchen Situationen nicht die Gabe des Konzentrates, das der Patient üblicherweise bekommt (das ist natürlich vorzuziehen), sondern die Gabe des richtigen Konzentrates (nämlich Faktor VIII oder Faktor IX, aktiviertes Prothrombinkomplex-Präparat Feiba oder Faktor VIIa). Es ist bei solchen Situationen auch von sekundärer Bedeutung, ob es sich um Plasmakonzentrate oder rekombinante Konzentrate handelt, wichtig ist die rascheste Verfügbarkeit.

### **Sofortmaßnahmen bei Verletzungen**

Bei kleinen Verletzungen (kleiner Stoß, oberflächliche Rissquetschwunde, Schürfwunde, Schnittverletzung) genügt es meistens, die Wunde zu versorgen und eine milde Kompression auf die Wunde auszuüben, eventuell gleichzeitig mit Kälteapplikation (Kryopacks oder Eis). Wenn bei dem Patienten übertragbare Erkrankungen vorliegen, muss der Helfer auf die mögliche Infektionsgefahr hingewiesen werden und Helfer sollten nicht direkt mit dem Blut in Kontakt kommen, sondern sich durch Handschuhe schützen. Bei stumpfen Verletzungen ist anzuraten, mit Kälteapplikation das Einbluten im Bereich der Verletzung hintanzuhalten oder möglichst gering zu halten. Dienlich sind hier auch die Kryopacks, die im Kühlschrank gelagert werden können, bzw. Eis. Bei schweren Verletzungen ist so wie bei lebensbedrohlichen Blutungen vorzugehen. Eine Substitution sollte möglichst rasch und in ausreichend hoher Dosierung (Faktor VIII oder Faktor IX bis in den Normalwert) durchgeführt werden.

## **THERAPIE DER HÄMOPHILIE**

Ingrid Pabinger-Fasching, Sabine Eichinger, Paul A. Kyrle

### **Einleitung**

Die Basis der Hämophilie-Therapie stellen Gerinnungsfaktorkonzentrate dar. Aus jahrzehntelanger Erfahrung weiß man, dass mit der Zufuhr des fehlenden oder verminderten Gerinnungsfaktors die Störung im Ablauf der Gerinnung komplett behoben werden kann, sofern die Konzentration im Blut im Normalbereich liegt und keine weiteren zusätzlichen Gerinnungsstörungen oder die Gerinnungsfähigkeit des Blutes beeinflussenden Erkrankungen vorliegen. Es sind sowohl für Hämophilie A als auch für Hämophilie B derzeit Konzentrate verfügbar, die praktisch ausschließlich die zur Behandlung notwendigen Gerinnungsfaktoren enthalten. Die Hämophilie-Therapie stellt damit ein Modell dar, bei dem durch Zufuhr der fehlenden Substanz eine schwere Erkrankung völlig behoben werden kann für die Zeitspanne, in der der Blutgerinnungsfaktor angehoben ist. Da mit Gabe der Konzentrate eine Substanz zugeführt wird, die üblicherweise beim Gesunden vorhanden ist, jedoch beim Hämophilen fehlt oder vermindert ist, gibt es bei den hochgereinigten Konzentraten, wie sie derzeit für die Therapie zugelassen sind, praktisch keine akuten Nebenwirkungen. Dies machte überhaupt erst die Durchführung der so genannten „Heimtherapie“, bei der sich der Patient das Medikament (den fehlenden Gerinnungsfaktor) zu Hause verabreicht, möglich.

### **Gerinnungsfaktorkonzentrate**

Man unterscheidet zwischen Konzentraten, für die der Gerinnungsfaktor aus menschlichem Blutplasma gereinigt wird und gentechnisch hergestellten Konzentraten, bei denen der Blutgerinnungsfaktor durch gezüchtete Zellen tierischer Abstammung erzeugt wird. Bei der Herstellung beider Arten von Konzentraten ist ein wesentlicher Schritt die Reinigung des Gerinnungsfaktors und damit Entfernung eventuell schädlicher Substanzen, die für die Therapie nicht nötig sind. Besonderes Augenmerk wird bei den Plasmakonzentraten auf Infektionssicherheit durch Maßnahmen gelegt, die Bakterien und Viren entfernen, beziehungsweise abtöten und damit unschädlich machen. Auch bei gentechnisch hergestellten Konzentraten sind solche Schritte zur Entfernung und Abtötung von Bakterien und Viren eingebaut, da auch bei diesen Konzentraten nicht mit 100%iger Sicherheit Viren und Bakterien in den Zellkulturen ausgeschlossen werden können.

Der derzeitige Standard der Konzentrate ist so ausgezeichnet, dass eine Infektion mit Bakterien oder schädlichen bekannten Viren so gut wie auszuschließen ist. Dies gilt möglicherweise nicht für derzeit unbekannte Erreger bzw. Erreger, die durch die herkömmlichen Verfahren nicht abgetötet werden können. Jedoch ist zu sagen, dass die Wahrscheinlichkeit eines Schadens durch unbekanntes Erreger als extrem niedrig eingestuft werden kann.

Eine Übertragung infektiösen Materials wurde mit gentechnisch hergestellten Präparaten noch nie beobachtet, mit Präparaten aus Plasma wurde diese in den letzten Jahren auch nicht mehr beobachtet.

In den nächsten Jahren ist die Zulassung von weiterentwickelten und veränderten Konzentraten, die eine verlängerte Halbwertszeit aufweisen, zu erwarten. Inwieweit diese die Therapie ändern oder ergänzen werden, wird derzeit in klinischen Studien geprüft.

Der wissenschaftliche Beirat der österreichischen Hämophilie-Gesellschaft beschäftigt sich regelmäßig mit der Frage, welche Konzentrate bei österreichischen Patienten am sinnvollsten und besten einzusetzen sind.

Eine abschließende Beurteilung, ob Plasmakonzentrate oder gentechnisch hergestellte Konzentrate in der Hämophilie-Therapie prinzipiell vorzuziehen sind, ist derzeit nicht möglich. Die Infektionssicherheit erscheint bei gentechnisch hergestellten Präparaten theoretisch höher zu sein.

### Blutungsneigung bei Hämophilie

Die Hämophilie wird, wie Sie der Definition entnehmen können, in verschiedene Schweregrade eingeteilt. Diese Einteilung ergibt sich aus dem klinischen Bild, d. h. aus der Zusammenschau der Blutungssymptome bei Patienten mit unterschiedlicher Faktorenverminderung. Die typischen Symptome von Patienten mit schwerer Hämophilie sind: Blutungen an allen Stellen des Körpers, aber insbesondere in den Gelenken, die – und das ist charakteristisch – auch ohne Verletzung auftreten. Es gibt einen gewissen Plasmaspiegel des Gerinnungsfaktors VIII oder IX, der diese schweren und plötzlich auftretenden, so genannten „spontanen“ Blutungen, weitgehend verhindert.

Dieser Spiegel liegt bei 1 bis 3 % und ist von Patient zu Patient durchaus etwas unterschiedlich. Wir können davon ausgehen, dass spontane Blutungen sehr unwahrscheinlich sind, wenn der Faktorspiegel ständig über einem Wert von 2 bis 3 % gehalten werden kann.

Bei Werten über 3 % treten selten Spontanblutungen auf, vor allem aber treten Blutungen nach Verletzungen (Stoßen, Überdehnen eines Gelenkes, Druck) auf. Natürlich kommt es auch zu Blutungen, wenn offene Wunden durch Verletzung oder operative Eingriffe gesetzt werden. In diesen Situationen reicht ein Spiegel von 2 bis 3 % nicht aus, sondern es müssen bei großen Wunden Spiegel erzielt werden, die dem Normbereich (55 %) nahe kommen, bei kleineren Verletzungen müssen für eine ausreichende Blutstillung Spiegel von 20 bis 30 % erreicht werden.

Ganz genau können diese Grenzen auch nach langjähriger Hämophilie-Therapie-Erfahrung weltweit nicht angegeben werden, sodass durchaus unterschiedliche Angaben für die Höhe der Substitution in verschiedenen Büchern gefunden werden können.

### Art der Therapie

Wir unterscheiden in der Hämophilie-Therapie zwischen prophylaktischer Therapie und Therapie bei Bedarf.

SUBSTITUTIONSTHERAPIE BEI HÄMOPHILIE	
Prophylaktisch	F VIII Konzentrat jeden 2. Tag 20–40E/kg KG
	F IX Konzentrat 2 x/Woche 20–40E/kg KG
Bei Bedarf	Bei Frühsymptomen einer Blutung 15–40E/kg KG

Die prophylaktische Therapie ist eine Behandlung, bei der durch regelmäßige Zufuhr des Gerinnungsfaktors eine bestehende Konzentration im Blutplasma des Patienten nicht unterschritten werden soll. Aus den oben genannten Gründen liegt diese Grenze bei zumindest 2 bis 3 %, d. h. in einem Bereich, mit dem Spontanblutungen so gut wie völlig verhindert werden können.

Der günstigste Fall für eine prophylaktische Behandlung wäre natürlich die kontinuierliche, d. h. ständige Zufuhr kleiner Mengen von Faktor VIII oder IX.

Da dies aber sehr aufwendig und kompliziert wäre und den Patienten in seinem Leben deutlich einschränken würde, werden die Faktorenkonzentrate in gewissen Abständen intravenös verabreicht. Je kürzer die Abstände, desto ökonomischer und besser wird der Gerinnungsfaktor genutzt. Prinzipiell wäre es besser, täglich eine geringe Menge zu injizieren als jeden zweiten Tag eine größere Menge.

Da aber auch die tägliche Injektion für den Patienten (und dessen Venen!) beschwerlich ist, hat sich folgendes Vorgehen international anerkannt durchgesetzt:

Patienten mit Hämophilie A erhalten jeden zweiten Tag oder dreimal in der Woche eine Injektion mit 20 bis 40 Einheiten Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht. Der Faktor VIII hat eine Halbwertszeit im Blutplasma von 10 bis 12 Stunden.

Patienten mit Hämophilie B erhalten circa jeden dritten Tag eine Injektion mit 20 bis 40 Einheiten Faktor IX pro Kilogramm Körpergewicht (die Halbwertszeit beträgt ca. 20 Stunden).

Mit dieser Art der prophylaktischen Behandlung können bei Patienten, die weitgehend gesunde Gelenke haben, Spontanblutungen fast völlig verhindert werden. Es ist die

Erfahrung, dass manchmal die Prophylaxe für Patienten, die bereits schwer geschädigte Gelenke haben, nicht ausreicht, um Spontanblutungen völlig zu verhindern.

In den letzten Jahren wird das System einer „personalisierten Therapie“ diskutiert. Das Prinzip ist dabei, dass die Halbwertszeit des Faktors bei den einzelnen Patienten überprüft wird und dann die Frequenz und Dosis der Prophylaxe individuell angepasst wird. Teilweise wird diese Therapieform in einzelnen Zentren bereits umgesetzt.

Bei der „bei Bedarf“ Behandlung wird das Faktorkonzentrat im Falle einer tatsächlich eingetretenen Blutung oder einer beginnenden Blutung verabreicht. Es ist dabei wichtig, dass Faktorkonzentrate möglichst bei Einsetzen der Blutung injiziert werden, da dies zu einem raschen und wirkungsvollen Blutungsstopp führt und es erst gar nicht zu einer massiven Einblutung in ein Gelenk kommt. Manchmal erfolgt jedoch die Einblutung in ein Gelenk so rasch oder unbemerkt durch den Patienten (z. B. im Schlaf), dass auch von besonders aufmerksamen Patienten solche schweren und starken Einblutungen nicht immer verhindert werden können. Diese starken Blutungen treten besonders in denjenigen Gelenken auf, die bereits vorgeschädigt sind und wo durch wiederholte Blutungen entzündliche Vorgänge im Gelenk stattfinden.

### Dosierung von Faktor VIII / IX bei Blutungen

Die Dosis, die bei Gelenkblutungen gegeben werden soll, ist erstaunlicherweise nicht genau bekannt. Sicher ist, dass eine Dosis von weniger als 4 Einheiten pro kg Körpergewicht des Patienten nicht wirksam ist. Dies entspricht bei Erwachsenen einer Gesamtdosis von unter 500 Einheiten.

INDIKATIONEN UND DOSIERUNGSEMPFEHLUNGEN (Richtwerte)		
BLUTUNGSTYP		INITIALDOSIS (E/kg/KG)
Gelenkblutungen		15–40
Muskelblutungen		20–40
Weichteilblutungen	Bedrohliche bzw. ausgedehnte Blutungen (z.B. Hirnblutungen, Zungenbiss, retroperitoneale Blutungen, größere Muskelblutungen)	50–80
Gastrointestinale Blutungen		30–60
Operationen	Operationen mit großen Wundflächen und/oder hoher Blutungsgefahr einschl. Tonsillektomien	50–80
	Operationen mit kleiner Wundfläche (z.B. Zahnextraktionen, Herniotomie)	25–40

Ob es jedoch besser ist, 10 bis 20 Einheiten pro kg Körpergewicht oder höhere Dosen zu geben, ist nicht bekannt. Wahrscheinlich ist auch die Art der Gelenkblutung für das Ansprechen entscheidend. Eine geringe Blutung kann wahrscheinlich mit geringeren Dosen (500–1.000 Einheiten bei Erwachsenen) behandelt werden, während bei einer stärkeren Einblutung höhere Dosen (2.000 Einheiten) gegeben werden müssen. Selten ist es nötig, mehr als 2.000 Einheiten bei einer Gelenkblutung als Ersttherapie zu verabreichen. Bei ca. 70–80 % von Gelenkblutungen ist die einmalige Gabe des Konzentrates ausreichend, um die Blutung zum Stillstand zu bringen. Es wird empfohlen, bei nicht ausreichendem Ansprechen nach der ersten Dosis eine zweite Dosis nach 12 bis 24 Stunden zu verabreichen. Bei über 90 % von Gelenkblutungen führen zwei Injektionen zu einem völligen Blutungsstopp und zu einem raschen Abklingen der Beschwerden im Gelenk.

Bei Patienten mit vorgeschädigten Gelenken kommt es manchmal dazu, dass rasch hintereinander immer wieder Blutungen im selben Gelenk auftreten. Dies ist durch die massiven Entzündungsvorgänge, die in dem Gelenk auf Grund der Blutungen stattfinden, zu erklären. Es macht bei dieser Situation Sinn, über eine begrenzte Zeit (zwei Wochen – mehrere Monate) eine vorbeugende, also prophylaktische Therapie durchzuführen, damit Wiedereinblutungen in dasselbe Gelenk verhindert werden und damit ein Abklingen der Entzündung erreicht werden kann. In dieser Zeit sollte auch eine physikalische Therapie den Rückgang der Entzündung und die Stärkung der umgebenden Muskulatur unterstützen.

Nur ganz kurz soll hier erwähnt werden, dass körperliche Aktivität, also Sport und physikalische Therapie, die Wahrscheinlichkeit von Blutungen herabsetzen kann. Auf diese Möglichkeiten wird hier in diesem Buch in einem speziellen Kapitel eingegangen.

Bei Blutungen in die Muskulatur, die nach einer oft nur leichten Verletzung (anstoßen) auftreten, sind meist etwas höhere Dosen als bei Gelenkblutungen notwendig. Spezielle Dosisempfehlungen für verschiedene Arten der Blutungen finden Sie in der Tabelle auf Seite 34. Bei Muskelblutungen ist es auch besonders wichtig, dass die Substitution mit Gerinnungsfaktorkonzentraten bis zum völligen Abklingen der Beschwerden in 12- bis 24-stündigen Intervallen, später eventuell 48-stündigen, fortgesetzt wird, damit Wiedereinblutungen möglichst verhindert werden und die Blutung im Gewebe komplett aufgesaugt wird. Falls nämlich Reste von Blutungen im Muskel liegen bleiben, kann dies zur Funktionseinschränkung durch bindegewebige Durchwachsung der Blutung und damit des Muskels führen. Bei unbehandelten Hämophilen führen Muskelblutungen zu sehr schweren Behinderungen.

Hämatome (blaue Flecken unter der Haut) müssen üblicherweise nicht mit einer Substitutionstherapie behandelt werden, es sei denn, es ist die Einblutung unter die Haut sehr massiv, es bestehen Schwellungen, Spannung und starke Schmerzhaftigkeit.

Bei Hämophilen können praktisch an allen Stellen des Körpers Blutungen auftreten. Besonders hervorzuheben sind Blutungen in Weichteile des Gesichtes und des Halses, die eventuell zu einer Behinderung der Atemwege führen können. Diese Einblutungen können sogar lebensbedrohlich sein und bedürfen einer raschen und ausreichend hohen Substitutionstherapie und werden im Abschnitt lebensbedrohliche Blutungen noch einmal besprochen.

### Heimtherapie

Die Verfügbarkeit der Konzentrate und die geringe Wahrscheinlichkeit akuter Nebenwirkungen hat die Heimtherapie überhaupt erst möglich gemacht. Sie wird im Wiener Hämophilie-Zentrum seit Beginn der 70er Jahre praktiziert, mittlerweile betreiben 90 % aller Patienten mit schwerer Hämophilie die Form der Heimtherapie. Unter Heimtherapie versteht man, dass das Faktorkonzentrat zu



Hause oder am Arbeitsplatz des Patienten gelagert wird, die Entscheidung für die Therapie durch den Patienten oder die Eltern des Patienten getroffen wird, die Dosis gewählt und entschieden wird und auch das Medikament durch den Patienten selbst oder Angehörige (Eltern, Ehepartner) verabreicht wird. Die Heimtherapie hat für Patienten und Angehörige ganz wesentliche Vorteile: Bei prophylaktischer und bei Bedarftherapie ist es nicht mehr nötig, einen Arzt oder eine Spitalsambulanz aufzusuchen, der Patient kann damit wertvolle Zeit einsparen und für Schule, Arbeit oder Freizeit verwenden. Bei der Bedarftherapie kommt noch ein Vorteil hinzu, nämlich dass der Abstand zwischen Auftreten von Symptomen einer Blutung, die nur der Patient selber spüren kann und der tatsächlich erfolgten Substitutionstherapie, möglichst kurz gehalten werden kann. Das Auftreten von Blutungen wird in der Fachliteratur zum Teil durch eine so genannte „Aura“ beschrieben. Der Patient hat nur ihm bekannte Gefühle und Beschwerden leichter Art in dem Gelenk, in dem schließlich die Einblutung erfolgt. Der Patient sollte mit der Substitution nicht zu lange zuwarten, bis eine massive Einblutung in das Gelenk erfolgt ist, da dadurch eine Schädigung des Gelenkes erfolgt und meist auch höhere Dosen zur Behandlung notwendig sind. Außerdem hat die Heimtherapie den Vorteil, dass bei lebensbedrohlichen Situationen (Verdacht auf lebensbedrohliche Blutung oder schwere Verletzung) das Konzentrat sofort verfügbar ist und durch den Patient oder durch Angehörige oder auch einen rasch verfügbaren Arzt verabreicht werden kann.

Die Heimtherapie hat jedoch auch Nachteile, auf die Patient und Arzt besonders achten sollten. Manchmal treten Blutungen immer wieder in ein und dasselbe Gelenk auf, ohne

dass die nötigen zusätzlichen Maßnahmen (eventuell vorübergehende prophylaktische Therapie, physikalische Therapie oder orthopädische Maßnahmen) getroffen werden. Bei einer ganz massiven Einblutung in Gelenke kann es zur raschen Schmerzbeseitigung und zur Entfernung des Blutes aus dem Gelenk sinnvoll sein, eine Punktion durchzuführen und damit einen Teil des Blutes zu entfernen. Eine solche Punktion sollte nur nach einer Substitution durchgeführt werden und ist nur am Beginn der Blutung sinnvoll, da dann meist durch Gerinnung des Blutes im Gelenk eine erfolgreiche Punktion nach einigen Tagen nicht mehr möglich ist. Eher selten besteht die Gefahr der Heimtherapie darin, dass bedrohliche Situationen nicht durch den Patienten erkannt werden – diese werden meist sehr gut und richtig durch den Patienten und/oder Angehörige gedeutet und die nötige ärztliche Hilfe wird beansprucht. Es ist auch möglich, dass Patienten zu hohe Dosen und zu häufig Faktorkonzentrate verabreichen und damit für das Gesundheitssystem unnötig Kosten erwachsen. Es sind dies jedoch nur wirkliche Einzelfälle, die dann mit dem jeweiligen Patienten besprochen werden müssen.

### Therapie bei chirurgischen Eingriffen

Vor chirurgischen Eingriffen ist es unbedingt notwendig, dass die Patienten mit ihrem behandelnden Hämophilie-Arzt Kontakt aufnehmen und die notwendigen vorbereitenden Untersuchungen durchgeführt werden. Besonders wichtig ist die Bestimmung eines Inhibitortiters, damit das Vorliegen eines Hemmstoffes ausgeschlossen werden kann, bevor die Operation stattfindet.

Die Operation wird gemeinsam mit dem behandelnden Arzt und dem Chirurgen oder dem Orthopäden geplant. Immer ist es wichtig, vor der Operation eine ausreichend hohe Dosis an Faktorkonzentraten zu verabreichen. Es sollte damit der Spiegel von Faktor VIII oder IX in den Normbereich oder darüber (mindestens 60 %, vor größeren Operationen 80 %) angehoben werden. Für den im Plasma zu erwartenden Faktor VIII oder IX Wert bei Verabreichung einer bestimmten Dosis, gibt es zur Errechnung eine einfache Formel:

1 Einheit Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht hebt den Plasmaspiegel um circa 1,5 % an.

1 Einheit Faktor IX pro Kilogramm Körpergewicht hebt den Plasmaspiegel um circa 1,0 % an.

Bei rekombinanten Präparaten besteht das Problem, dass der im Blut gemessene Faktor mit unterschiedlichen Methoden unterschiedlich hoch ist und diese so genannte Wiederfindungsrate, die mit obiger Formel errechnet werden kann, geringer ausfallen kann als zu erwarten gewesen wäre.

Bei rekombinanten Präparaten kann man sich hier mit speziellen Labormethoden (z.B. chromogenen Messmethoden) helfen, den tatsächlichen Wert, der meist höher liegt, zu ermitteln. Bei dem rekombinanten Faktor IX Präparat ist ebenfalls die Wiederfindungsrate geringer als bei Plasma F IX Präparaten.

Mit einer Dosis von 4.000 bis 5.000 Einheiten kann bei den allermeisten erwachsenen Patienten mit Hämophilie A und Hämophilie B, der Faktor VIII oder Faktor IX Spiegel in einen Bereich von über 70 % angehoben werden. Dies ist ausreichend für eine Operation. Es ist sinnvoll, nach dieser so genannten präoperativen „Bolusgabe“ 15–30 Minuten nach Ende der Infusion den Faktor VIII beziehungsweise IX zu messen, um sicherzugehen, dass der Plasmaspiegel des Patienten in einem Bereich ist, wo chirurgische Interventionen ohne erhöhte Blutungsgefahr durchgeführt werden können (bei 80 %). Für die weitere perioperative Substitution gibt es zwei Möglichkeiten: die weitere Verabreichung in 8- bis 12-stündigen Intervallen als „Bolusgabe“ (1.500 bis 3.000 Einheiten) oder die Therapie mit kontinuierlicher Infusion.

In den letzten Jahren wurden sehr viele Erfahrungen über kontinuierliche Infusion gesammelt und auch viele Operationen mit dieser Substitutionsart durchgeführt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass es möglich ist, den Faktor VIII und auch Faktor IX im Normbereich konstant zu halten und im Gegensatz zur „Bolusgabe“ bei der Konzentratmenge (bis zu einem Drittel) zu sparen. Es ist jedoch sehr wichtig, dass der behandelnde Arzt genau die Literatur über diese Substitutionsweise kennt und Erfahrung damit hat. Außerdem muss die Möglichkeit einer Bestimmung von Faktor VIII oder IX bestehen, es muss gewährleistet sein, dass die Dauerinfusion nicht unterbrochen wird und dass das Konzentrat in der richtigen Art und Weise für die Dauerinfusion vorbereitet wird.

Es muss auch gewährleistet sein, dass die eingesetzten Spritzen und Infusionsschläuche, Faktorenkonzentrate nicht absorbieren und somit ins Blut des Patienten weniger als errechnet kommt. Eine Unterbrechung der Infusion von mehreren Stunden führt unweigerlich zu einem raschen Abfall und damit zur Gefahr der Blutung. Außerdem fühlen sich manche Patienten durch das Gerät, das für die Dauerinfusion nötig ist, gestört. Zu betonen ist auch noch, dass nicht alle Präparate definitiv für die Dauerinfusion behördlich zugelassen sind und dass in den Fachinformationen und Patienteninformationen dann keine Angaben über die Dosierung enthalten sind.

Bei einer größeren Operation ist es sicherlich notwendig, den Faktorspiegel über einige Tage im Blutplasma im Normalbereich zu halten, um Blutungen zu verhindern. Wie lange und wie hoch dies jedoch tatsächlich notwendig ist, ist nicht genau untersucht und damit auch nicht genau bekannt und ist sicher von Fall zu Fall unterschiedlich. Zumeist wird empfohlen, über fünf Tage eine Substitution in der Weise durchzuführen, dass Normalwerte zu keinem Zeitpunkt weit unterschritten werden (z. B. 50 % Faktor VIII oder IX). Je nach Fortschreiten der Wundheilung und Art der Operation, kann dann die Dosierung reduziert werden und nach Abschluss der Wundheilung die Substitution auch beendet werden.

Bei orthopädischen Operationen ist es meist sinnvoll, im Anschluss an die akute Phase eine Prophylaxe durchzuführen, damit die physikalische Therapie ohne Blutungsgefahr intensiv in den nächsten Wochen und Monaten durchgeführt werden kann, bis wieder eine möglichst vollständige Funktionstüchtigkeit des Gelenkes und der Muskel erreicht worden ist.

Trotz konsequent durchgeführter Substitution kommt es manchmal bei Hämophilen einige Tage nach der Operation zu einer Nachblutung, die dann eine verlängerte Substitutionstherapie mit meist wiederum hohen Dosen notwendig macht. Eine Operation soll hier noch gesondert hervorgehoben werden, da sie spezieller Überlegungen und eines speziellen Wissens bedarf. Es handelt sich um die Tonsillektomie (Mandeloperation). Die Mandeloperation ist eine Operation, bei der eine große Wahrscheinlichkeit einer Nachblutung besteht. Insbesondere weiß man, dass Nachblutungen gravierender Art in typischer Weise erst nach acht bis zehn Tagen nach der Operation auftreten. Auch bei leichten Hämophilen ist es meist nicht möglich, eine Mandeloperation ohne Konzentratgabe durchzuführen.

Es sollte daher bei einem Bluterpatienten besonders sorgfältig überlegt werden, ob die Entfernung der Rachenmandeln unbedingt notwendig ist, oder ob diese Operation entweder hinausgeschoben werden kann oder überhaupt nicht durchgeführt werden muss. Der Patient ist durch den behandelnden Arzt in besonderer Weise bei der Rachenmandeloperation auf die Blutungsgefahr und auch die höhere Wahrscheinlichkeit, dass eine Verabreichung von Blutkonserven nötig werden könnte, hinzuweisen.

Auf das Vorgehen bei Verletzungen wird in einem anderen Kapitel gesondert hingewiesen. Bei schweren Verletzungen gilt, dass eine Substitutionstherapie wie bei Operationen durchgeführt werden muss. Leichte Verletzungen, wie eine kleine Schnittverletzung oder Rissquetschwunde können ohne Substitution versorgt werden, wenn die Blutung zum Stillstand kommt und keine Nachblutungen oder anhaltenden Blutungen oder Infektionen auftreten.

Zahnextraktionen zählen ebenfalls zu chirurgischen Eingriffen und führen beim Hämophilie-Patienten in typischer Weise zu manchmal sehr schweren und langwierigen Nachblutungen, falls keine richtige Blutstillung durchgeführt wird. Blutungen aus Extraktionsstellen können oft erst Tage nach dem Eingriff auftreten. Meist ist auch eine Substitutionstherapie sinnvoll, damit Blutungen und Wundheilungsstörungen verhindert werden. Wichtig ist bei Zahnextraktionen und Eingriffen an Schleimhäuten die zusätzliche Gabe von einem Medikament, das einen raschen Abbau des Blutgerinnsels hemmen kann. Dieses Medikament wird als „Fibrinolysehemmer“ bezeichnet, in Österreich ist das Präparat Cyklokapron® gebräuchlich. Für Erwachsene ist die Dosierung 3-mal 2 Tabletten/Tag, bei Kindern muss die Dosis nach dem Körpergewicht ermittelt werden.

## Substitution bei lebensbedrohlichen Blutungen

Wie im eigenen Kapitel aufgeführt, sind lebensbedrohliche Blutungen die cerebrale Blutung, die Blutung aus dem Magen-Darm-Trakt, die retroperitoneale Blutung (Blutung im hinteren Bauchraum) und Blutungen, die die Atemwege verschließen. Blutungen in die Dickdarm-Wand können Symptome wie bei anderen akuten Baucherkkrankungen (z. B. akute Blinddarmentzündung) verursachen, bedürfen aber anderer therapeutischer Maßnahmen. Bei jedem Verdacht auf eine bedrohliche Blutung ist die sofortige Gabe eines effektiv wirksamen Konzentrates in ausreichender Dosierung notwendig.

Die Dosis sollte so wie vor einer Operation gewählt werden, damit Faktor VIII oder Faktor IX in den Normbereich angehoben werden. Falls Konzentrat verfügbar ist, sollte dies vor dem Transport des Patienten und vor diagnostischen Maßnahmen, die Zeit beanspruchen, gegeben werden. Im ungünstigsten Fall hat man das Konzentrat gegeben, ohne dass eine bedrohliche Blutung vorliegt – das führt zwar zu Kosten, aber zu keinen Gefahren für den Patienten.

Wichtig ist auch, dass ein in der Hämophilie erfahrener Arzt kontaktiert wird und damit die weiteren diagnostischen und therapeutischen Schritte besprochen werden, falls ein Transport in ein Hämophilie-Zentrum nicht möglich ist oder auf Grund der Schwere des Krankheitsbildes nicht verantwortet werden kann.

## Therapie bei Patienten mit leichter Hämophilie bzw. Subhämophilie A

Die Therapie bei Patienten mit leichter Hämophilie bzw. Subhämophilie A unterscheidet sich dadurch von der Therapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie, als ein Medikament mit einem anderen Wirkmechanismus eingesetzt werden kann. Dieses Medikament (DDAVP= Desamino-D-Arginin-Vasopressin) führt über einen noch nicht ganz bekannten Mechanismus zu einer Freisetzung des von-Willebrand-Faktors aus den Endothelzellen (Zellen der inneren Gefäßauskleidung) und auch zu einem Anstieg des Gerinnungsfaktor VIII im Blut. DDAVP wird auch häufig in der Behandlung von Patienten mit von-Willebrand-Syndrom eingesetzt. Es gibt zwei Möglichkeiten der Verabreichung, nämlich die intravenöse Gabe oder die intranasale Gabe mit Hilfe eines Nasensprays.

Die Dosis für die intravenöse Gabe ist 0,3 µg/kg Körpergewicht in einer kurzen Infusion von ca. 100 ml. Die Dosis für die intranasale Gabe ist 150 µg in jede Nasenöffnung, bei Kindern nur in eine Seite.

Der höchste Wert des Faktor VIII Anstieges erfolgt bei der intravenösen Gabe schon nach 30 Min., bei der intranasalen Gabe nach 1 bis 2 Stunden. Blutungen können mit diesem Medikament effektiv behandelt werden, es kann auch in der Operationsvorbereitung bei kleineren Eingriffen eingesetzt werden. Bei größeren Operationen ist meist doch die Gabe von Faktorenkonzentraten angezeigt. Die Höhe des Anstieges ist in erster Linie abhängig vom Basalwert von Faktor VIII, bei niedrigen Ausgangswerten (F VIII 5 bis 15 %) wird

meist nicht der Normalbereich für F VIII erreicht. DDAVP kann nur über eine gewisse Zeitspanne von maximal fünf oder sechs Tagen gegeben werden, da nach dieser Zeit kein weiterer Faktor VIII und von-Willebrand-Faktor freigesetzt wird. DDAVP hat den Vorteil, dass es – auch theoretisch – keine Infektionen übertragen kann, da es weder aus Plasma noch aus Zellkulturen gewonnen wird, und dass es kostengünstiger als Faktorenkonzentrat ist. Außerdem kann die Gabe in die Nase als Nasenspray auch von einem in der Venenpunktion ungeübten Patienten durchgeführt werden.

Eine wichtige Nebenwirkung von DDAVP ist das Auftreten einer Natrium-Verminderung, die zu vorübergehenden, manchmal schweren neurologischen Beeinträchtigungen führen kann.

## Therapie bei Inhibitor-Patienten

Bei ca. einem Viertel der Patienten mit schwerer Hämophilie A und bei einzelnen wenigen Patienten mit Hämophilie B kommt es nach Verabreichung von Konzentraten zur Entwicklung von Antikörpern gegen Faktor VIII oder Faktor IX. Diese vom Körper produzierten Antikörper richten sich gegen den verabreichten Gerinnungsfaktor, neutralisieren diesen und führen damit zu einem raschen Abbau des zugeführten Gerinnungsfaktors. Der Inhibitor kann so stark sein, dass man auch nach Gabe sehr hoher Dosen von Faktor VIII oder Faktor IX nichts von dem verabreichten Faktor im Blut messen kann, da dieser sofort durch den Antikörper eliminiert wird. Bei diesen Patienten ist dann natürlich eine Behandlung mit den üblichen und höchst wirksamen Konzentraten nicht möglich und Blutungen können mit den üblichen Konzentraten nicht behandelt werden. Die Häufigkeit des Auftretens von Antikörpern ist in erster Linie vom Faktor VIII- und Faktor IX Spiegel im Plasma abhängig. Wenn nur geringe Spuren vorhanden sind, ist die Wahrscheinlichkeit schon geringer, sie ist sehr niedrig bei Patienten mit mittelschwerer, leichter oder Subhämophilie. Aber auch bei diesen Patienten gibt es ganz vereinzelt Berichte über das Auftreten von Hemmstoffen nach Zufuhr von Faktor VIII Konzentraten.

Der Inhibitortiter (die Stärke des Hemmstoffes) wird mit den so genannten Bethesda-Einheiten gemessen. Definitionsgemäß liegt ein so genannter „low responder“ (niedrige Inhibitor-Antwort) vor, wenn die Bethesda-Einheiten unter 5 sind und kein Anstieg nach Faktor-Gabe erfolgt und ein so genannter „high responder“ (starke Inhibitor-Antwort), wenn mehr als 5 Bethesda-Einheiten im Blut gemessen werden. Die Messung der Bethesda-Einheiten beruht auf dem Prinzip, dass Faktor VIII im Gerinnungsröhrchen im Labor durch den körpereigenen Hemmstoff neutralisiert wird. Die Stärke der Neutralisierung wird dann gemessen. Patienten, die so genannte „low responder“ sind und einen niedrigen Hemmstofftiter haben, der auch nicht ansteigt, wenn man Faktor VIII oder Faktor IX gibt, können mit höheren Dosen von Faktorenkonzentraten adäquat behandelt werden. Besonders wichtig ist bei diesen Patienten, dass nach Operationen oder Traumen oder auch nach sonstigen schweren Blutungen der Gerinnungsfaktor im Blut überprüft wird, um zu wissen, ob die Dosis des verabreichten

Faktors zu einer ausreichenden Blutstillung führt. Bei Patienten mit starker Inhibitor-Antwort ist der Bethesda-Einheit-Wert entweder hoch, wenn diese Patienten vor relativ kurzer Zeit Faktorenkonzentrate erhalten haben, oder der Titer fällt ab und kann auch zum Teil gar nicht mehr messbar sein, wenn diese Patienten viele Jahre kein Konzentrat bekommen haben. Bei diesen Patienten steigt der Antikörper jedoch drei bis fünf Tage nach erneuter Gabe von Faktor VIII sehr rasch und sehr hoch an, und sie können ab diesem Zeitpunkt nicht mehr mit den üblichen Faktorenkonzentraten behandelt werden.

Prinzipiell ist zu sagen, dass bei den meisten Patienten, bei denen ein Inhibitor auftritt, dies innerhalb der ersten 10 bis 20 Behandlungstage geschieht. Bei den heutigen Behandlungsmethoden ist dies praktisch immer im frühen Kindesalter nach Auftreten der ersten Blutungen, die mit Faktor VIII oder Faktor IX behandelt werden.

Für Patienten mit hochtitrigen (mehr als 5 Bethesda-Einheiten) Inhibitoren stehen andere Präparate zur Verfügung, die bei Blutungen und Operationen eingesetzt werden können. Keines dieser Präparate ist jedoch so ausgezeichnet wirksam wie die in der Hämophilie-Therapie bei Nicht-Inhibitor-Patienten übliche Substitution mit Faktor VIII oder Faktor IX Konzentraten. Die Präparate stellen jedoch einen ganz wesentlichen Fortschritt dar, da sie eine bewiesene Wirksamkeit aufweisen. In früherer Zeit war eine Behandlung dieser Patienten überhaupt nicht möglich und daher war die Gefahr von Blutungen sehr groß. Durch die fehlende Möglichkeit, Gelenkblutungen adäquat zu behandeln, wiesen diese Patienten im Laufe ihres Lebens sehr starke Behinderungen auf. Noch immer ist es so, dass Patienten, die jetzt erwachsen sind und seit Jahren einen Inhibitor haben, meistens körperlich stärker behindert sind als Patienten, die in den letzten Jahrzehnten gut mit Faktorenkonzentraten behandelt werden konnten.

Für die Behandlung von Inhibitor-Patienten stehen in Österreich zwei Produkte zur Verfügung. Es sind dies die Präparate Feiba® und Novoseven®.

Bei Feiba® handelt es sich um ein Faktorenkonzentrat mehrerer Gerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, X), die durch eine bestimmte Methode in aktivierten Zustand versetzt werden und im Körper eine von Faktor VIII unabhängige Blutgerinnung verursachen. Wie oben bereits erwähnt, ist die Wirkung nicht so gut wie bei Faktorenkonzentraten bei Patienten ohne Inhibitor, eine blutstillende Wirkung ist jedoch in Studien gesichert.

Der Nachteil dieses Präparates ist, dass bei Verabreichung hoher Dosen eine ungezielte Gerinnungsaktivierung im Körper stattfindet, die eventuell auch zum Schaden des Patienten sein kann.

Das zweite Präparat, das bei Patienten mit Inhibitoren eingesetzt werden kann und Faktor VIII- und Faktor IX unabhängig zur Blutgerinnung führt, ist der gentechnisch hergestellte Faktor VIIa (Novoseven®). Auch für dieses Präparat ist die Wirksamkeit in Studien erprobt,

es können notwendige Operationen durchgeführt werden. Dieses Konzentrat muss entweder in sehr kurzen Zeitintervallen (2–3 Stunden) oder als Dauerinfusion verabreicht werden. Die allgemeine Gerinnungsaktivierung ist bei diesem Präparat nicht so deutlich wie bei Feiba®, jedoch gibt es auch hier bei Patienten mit ausgedehnten Verletzungen oder anderer erhöhter Gerinnungsbereitschaft des Blutes, Berichte über eine diffuse Gerinnungsaktivierung, die dem Patienten schaden kann.

Beide Präparate, Feiba® und Novoseven®, werden auch in der Heimtherapie bei Gelenkblutungen eingesetzt, da sie gut verträglich sind und bei üblichen Dosen keine wesentlichen Gefahren in sich bergen.

Bei Inhibitor-Patienten soll es das Ziel sein, den Hemmstoff auf Dauer möglichst zu beseitigen oder die Antikörper-Antwort von einem so genannten „high responder“ zu einem „low responder“ umzuwandeln. Hier gibt es im Wesentlichen drei verschiedene Behandlungsmethoden, die in der folgenden Tabelle aufgelistet sind.

IMMUNTOLERANZTHERAPIE ZUR ELIMINATION EINES INHIBITORS	
PROTOKOLL	
Bonn (1986)	150 E F VIII / kg KG 2-mal täglich (+ Feiba 50 E / kg KG 2-mal)
Malmö (1988)	Immunadsorption + Immunsuppression + F VIII / F IX
Van-Creveld (1995)	30–50 E F VIII / kg KG 3-mal / Woche

Die größten Erfolge wurden mit der Behandlungsmethode nach Brackmann (Bonn) erzielt. Diese Behandlungsmethode, bei der hohe Dosen von Faktor VIII über lange Zeit (Monate bis Jahre) 1- bis 2-mal pro Tag gegeben werden, stellt hohe Anforderungen an die Patienten bzw. an deren Eltern und behandelnde Ärzte. Es wurde jedoch gezeigt, dass es günstig ist, bei Kindern möglichst früh mit einer solchen Inhibitor-Unterdrückungs-Behandlung zu beginnen, sobald bekannt geworden ist, dass ein Inhibitor aufgetreten ist.

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei einem Kind der Hemmstoff auf Dauer eliminiert werden kann, ist groß und es sollte unbedingt diese Behandlungsmethode versucht werden, da sie einen wesentlichen Einfluss auf die spätere Therapie und auf die Lebensqualität darstellt. Nachdem es bei Kindern sehr oft nicht möglich ist, täglich 1- bis 2-mal Konzentrat in die Vene zu injizieren, kann es notwendig sein, dass Systeme unter die Haut chirurgisch eingebaut werden, die das Anstechen und damit den Venenzugang erleichtern (Porth-a-cath-System oder Anlegen eines Shunts).



## Nebenwirkungen der Substitutionstherapie

Akute Nebenwirkungen, d. h. allergische Reaktionen mit Hautausschlag oder Unverträglichkeiten wie Fieberanstieg, Schüttelfrost, Übelkeit oder Unwohlsein sind bei den heute zugelassenen Konzentraten extrem selten und treten fast nicht mehr auf. Die wichtigste Nebenwirkung der Therapie ist das Auftreten des Inhibitors, auf die oben eingegangen wurde. Eine prinzipielle Nebenwirkung, nämlich die Infektiosität, wurde ebenfalls bereits besprochen.

Sowohl Plasmakonzentrate und noch mehr gentechnisch hergestellte Konzentrate sind hinsichtlich Übertragung von Bakterien, Viren oder anderen infektiösen Agentien (Prionen) als sehr sicher anzusehen. Eine Garantie kann jedoch keinem Patienten gegeben werden.

## Impfungen

Impfungen können bei hämophilen Patienten, so wie anderen Personen auch, in den Oberarm, am besten subkutan, gegeben werden. Hämophile sollen die üblichen Impfprogramme einhalten.

Bezüglich der Impfungen bei HIV-positiven Patienten wird geraten, mit in der HIV-Therapie geschulten Ärzten Rücksprache zu halten. Es wird empfohlen, Kinder und Erwachsene mit Hämophilie auf jeden Fall gegen Hepatitis A und B zu impfen.

Dies einmal, da, wie oben erwähnt, Konzentrate aus Plasma nicht garantiert virusfrei sind, aber auch, da die Wahrscheinlichkeit, dass ein hämophiler Patient im Laufe seines Lebens eine Blutkonserve bekommen muss, doch etwas höher als bei anderen Personen ist. Auch bei Blutkonserven gibt es keine 100 %ige Garantie, aber ein sehr niedriges Risiko für die Übertragung von Infektionen.

Gegen Hepatitis C und HIV sind derzeit keine Impfungen verfügbar.

Zusammenfassend möchten wir den positiven Aspekt der heute möglichen Hämophilie-Therapie hervorheben. Bei Zusammenarbeit zwischen Patient, Eltern und Behandlungszentrum ist eine optimale Therapie und ein weitgehend normales Leben für das hämophile Kind und den Hämophilen im Erwachsenenalter gewährleistet.

Es bestehen auch kaum mehr Einschränkungen für die Berufswahl und die Freizeitgestaltung. Die Behandlung kann weitgehend autonom durch den Patienten durchgeführt werden, Reisen in andere Länder sind möglich.

Selbst bei Patienten mit Hemmkörpern hat sich die Situation verbessert, obwohl hier noch einmal betont werden muss, dass erwachsene Patienten mit Hemmkörpern noch immer wesentliche Nachteile im Vergleich zu Patienten ohne Hemmkörper haben.

Ziel der Hämophilie-Therapie sollte es sein, Blutungen in Gelenken und Muskulatur praktisch völlig zu verhindern, ebenso wie lebensbedrohliche Spontanblutungen. Die eingesetzten

Medikamente sollen nebenwirkungsarm und sicher sein. Beide Ziele können durch die herkömmliche Substitutionstherapie weitgehend erreicht werden, jedoch sind sie geknüpft an regelmäßige Gaben von Konzentraten. Das weitere Ziel, das möglicherweise in den nächsten Jahrzehnten durch Gentherapie oder veränderte Konzentrate (mit verlängerter Halbwertszeit) erreicht werden kann, ist die andauernde Anhebung des Faktorenspiegels auf Prozentwerte, die Blutungen ausschließen. Diese Therapiemöglichkeiten dürfen jedoch nicht durch andere potenziell gefahrvolle Nebenwirkungen erkaufte werden, da die herkömmliche Substitutionstherapie bereits zu einem sehr wesentlichen Fortschritt in der Hämophilie-Therapie geführt hat.

## GENTHERAPIE DER HÄMOPHILIE

Jörg Schüttertrumpf, Herbert Watzke

### Was versteht man unter Gentherapie?

Die für die Hämophilie typische Blutungsneigung entsteht dadurch, dass ein Eiweißmolekül (Protein) völlig fehlt – oder schwer defekt ist – das für die Gerinnung des Blutes unabdingbar ist. Im Fall der Hämophilie A ist dieses Protein der Gerinnungsfaktor VIII, im Fall der Hämophilie B der Gerinnungsfaktor IX. Das jeweilige Protein (Faktor VIII oder Faktor IX) fehlt (oder ist schwer defekt), weil der Bauplan, nach dem dieses Protein in den Leberzellen zusammengesetzt wird, völlig fehlt (oder schwere Defekte aufweist). Dieser Bauplan wird als Gen bezeichnet: Der Bauplan für den Gerinnungsfaktor VIII ist das Faktor VIII Gen, der für den Gerinnungsfaktor IX das Faktor IX Gen. Diese Gene werden von den Zellen der Leber dazu benützt, den jeweiligen Gerinnungsfaktor, der dann an das Blut abgegeben wird, zu bilden.

Wenn ein Gen völlig fehlt, können die Leberzellen das dazu gehörige Protein nicht bilden, woraus im Fall der Hämophilien eine Blutungsneigung entsteht. Ist das Gen zwar vorhanden, aber schwer defekt (meistens schleichen sich dabei „Konstruktionsfehler“ in den „Bauplan“ ein) so schwimmt meist ein völlig funktionsloses Protein im Blut, wodurch im Fall der Hämophilien wieder eine Blutungsneigung resultiert.

Ziel der Gentherapie ist es nun, den fehlenden oder defekten Bauplan (Gen) durch einen richtigen zu ersetzen. Idealerweise würde man dabei ein defektes Gen entweder korrigieren oder durch ein richtiges ersetzen bzw. an die Stelle eines fehlenden Gens ein neues setzen.

Die notwendige Technologie für solche Genkorrekturen ist allerdings noch in ihren Anfängen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Genkorrektur im Prinzip möglich ist. Jedoch bestehen so viele offene technische Fragestellungen, dass eine Weiterentwicklung bis

zur Anwendung am Menschen derzeit nicht absehbar ist. Die allermeisten Gentherapien bringen deshalb einfach ein neues, funktionierendes Gen in die Zelle ein, unabhängig davon, ob und wie das ursprüngliche, aber defekte Gen vorhanden ist. Gelingt es so ein Gen stabil in eine Zelle einzuschleusen, so benutzt es die Zelle zur Produktion des Proteins.

Im Wesentlichen ist dieser Vorgang vergleichbar mit dem einer Organtransplantation (z. B. Lebertransplantation). Bei dieser werden allerdings viele tausende Baupläne, die in den Leberzellen enthalten sind (unter anderem auch Faktor VIII und Faktor IX) transplantiert, im Fall der Gentherapie nur ein einziger.

### Warum eine Gentherapie der Hämophilie?

Auf dem Gebiet der Hämophilie-Behandlung wurden in den letzten Jahrzehnten riesige Fortschritte gemacht. Sie haben dazu geführt, dass die Hämophilie, die ehemals mit einer hohen Sterblichkeit belastet war, nun eine chronische Erkrankung geworden ist, mit einer Lebenserwartung, die sich jener der nicht hämophilen Bevölkerung angeglichen hat. Die derzeitige Therapie ist allerdings äußerst aufwendig und führt zu keinem völligen Verschwinden der Symptome.

So kommt es bei der weit verbreiteten Bedarfsbehandlung dazu, dass Blutungen weiterhin auftreten. Sie werden zwar behandelt und führen deshalb nur selten – aber doch immer wieder – zu lebensbedrohlichen Komplikationen, bewirken aber dennoch chronische Schädigungen, so z. B. der Gelenke und Muskeln, die letztendlich zu einer schweren Beeinträchtigung des Wohlbefindens führen. Im Fall der prophylaktischen Therapie mit Gerinnungsfaktoren ergibt sich die Notwendigkeit eines ständigen intravenösen Zuganges, sowie mehrmals wöchentlicher Faktorgaben, was hinsichtlich des venösen Zuganges größere technische Probleme schafft und durch die hohe Frequenz der Substitutionen die Lebensqualität weiter beeinträchtigt.

Die Gentherapie, deren Ziel die nachhaltige Korrektur des Bauplans ist, würde alle diese Unzulänglichkeiten nicht aufweisen.

Darüber hinaus würde sie andere Probleme der Faktorenkonzentrate, wie Virussicherheit oder Verfügbarkeit, ebenfalls nicht mit sich bringen. Sie würde tatsächlich zu einer völligen Heilung der Erkrankung führen.

### Wie sieht die praktische Durchführung der Gentherapie bei Hämophilie aus?

Die derzeit in Erprobung befindlichen Gentherapie-Verfahren unterscheiden sich voneinander in mehrerlei Hinsicht.

So werden verschiedene Verfahren benutzt, um das Gen in die Zelle einzuschleusen. Bewährt hat sich dabei die Technik, das Gen, das eingeschleust werden soll, einem Virus anzuhängen.

Viren, haben die Eigenschaft, in die Zellen einzudringen und ihre Gene dort abzulegen. Hängt man einem Virus das Gen für Faktor VIII oder Faktor IX an, so nimmt es das Virus in die Zelle mit und legt es dort ab. Diese Zelle beginnt dann, das dem eingeschleusten Bauplan entsprechende Protein zu bilden.

Damit durch die Virusinfektion den Zellen und somit dem damit behandelten Menschen kein Schaden entsteht, müssen die Viren entweder entsprechend verändert werden oder überhaupt Viren genommen werden, die für den Menschen unschädlich sind. Beide Möglichkeiten werden derzeit in klinischen Prüfungen untersucht. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, jene Zellen, denen man das Gen einsetzen will, zuerst aus dem Körper herauszunehmen, ihnen außerhalb des Körpers das Gen einzusetzen und sie dann wieder in den Körper zurückzugeben.

Dabei hat sich gezeigt, dass nicht nur Leberzellen, die ja natürlicherweise Faktor VIII oder Faktor IX bilden, sondern auch einige andere Zellen diese Aufgabe übernehmen, wenn man das entsprechende Gen in sie einbringt. So wurden z. B. Bindegewebszellen der Haut entnommen, mit dem Faktor VIII Gen versetzt, außerhalb des Körpers vermehrt und dann wieder in den Körper eingesetzt, um Faktor VIII zu produzieren. Auch Muskelzellen sind prinzipiell in der Lage z. B. Faktor IX zu produzieren. In einem sehr frühen Gentherapie-Protokoll wurde das Faktor IX Gen, das an einen für den Menschen in keiner Weise schädlichen Virus gekoppelt ist, direkt in den Muskel gespritzt. Die Muskelzellen übernehmen daraufhin die Faktor IX Produktion. Auch wenn mit diesem Ansatz bisher keine Faktor IX Spiegel im Blut erreicht werden konnten, die ausreichend für einen therapeutischen Effekt wären, konnte nach über zehn Jahren noch Faktor IX Produktion in dem behandelten Muskel durch eine gezielte Gewebeentnahme nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis zeigt somit eindeutig, dass auch eine langfristige Heilung prinzipiell möglich ist. Ähnliche Ergebnisse liegen auch von zahlreichen Tierversuchen vor. Die vielversprechendsten Ergebnisse in Tieren wie im Menschen liegen derzeit von Ansätzen vor, bei denen das Faktor IX Gen in Leberzellen eingebracht wird. Dabei hat sich gezeigt, dass Hunde, deren Hämophilie völlig identisch ist mit der, die beim Menschen auftritt, mit einer einzigen Injektion auf Jahre hinaus von der Hämophilie geheilt sind. Bislang wurden mehrere Patienten mit Hämophilie B mit exakt dieser Gentherapie behandelt. Dabei hat sich gezeigt, dass die Therapie sehr gut verträglich ist. Um die tatsächliche Wirksamkeit beurteilen zu können, müssen allerdings noch mehr Patienten behandelt werden.

### Welche mögliche Risiken sind mit einer Gentherapie verbunden?

Wie jedes neue Faktoren-Konzentrat, das auf den Markt kommt und möglicherweise Risiken birgt, unterliegt auch jede Gentherapie strengen Sicherheitsprüfungen. Dies umso mehr, als die Hämophilie durch die bisher verfügbare Therapie bereits sehr gut behandelbar geworden ist. Es muss deshalb hier eine besonders strenge Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Ähnlich wie bei allen neuen Entwicklungen auf dem Präparatesektor, bringt auch die Gentherapie prinzipiell die Gefahr der Ausbildung eines Inhibitors. Der Faktor VIII oder Faktor IX, der im Rahmen einer Gentherapie vom Menschen gebildet wird, ist zwar völlig identisch mit dem natürlichen Faktor – er ist ja der natürliche Faktor – und ist diesbezüglich mindestens so sicher wie der aus Plasma gereinigte Faktor VIII oder Faktor IX, der im Prozess der Reinigung unter Umständen verändert werden kann. Dieser potenzielle Vorteil der Gentherapie wird aber aller Voraussicht nach leider nicht zu einem völligen Verschwinden der Inhibitorneigung führen. Allerdings könnte sich die dauernde Bildung von Faktor, wie sie bei der Gentherapie der Fall ist, dahingehend auswirken, dass auf lange Sicht gesehen, Inhibitoren unterdrückt werden.

Durch das ungezielte Einschleusen des neuen Gens im Rahmen der Gentherapie ist prinzipiell die Möglichkeit gegeben, dass sich das eingebaute Gen mitten in ein bestehendes Gen „hineinsetzt“ und dieses zerstört. Daraus kann theoretisch ein Funktionsausfall des Gens und daraus eine Erkrankung resultieren. Wird dabei eines der Gene zerstört, die die Entstehung von Tumoren verhindern (sog. „Tumor-Unterdrücker Gen“), so kann auch die Entstehung von Tumoren begünstigt werden. Dies ist leider auch bei einer Gentherapie, die zur Behandlung eines schweren angeborenen Defektes der Lymphozyten (schwere kombinierte Immundefizienz) durchgeführt wurden, passiert: Die Patienten waren von ihrer Erkrankung geheilt, die gentherapeutisch behandelten Lymphozyten haben aber bei Patienten die Bildung eines Lymphozyten-Tumors (Lymphom) bewirkt. Inwieweit die Gefahr der Tumorentstehung auch bei einer Gentherapie der Hämophilie besteht, kann derzeit nicht sicher abgeschätzt werden, da diese von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Insgesamt kann man annehmen, dass das Risiko verbunden mit den Viren, die derzeit in der klinischen Testung für die Hämophilie B Behandlung sind, nicht hoch ist. Das liegt daran, dass das eingebrachte Faktor IX Gen nur zu einem sehr geringen Anteil in das Genom der aufnehmenden Zelle eingeschleust wird. Der größte Teil der eingeschleusten Gene liegt im Zellkern als eigenständiges Konstrukt vor. Auch wenn dieses natürlich bezüglich der Sicherheit wünschenswert ist, besteht jedoch der Nachteil, dass die eingebrachten Gene bei Zellteilung verloren gehen können. Ob dieser Gentherapie-Ansatz somit auch zu einer langfristigen Heilung bei Kindern führen kann, bei denen durch das Wachstum Zellteilungen erfolgen, ist grundsätzlich noch fraglich.

Bei der gentherapeutischen Verwendung von jenen Viren, die prinzipiell für den Menschen schädlich sein können, sind Nebenwirkungen im Sinn von Viruserkrankungen theoretisch möglich und in einer Studie auch schon aufgetreten. Eine weitere Verbesserung und „Entschärfung“ dieser Viren ist sicher notwendig, bevor eine weitere Anwendung erfolgen kann. Die Sicherheitsvorkehrungen und -vorschriften, denen jede Gentherapie gesetzlich unterworfen ist, gehen so weit, dass der korrigierende Eingriff nicht dazu führen darf, dass auch die Samenzellen, die ja auch das defekte Gen tragen und es an die Nachkommen weitergeben, korrigiert werden.

Dies hat zwar den Nachteil, dass die Hämophilie auch nach einer erfolgreichen Gentherapie weitervererbt wird, hat aber den Vorteil, dass im Falle einer unerwarteten, aber möglicherweise spät auftretenden Nebenwirkung, diese nicht an die nächsten Generationen weitergegeben wird.

### Wie ist der derzeitige Stand der Gentherapie bei Hämophilie?

In den letzten Jahren sind enorme Fortschritte in der Gentherapie der Hämophilie gemacht worden. Nach zum Teil langwierigen Voruntersuchungen konnte die Hämophilie A und B in mehreren Tiermodellen mittels Gentherapie bereits geheilt werden.

Erste Studien an Patienten mit Hämophilie B sind ebenfalls bereits durchgeführt worden. Grundsätzlich konnte von mehreren unabhängigen Wissenschaftlern die Sicherheit der Therapie in ca. 50 Patienten nachgewiesen werden. Nachdem bereits vor mehreren Jahren therapeutische Spiegel auch im Patienten gezeigt werden konnten, erlebte das Gentherapie-Feld einen herben Rückschlag, da der therapeutische Effekt im Menschen nur ca. vier Wochen anhielt. Diese Beobachtung widersprach allen zuvor durchgeführten Experimenten in Tieren und konnte letztendlich darauf zurückgeführt werden, dass das menschliche Immunsystem im Laufe des Lebens mit ähnlichen Viren, wie den in der Gentherapie eingesetzten, in Kontakt kommt. Eine spezifische zelluläre Immunantwort führte nach etwas zeitlicher Verzögerung zur Abtötung derjenigen Leberzellen, die noch Restproteine der Virushülle dem Immunsystem präsentierten.

In den letzten Jahren wurde daher daran gearbeitet, eine Lösung für dieses Problem zu finden. Tatsächlich konnte eine erste klinische Studie jetzt auch eine andauernde Faktor IX Expression zwischen einem und sechs Prozent in insgesamt neun Patienten zeigen. Dieser außergewöhnliche Erfolg hat drei prinzipielle Gründe. Zum einen wurden leicht veränderte Viren eingesetzt, gegen die ein geringerer Grad an Immunität vorbestand, zweitens waren die Gentherapievehikel wesentlich effizienter, wodurch die Gesamtmenge an viralen Proteinen reduziert werden konnte, und drittens wurde eine aufkommende Immunantwort gegen die Virushüllproteine sofort im Keim durch eine Immunsuppression mittels Kortikosteroidgabe unterdrückt. Mit diesem Zuwachs an Erkenntnis und Technologie ist somit abzusehen, dass durch gezielte Weiterentwicklung dieses Gentherapieansatzes in absehbarer Zeit eine robust klinisch einsetzbare Gentherapie für die Behandlung zunächst der Hämophilie B und in zukünftigen Schritten dann auch für die Hämophilie A entstehen kann.

## HÄMOPHILE ARTHROPATHIE

Joannis Panotopoulos, Klemens Trieb und Axel Wanivenhaus

### Definition und Pathophysiologie

Der zugrundeliegende Pathomechanismus der hämophilen Arthropathie, insbesondere die frühen Veränderungen im Gelenk, sind nicht zur Gänze geklärt. Man nimmt an, dass das wiederholte Auftreten eines Hämarthros zu spezifischen Veränderungen an Synovialis und Knorpel führt.

### Synovitis

Die Synovialis bedeckt die Innenfläche aller intraartikulären Strukturen mit Ausnahme des Gelenkknorpels. Morphologisch besteht die Synovialis aus zwei Teilen.

Ein Teil kleidet die sogenannte synoviale Begrenzung, auch Intima genannt, aus. Der andere Teil dient als bindegewebige Stüttschicht, dem subsynovialen Gewebe.

Die Hauptaufgaben der Synovialis und synovialer Zellen sind breit gefächert. Das Volumen der synovialen Flüssigkeit und deren makromolekulare Zusammensetzung werden von den Zellen der Synovialis reguliert. Dabei können sowohl Synoviozyten A als auch B, eine Vielzahl von Molekülen synthetisieren. Dazu gehört zum Beispiel die Hyaluronsäure, die als eine jener Komponenten zählt, die für die Viskosität der synovialen Flüssigkeit bedeutsam sind. Des Weiteren entfernen die Zellen der Synovialis überflüssige Gelenkflüssigkeit, Detritus sowie Blut aus dem Gelenkspalt.

Ein Ausgangspunkt für die Entzündung ist die Akkumulation von Eisen (Hämosiderin) in synovialen Makrophagen. Typische Hämosiderinablagerungen finden sich in der synovialen Intima ebenso wie im darunterliegenden Binde- und Stützgewebe. Hämosiderinablagerungen induzieren eine synoviozytäre Hypertrophie, welche nicht nur zur vermehrten Bildung von Mikrovilli, sondern auch zur Neovaskularisierung besonders in der subsynovialen Schicht führt.

Bei jüngeren Patienten proliferiert die Synovialis villös und ist hyperäm, bei älteren Patienten ist sie flach, avillös und fibrotisch.

Die Anhäufung von Eisen als Abbauprodukt des Blutes könnte daher ein direkter Proliferationsstimulus für Synoviozyten als auch ein Lockstoff für immunkompetente Zellen sein. Man nimmt an, dass die darauffolgende Produktion von Enzymen und Zytokinen die Gelenkdestruktion einleitet.

Der Gelenkknorpel besteht aus einer Anzahl von Chondrozyten, welche in die extrazelluläre Matrix eingebettet sind. Diese besteht aus Kollagen und Proteoglykanen. Die Matrix befindet sich in kontinuierlichem Umbau, der zwischen Synthese und Abbau wechselt. Verschiedene Mediatoren, wie zum Beispiel Wachstumsfaktoren, Enzyme, Zytokine, Sauerstoffmetaboliten ebenso wie deren natürliche Gegenspieler, sind an diesem Gleichgewicht beteiligt. Demnach sind sie ebenso an der Schädigung des Knorpels im Falle einer Störung der Homöostase zwischen Synthese und Abbau beteiligt.

Klinisch unterscheidet man die akute von der chronischen Synovitis. Die chronische Synovitis unterteilt man in eine villös-hyperplastische, granulomatöse oder in eine hoch aktive, hämorrhagisch-entzündliche Form. Bei rezidivierenden Blutungen kommt es zur Hypertrophie der Synovia, woraus sich eine chronische Synovitis entwickelt und in Folge dessen es zur Gelenkzerstörung und hämophiler Arthropathie kommt. Charakteristisch für die hypertrophe Synovia ist die villöse Formation, die durch vermehrte Vaskularisierung und das Vorhandensein von Entzündungszellen gekennzeichnet ist.

Bei Synoviablutungen lösen sich die Synoviozyten auf und setzen lysosomale Enzyme frei, die den Gelenkknorpel zerstören und die Synovitis fördern. Weiters haben Blutabbauprodukte eine negative Auswirkung auf die Chondrozyten des Gelenkknorpels. Aussagekraft für die Schwere der hämophilen Arthropathie geben die synovialen Eisenablagerungen, die durch Magnetresonanztomographie nachweisbar sind.

Der pathogenetische Mechanismus ist also multifaktoriell. Er hat sowohl direkte als auch indirekte Wirkung auf den Gelenkknorpel. Intraartikuläres Blut schädigt den Knorpel direkt, vermutlich durch reaktive Sauerstoffmetaboliten, welche durch die Katalyse von Eisen entstehen. Beide Vorgänge treten zunächst hintereinander, dann gleichzeitig auf und beeinflussen sich gegenseitig. Das Ergebnis dieser pathologischen Veränderungen spiegelt sich schlussendlich in einem fibrotischen und zerstörten Gelenk wider.

## Klinische und radiologische Klassifikation der hämophilen Arthropathie

Stadieneinteilung nach Arnold und Hilgartner

Diese Einteilung fasst die klinischen Veränderungen in einem stadienhaften, daher progressivem Verlauf, zusammen.

STADIUM	BEFUND
0	normales Gelenk
I	Im Röntgenbild keine sichtbaren Abnormalitäten; sekundäre Weichteilschwellung als Folge des Hämarthros oder einer Weichteilblutung
II	zum Teil gelenknahe Osteoporose, Vergrößerung der Epiphysen, speziell am Knie- und am Ellbogengelenk, als Hyperämiefolge. Die Integrität des Gelenkes ist erhalten, keine Gelenkspaltverschmälerung, keine Knochenzysten
III	Geringfügige Gelenkspaltverschmälerung, subchondrale Zysten, zum Teil mit dem Gelenk kommunizierend; quadratische Form der Patella, Hämosiderinablagerungen in der Synovialis; Verbreiterung der intercondylären Notch am Kniegelenk sowie der trochlären Notch an der Ulna. Als wichtigstes radiologisches Zeichen ist der Gelenkspalt erhalten. In diesem Stadium ist die hämophile Arthropathie durch eine adäquate Behandlung noch reversibel.
IV	Verschmälerung des Gelenkspalts, Knorpelzerstörung. Stärkere Ausprägung der Veränderungen des Stadiums III
V	Fibröse Gelenkkontraktur, Gelenkspaltverschmälerung, starke Vergrößerung der Epiphysen, substantielle Veränderungen der Gelenkstruktur, starke Bewegungseinschränkung, Blutungsereignisse seltener. Aufgrund von regressiven Synovialisveränderungen ist bei einer Arthrotomie kaum noch Synovialis erkennbar. Der Gelenkknorpel ist nicht mehr existent, der Knochen ist ebrunisiert und mit braunem, grünem oder schwarzem Pigment verfärbt.

Tab. 1: Stadieneinteilung nach Arnold und Hilgartner

### Radiologischer Gelenkscore (Petterson-Score)

Der Schweregrad der hämophilen Arthropathie wird mit dem Petterson-Score bestimmt (siehe Tabelle 2), der von dem „Orthopedic Advisory Committee of the Federation of Hemophilia“ empfohlen wird.

Das Petterson-Score-Klassifizierungssystem beruht auf dem Schema von Standardröntgen in 2 Ebenen und analysiert lediglich Veränderungen, welche die Progression der Gelenkdeformität und Gelenkdestruktion wiedergeben. Der Petterson-Score ist additiv.

MERKMAL	AUSPRÄGUNG	SCORE – PUNKTE
OSTEOPOROSE	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
EPIPHYSENVERGRÖSSERUNG	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
IRREGULÄRE SUBCHONDRALE KNOCHENFLÄCHE	nicht vorhanden	0
	teilweise betroffen	1
	komplett betroffen	2
GELENKSPALTVERSCHMÄLERUNG	nicht vorhanden	0
	Gelenkspalt > 1 mm	1
	Gelenkspalt ≤ 1 mm	2
SUBCHONDRALE ZYSTEN	nicht vorhanden	0
	1 Zyste	1
	> 1 Zyste	2
EROSIONEN AN DEN GELENKRÄNDERN	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
INKONGRUENZ DER ARTIKULIERENDEN KNOCHEN	nicht vorhanden	0
	gering ausgeprägt	1
	ausgeprägt	2
GELENKDEFORMITÄT	nicht vorhanden	0
	gering ausgeprägt	1
	ausgeprägt	2

Gelenkscore: \_\_\_\_\_ möglicher Gelenkscore 0-13

Tab. 2: Radiologischer Gelenkscore (Petterson –Score)

### Muskeleinblutungen

20 % der Einblutungen bei an Hämophilie erkrankten Patienten in das muskulo-skeletale System sind muskuläre Einblutungen.

Muskelblutungen sind typisch für Patienten mit klassischer Hämophilie, treten aber seltener als Gelenkblutungen auf und werden öfter durch äußere Einwirkungen (Stoß, Druck bzw. Trauma) ausgelöst.

Pathologische Veränderungen der Weichteile nach direktem Trauma zeigen sich durch Schwellung, Schmerz, lokale Überwärmung und einem dafür charakteristischen Hämatom. Bei massiven Einblutungen kann es zu einem Kompartmentsyndrom kommen,

welches operativ adressiert werden muss. Prädiktionsstelle für eine Muskelblutung ist der M. iliopsoas. Muskelblutungen haben einen langwierigen Verlauf, die Beschwerden klingen erst nach mehreren Tagen ab und bedürfen einer konsequenten Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten. Muskelblutungen erfordern eine höhere Substitution als Gelenkblutungen. Wird die Muskelblutung nicht ausreichend behandelt, kann es zu schweren Funktionseinschränkungen mit schwerer Behinderung des Patienten kommen, wie zum Beispiel Nervenkompressionen.

#### Pseudotumoren

Der hämophile Pseudotumor ist ein altes, abgekapseltes Hämatom, welches durch eine dicke fibröse Kapsel umschlossen wird. Kalzifikationen und Ossifikationen werden häufig gefunden. Nicht selten kommt es zur Zerstörung von Muskel- und Weichteilgewebe in der Umgebung. Pseudotumoren sind häufig im proximalen Skelett (z.B.: Becken) lokalisiert und entwickeln sich über viele Jahre. Sie treten vor allem bei Erwachsenen auf, sind aber durch eine rein konservative Therapie schlecht behandelbar und müssen chirurgisch behandelt werden.

Distale Pseudotumoren befinden sich distal des Hand- und Sprunggelenkes und entstehen sekundär nach intraossären Blutungen, treten hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen auf und haben eine schnelle Progression. Distale Pseudotumoren sollten primär durch eine Immobilisation der Extremität und Substitution behandelt werden. Die chirurgische Entfernung bei Kindern sollte bei Versagen der konservativen Maßnahmen und weiterer Progression auch in Erwägung gezogen werden.

## Das orthopädische Management

### Konservatives Management

Die optimale Behandlung einer akuten Gelenkeinblutung besteht aus sofortiger Faktorensubstitution, antiphlogistischer Behandlung, Analgesie, Schonung und frühzeitiger Physiotherapie.

Wichtig ist eine sofortige Faktorensubstitution bereits bei einer sogenannten „Aura“, welche von vielen Patienten wahrgenommen wird. Dieses anfängliche Druckgefühl im Gelenk, noch ohne tastbaren Gelenkerguss, wird durch die noch auf die Synovialis begrenzte Blutung hervorgerufen. In diesem Stadium liegt noch keine Einblutung ins freie Gelenk vor.

Die erste Faktorengabe sollte bereits zu Hause erfolgen und die zweite Faktorensubstitution nach 12 Stunden. Insgesamt erfolgt die Substitution über zwei bis drei Tage.

Ausgeprägte Gelenkeinblutungen sind sehr schmerzhaft und können zu einer Bewegungseinschränkung führen. Durch Palpation kann der gefüllte Gelenkerguss untersucht werden. Sonographisch lässt sich der Gelenkerguss bestätigen. Ein Gelenkerguss über 20–30ml sollte unter aseptischen Bedingungen abpunktiert werden. Das Ziel dabei ist die Reduktion des freien Blutes im Gelenk zu erreichen, um eine schnellere Resorption der Restblutmenge zu beschleunigen. Der Hämarthros kann bis zu zwei Tage nach Blutungsereignis abpunktiert werden.

Als Initialdosis bei Gelenken mit großer synovialer Fläche empfiehlt sich 50–60 IE/kg/KG, bei Gelenken mit kleiner synovialer Fläche eine Initialdosis von 20–40 IE/kg/KG. Die allgemeine Regel zur Berechnung der erforderlichen Einheiten beruht auf der Multiplikation der Körpergewichts in Kilogramm mit dem gewünschten Spiegel Ziel-Faktor VIII/IX. Wenn sich eine massive Gelenkeinblutung ereignet hat, wird eine regelmäßige Prophylaxe mit 30–50 IE/kg/KG über 7–9 Monate empfohlen, um wiederkehrende Mikroeinblutungen zu vermeiden.

Das betroffene Gelenk sollte vom Patienten in einem elastischen Kompressionsverband geschont werden. Die früher häufig durchgeführte komplette Ruhigstellung ist aufgrund der erhöhten Risiken einer Gelenkversteifung nicht zu empfehlen. Nichtsteroidale Antiphlogistika helfen die entstehende akute Synovitis zu unterdrücken, sollten aber erst nach Substitution und Stillung der Blutung in die Therapie miteinbezogen werden. Zur Abschwellung empfiehlt sich die Gabe von Diclofenac, Ibuprofen oder eines COX-2-Hemmers. NSAR beeinträchtigen zwar die Plättchenfunktion, sind aber nicht im Allgemeinen kontraindiziert. Eine Kryotherapie wird kontrovers diskutiert: zum einen kann es zu Vasokonstriktion kommen, zum anderen können Gerinnungsfaktoren durch die Kälte deaktiviert werden.

Eine frühzeitige Mobilisation und aktive Krankengymnastik sollte nach 1–2 Tagen angestrebt werden, um eine Muskelatrophie zu vermeiden. Bei unzureichender Therapie muss man mit Gelenk- und Muskelschädigungen in Form von Kontrakturen, Deformitäten, Funktionsverlust als auch mit sekundären Gelenkveränderungen rechnen.

Eine physikalische Therapie kann die konservativen Therapiemaßnahmen und Krankengymnastik ergänzen und zur Behandlung von Schmerzen und Funktionseinschränkungen in jedem Stadium der Hämophilien-Arthropathie beitragen. Zu den Anwendungen der physikalischen Therapie gehören Massagen, Wassertherapie, ebenso Elektrotherapie und Ultraschall.

Die Krankengymnastik dient zur Verbesserung des Bewegungsumfanges der Gelenke, zur

Kräftigung der Muskulatur, zum Erlernen der Koordinationsfähigkeit und ebenso zur Stärkung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit. Die Krankengymnastik als bewegungstherapeutischer Ansatz stellt eine wichtige Therapieform in der Behandlung der Hämophilen-Arthropathie dar.

Die akute Synovitis wird klinisch diagnostiziert. Eine Synovektomie ist im akuten Stadium der Synovitis noch nicht indiziert. Nach einer kurzen Zeit der Entlastung und Teilbelastung mit Unterarmstützen sollte eine kontrollierte Behandlung durch einen Physiotherapeuten im Vordergrund stehen. Eigentaining ohne Kontrolle reicht nicht aus. Hierfür ist eine enge Zusammenarbeit mit dem behandelnden Orthopäden, einem Zentrum für Hämophilie und dem Physiotherapeuten von höchster Notwendigkeit.

Die chronische Synovitis ist durch das „Orthopedic Advisory Comitee“ als eine über 6 Monate lang anhaltende Synovitis definiert. Wenn sich das betroffene Gelenk nicht zwischen den Blutungsepisoden erholen kann, hypertrophiert die Synovialis und bleibt klinisch geschwollen und überwärmt. Auf längere Sicht gesehen kommt es zu Vernarbungen der Synovialis. Die Arthroseentstehung wird wiederum durch Schwellung und den dadurch entstehenden intraartikulären Druck, ebenso durch Gelenkerguss gefördert. Dadurch bilden sich zunehmend Beugekontrakturen aus. Physiotherapeutisch wird in diesem Fall eine 4–6-mal tägliche Eis Anwendung über 2–8 Wochen in Erwägung gezogen. Jedoch ist der Übergang in eine chronische Synovitis bei ausreichender Substitution von Gerinnungsfaktoren und regelmäßiger Physiotherapie selten, und somit ist die Indikation zu einem operativen Eingriff, erst nach mindestens 6 Monaten erfolgloser konservativer Therapie gestellt.

Darüber hinaus steht auch die Möglichkeit von direkter Injektion von Medikamenten ins Gelenk zur Verfügung. Neben der intraartikulären Kortisongabe ist die sogenannte Radiosynoviorthese eine weitere Möglichkeit, die Aktivität der Gelenkschleimhaut zu hemmen und den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Hierbei wird eine radioaktive Substanz mit geringer Reichweite von nur wenigen Millimetern und kurzer Halbwertszeit ins Gelenk injiziert und somit die oberste Zellschicht der Synovia verodet, der Knorpel wird aber nur gering geschädigt. Nach der Verabreichung kommt es vorübergehend zu einer Gelenkreizung und Zunahme der Symptomatik. Die Durchführung dieser Therapieform ist ambulant möglich, ideal wäre ein stationärer Aufenthalt von einem Tag.

## Operatives Management

Falls konservative Therapien ein Fortschreiten der Gelenkzerstörung nicht verhindern können, stehen mehrere Möglichkeiten der operativen Behandlung zu Verfügung. Eine Operation sollte interdisziplinär an einem Hämophiliezentrum durchgeführt werden.

Bei Persistenz der Synovitis ist die Synovektomie, die Möglichkeit einer operativen Entfernung der Synovia, indiziert. Hierbei wird das Gelenk eröffnet und die verdickte und gereizte Gelenkinnenhaut entfernt. Die Indikation sollte früh gestellt werden, da die sogenannten Spätsynovektomien im Langzeitergebnis schlechter sind. Die arthroskopische Synovektomie kann bei nur geringer Verdickung der Synovia durchgeführt werden. Die Indikation muss individuell je nach klinischem Verlauf und bildgebender Diagnostik gestellt werden.

Die Arthrodesse (Versteifung) ist die Methode der Wahl bei einer Arthrose des unteren Sprunggelenks. Darüber hinaus kann die Arthrodesse auch beim oberen Sprunggelenk durchgeführt werden, jedoch erfordert diese Methode eine ständige Versorgung mit einem orthopädischen Schuh, der das Abrollen ermöglicht. Neuerdings bietet sich bei hämophiler Arthropathie des oberen Sprunggelenks auch die operative Versorgung mit einer Totalendoprothese an. Dabei kann auf eine orthopädische Schuhversorgung verzichtet werden, da die Beweglichkeit des oberen Sprunggelenks erhalten bleibt.

Bei allen Totalendoprothesen hängt es vom Zustand der Knochendichte ab, ob eine zementierte oder zementfreie Totalendoprothese gewählt wird. Diese Entscheidung ist individuell zu treffen. In der Regel erfolgt die Versorgung zementiert, um das Folgeblutungsrisiko postoperativ zu minimieren. Zur optimalen Blutungsprävention wird auf alle Fälle ausreichend Fibrinkleber verwendet. Langzeitergebnisse sind noch ausstehend, jedoch liegt das Hauptrisiko bei allen Gelenkersätzen bei der Infektion sowie der aseptischen Lockerung.

Beim Kniegelenk und Hüftgelenk ist bei Arthrose die Totalendoprothese Methode der Wahl. In diesem Fall liegt im Endstadium der hämophilen Arthropathie eine schwere Arthrose mit Fehlstellung, Kontrakturen, Schmerzen, fehlendem Bewegungsumfang und somit eine eingeschränkte Lebensqualität vor. Daher ist durch den künstlichen Gelenkersatz eine Verbesserung zu erwarten.

Am Hüftgelenk treten im Vergleich zum Knie- und Sprunggelenk seltener Spontaneinblutungen auf, diese führen aber schneller zur Zerstörung des Gelenks. Bei der Hüfte wird eine zementfreie Versorgung empfohlen, die in den Beckenknochen nach entsprechender Fräsung zementfrei verankert wird. Der Schaft wird nach Aufraspeln ebenso zementfrei

verankert. Abweichend zu anderen Patientengruppen erfolgt die Nachbehandlung mit einer temporären Ruhigstellung, um Nachblutungen zu minimieren.

Einen Vorteil stellt die Möglichkeit des modularen Gleitwechsels da, wobei auf das Zementieren in dieser Region verzichtet wird, obwohl mit diesem Verfahren Blutungen aus dem Knochen nicht restlos verhindert werden können. Dies kann durch zusätzliche Knochenplastik und Kompaktieren von Knochenpongiosa an den freien Knochenwunden verringert werden.

Zusammenfassend muss bei Patienten mit Hämophilie oder von-Willebrand-Syndrom eine regelmäßige Kontrolle durch einen mit Hämophilie befassten Orthopäden in einem Zentrum empfohlen werden, da eine rechtzeitige Therapie je nach Krankheitsstadium erfolgen sollte, um einem Weitervoranschreiten vorzubeugen, was vor allem bei einer gesteigerten Lebenserwartung zur Erhaltung der Lebensqualität notwendig ist.

Weiterführende Literatur ist beim Autor erhältlich.

## **CHIRURGISCHE UND UNFALLCHIRURGISCHE INTERVENTIONEN BEI PATIENTEN MIT BLUTGERINNUNGSSTÖRUNGEN**

Stefan Marlovits

Chirurgische Eingriffe bei Störungen der Blutgerinnung stellen sowohl für den betroffenen Patienten, wie auch für den behandelnden Chirurgen, Ausnahmesituationen dar. Zur Gewährleistung einer optimalen Betreuung und Vermeidung von Blutungskomplikationen während und nach der Operation, ist eine intensive Zusammenarbeit des Patienten mit den betreuenden Ärzten erforderlich.

Die notwendigen Vorbereitungen für einen chirurgischen Eingriff hängen einerseits von der Schwere der Blutgerinnungsstörung und andererseits von der Art der Operation ab. Generell ist es dabei sinnvoll, zwischen planbaren Operationen und unfallchirurgischen Notfalleingriffen zu unterscheiden.

Bei leichter Hämophilie und Subhämophilie stellen kleine chirurgische Eingriffe in Lokalanästhesie, sowie kleine allgemeinchirurgische und unfallchirurgische Eingriffe keine wesent-

liche Bedrohung dar und können durch die intravenöse oder intranasale Applikation von Desamino-D-Arginin-Vasopressin (Minirin®) gut substituiert werden. Eine Faktorensubstitution ist bei diesen Arten der Blutgerinnungsstörung nur bei großen allgemeinchirurgischen Eingriffen und bei größeren Verletzungen erforderlich.

Anders ist die Situation bei mittelschwerer und schwerer Hämophilie, bei der auch im Rahmen kleinerer operativer Eingriffe auf eine ausreichende Substitution mit Gerinnungsfaktoren geachtet werden muss.

Vor größeren Operationen ist bei schweren Gerinnungsstörungen in jedem Fall eine ausreichende Substitution mit dem entsprechenden Gerinnungsfaktor erforderlich. Ziel dieser Substitutionstherapie ist das Erreichen einer normalen Gerinnungsbereitschaft und eine komplette Normalisierung der Gerinnungslaborwerte. Zusätzlich soll vor jeder Operation der Ausschluss eines Faktorenhemmers durchgeführt werden. Die Substitutionsbehandlung beginnt mit der Verabreichung eines Bolus und erfordert danach die mehrmalige tägliche Gabe des entsprechenden Gerinnungsfaktors.

Die Dosis richtet sich dabei nach den erreichten Gerinnungswerten und Faktorenkonzentrationen. Für die genaue Berechnung der erforderlichen Faktorensubstitution sind zahlreiche Laborkontrollen erforderlich, die meist im Sinne einer kontinuierlichen Überwachung durchgeführt werden. Dieses Monitoring ist äußerst laborintensiv und daher sollte ständig ein Gerinnungslabor zur Verfügung stehen. Da dies in den meisten kleineren Spitälern nicht gegeben ist, empfiehlt es sich, die Durchführung von großen allgemeinchirurgischen Eingriffen nur in jenen Krankenhäusern zu planen, die auch in der Lage sind, eine kontinuierliche Gerinnungsüberwachung zu gewährleisten. Nur dadurch können unerwünschte Ereignisse und Komplikationen effektiv verhindert werden und die Faktorensubstitution sehr kontrolliert und damit auch kostenbewusst durchgeführt werden.

Nach entsprechender Planung eines großen allgemeinchirurgischen Eingriffes und entsprechender Substitution erfordert die Operation selbst keine wesentlich veränderte chirurgische Technik. Der Chirurg wird insbesondere auf eine exakte Blutstillung achten und die entstehenden Wundflächen möglichst klein halten. Falls erforderlich, können zusätzlich noch lokal blutstillende Substanzen, Hämostyptika und auch der Fibrinkleber zum Einsatz kommen.

Die postoperative Phase zeichnet sich wiederum durch die engmaschig kontrollierte Substitution von Gerinnungsfaktoren aus. Bei Vorliegen einer normalen Gerinnung ist



es nicht notwendig, Verbandwechsel früher und häufiger durchzuführen. So findet meist der erste routinemäßige Verbandwechsel am zweiten postoperativen Tag und die Nahtentfernung nach Abschluss der Wundheilung am zehnten bis zwölften postoperativen Tag statt. Die Vollsubstitution mit dem Erreichen normaler Gerinnungswerte ist jedenfalls bis zum Abschluss der Wundheilung durchzuführen.

Anders ist die Situation bei schweren Unfällen und Verletzungen mit nachfolgend erforderlichen unfallchirurgischen Eingriffen. In diesen Fällen kann einerseits durch die Schwere der Verletzung selbst und andererseits durch die räumliche Distanz zu einem Gerinnungszentrum erhöhte Gefahr bestehen.

Bei Verletzungen, die nicht zum Verlust des Bewusstseins des Patienten geführt haben, kann der Betroffene auf seine spezielle Situation aufmerksam machen und den Transport in ein entsprechendes Zentrum veranlassen. Wenn es die Situation erlaubt, kann der Verletzte selbst noch vor oder während des Transportes in das Krankenhaus mit der Substitutionstherapie beginnen. Äußerst schwierig gestaltet sich die Versorgung von bewusstlosen Patienten, da am Unfallort oder kurz nach Einlieferung ins Krankenhaus die Gerinnungsstörung selbst nicht bekannt ist. Daher ist es äußerst wichtig, bei Vorliegen einer Blutgerinnungsstörung einen entsprechenden Hinweis oder Ausweis bei sich zu tragen, der die wesentlichsten Informationen für den notwendigen raschen Faktorenersatz enthält.

Als oberster Grundsatz in der Akutbehandlung von schweren Verletzungen bei Patienten mit Störungen der Blutgerinnung gilt die primäre Faktorensubstitution mit nachfolgender Diagnostik. Daher wird im Rahmen des unfallchirurgischen Schockmanagements zuerst mit der Anfertigung von Übersichtsröntgenbildern und der Substitutionstherapie begonnen und dann erst die genauere radiologische Diagnostik mit Hilfe gezielter Röntgenaufnahmen, dem Ultraschall, der Computertomografie und, falls erforderlich, mit der Magnetresonanztomografie durchgeführt. Die Gerinnungsoptimierung hat natürlich wiederum unter ständiger Laborkontrolle zu erfolgen mit dem Ziel der Vollsubstitution und dem Erreichen normaler Gerinnungswerte. Danach können unfallchirurgische Operationen meist ohne wesentlich erhöhtes Risiko durchgeführt werden. Die weitere Vollsubstitution ist wie bei allgemeinchirurgischen Eingriffen bis zum Abschluss der Wundheilung durchzuführen.

In der postoperativen Rehabilitationsphase wird besonders auf die Vermeidung von weiteren Verletzungen Wert gelegt, sie umfasst aber sämtliche Methoden der modernen physikalischen Therapie.

Nach Abschluss der Knochenheilung wird die Indikation zur Metall- und Implantatentfernung meist ein wenig strenger gestellt und nur bei entsprechender medizinischer Notwendigkeit oder bei ausdrücklichem Patientenwunsch durchgeführt.

Die unfallchirurgische Versorgung von klassischen Sportverletzungen wird hingegen ohne Indikationseinschränkung durchgeführt. Jedem Patienten mit Störung der Blutgerinnung soll die Ausübung einer uneingeschränkten sportlichen Aktivität ermöglicht werden. So können die Operationen nach klassischen Sportverletzungen, wie z. B. eine Ruptur des vorderen Kreuzbandes oder der Schidaumen mit Riss des Daumenseitenbandes, meist als Planeingriffe durchgeführt werden. Diese Operationen können somit nach den Richtlinien für die bereits oben erwähnten allgemeinchirurgischen Eingriffe durchgeführt werden.

## GELENKE, KUREN, PHYSIOTHERAPIE

Thomas Kienbacher

Gelenke bestehen aus knöchernen und bindegewebigen Anteilen. Knochen sind von Knorpel, als Schutz- und Dämpfungsschicht überzogen, die Gelenkkapsel und die Bänder begrenzen den Gelenkinnenraum und sorgen für Stabilität. Dieser ist mit Gelenkflüssigkeit gefüllt und einer Haut (Synovia) ausgekleidet, die die Gelenkflüssigkeit produziert.

Bei Verletzungen können Blutgefäße besonders in dieser Gelenkinnenhaut reißen, wodurch eine Gelenkblutung entsteht. Wird nicht rasch mit dem entsprechenden Gerinnungsfaktor substituiert, kommt die Blutung erst dann zum Stehen, wenn sich Gelenkinnendruck und Blutungsdruck (= Blutdruck) ausgleichen. Beim Abbau des Blutfarbstoffes Hämoglobin wird Eisen frei, das als Reizstoff wirkt und somit entzündliche Reaktionen und Wucherungen der Gelenkinnenhaut hervorrufen kann. Daher heilen solche Blutungen ohne entsprechende Therapie meist mit einem Defektzustand ab und führen zu Verklebungen und narbigen Verkürzungen im Bindegewebe. Damit ist die Grundlage für schmerzhaft eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit und für Gelenkdeformierungen gelegt.

80 % aller Bluter weltweit bekommen keine oder nur ungenügende Therapie, wodurch durchschnittlich im Alter von 20 Jahren bereits fünf bis sechs Gelenke so zerstört sind, dass sie durch ein künstliches Gelenk ersetzt werden müssten. Besonders betroffen da-

von sind Knie, Sprunggelenk und Ellenbogen. Diese deformierten, instabilen, bewegungseingeschränkten und somit in ihrer Funktion beeinträchtigten Gelenke bewirken eine erhöhte Anfälligkeit für neue Blutungen und können durch Fehl- und Überbelastung sogar benachbarte und gegenseitige Gelenke mitschädigen.



Ein typisches Bild eines schlecht behandelten Bluters sieht folgendermaßen aus: Beugstellung von Knie und Hüfte, Spitzfuß im Knöchel und verstärktes Hohlkreuz. Eine solche Entwicklung muss von Beginn an (= Diagnosestellung) konsequent verhindert (Prävention) und ihr muss frühzeitig therapeutisch (rehabilitativ) begegnet werden.

### Prävention

Heilgymnastik und Training sind für diese Prävention und Rehabilitation wirksam und daher unerlässlich. Unter Prävention versteht man also jene Maßnahmen, die die Anfälligkeit für Krankheiten oder Behinderungen vermindern. Dies kann auch und besonders mit regelmäßigem Training erreicht werden: zwei bis drei Mal pro Woche sollte ein entsprechendes Präventionsprogramm für alle Bluter daher selbstverständlich sein. Die Erstellung und Erarbeitung dieses präventiven Programms sollte unter fachlicher Kontrolle (= Facharzt für Physikalische Medizin und allgemeine Rehabilitation, Physiotherapeuten etc.) stattfinden, um falschen Trainingsaufbau und falsche Trainingsdurchführung, sowie die dadurch verursachten Schäden zu vermeiden. Sobald das Übungsprogramm korrekt ausgeführt werden kann, kann der Patient auch in einen geschützten Bereich, von dem aus fachliche Hilfe rasch erreichbar sein muss, entlassen werden und dort selbstständig weiter trainieren.

Da für das Erstellen und Einüben neben medizinischen Kenntnissen auch apparative Voraussetzungen (Trainingsgeräte, Lagerung von Gerinnungsfaktor zur Behandlung von Blutungen, Untersuchung von Patienten zur Festlegung und Adaptierung des Trainingsprogramms etc.) notwendig sind, können Fachärzte für physikalische Medizin und allgemeine Rehabilitation und physikalische Institute unter fachärztlicher Leitung diese erste Phase anbieten.

Die Prävention und Rehabilitation muss die jeweilige individuelle Situation des Patienten mit seiner Erkrankung und der möglicherweise bestehenden Behinderung im Auge haben.

Ziel ist dabei immer das Erreichen der auf Grund der Krankheitssituation maximal erreichbaren Unabhängigkeit von fremder Hilfe und Hilfsmitteln im Alltag und die höchstmögliche Lebensqualität.

### Training soll

- 1) Bewegungsumfänge zur Vorbeugung und Reduktion von Kontrakturen (= schmerzhafte Bewegungseinschränkungen) erhalten,
- 2) die Verbesserung von Muskelkraft und -koordination (= Gelenkschutz, Sturzprophylaxe) erreichen und
- 3) Gelenkpositionen zur Reduktion von Schmerzen erarbeiten.

Muskeln, die zur Verkürzung neigen, müssen gedehnt, jene, die zur Abschwächung neigen, trainiert werden.

Muskeln, die zur Verkürzung neigen, sind vor allem:

Großer Brustmuskel (Pectoralis major), Kapuzenmuskel (Trapezius), Schulterblattheber (Levator scapulae), Oberarmstrecker (Trizeps), Kniebeuger (Ischiocrurale), einer der Kniestrecker (Rectus), Wadenmuskeln (Gastrocnemius, Soleus), einer der Lendenwirbelsäulenstrecker (Quadratus lumborum) und ein kräftiger Hüftbeuger (Iliopsoas).

Das Training sollte jeweils für bestimmte Muskelgruppen als Kraftausdauertraining durchgeführt werden. Dafür sind zwei bis drei Sets zu je 10 bis 15 Wiederholungen mit 60 bis 70 % der maximalen Kraft für Bauchmuskulatur, Rückenstrecker, Schulterblattfixatoren, Kniestrecker (besonders der innere Kniestrecker Vastus medialis) notwendig.

Zum Training der allgemeinen Kraftausdauer sollte mindestens 25 Minuten mit ca. 60 bis 70 % der maximalen Pulsfrequenz Rad gefahren werden (dies ist jedenfalls vom Arzt festzulegen, weil dabei auch Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme in Betracht zu ziehen sind). Ebenso wichtig sind Übungen zur Verbesserung der Koordination und Geschicklichkeit. Das können Übungen mit dem Kipp- und Balancebrett, einfache Laufübungen oder Geschicklichkeitsübungen etc. sein.

Der Kreativität sind nur durch die Verletzungsgefahr (z. B. durch Sturz oder Schlag) Grenzen gesetzt. Neben dem Trainingsprogramm steht die Schulung der Patienten und Angehörigen im Mittelpunkt des Präventionsprogramms.

### Frührehabilitation nach einer Blutung

Wenn bereits eine Blutung eingetreten ist, dann muss versucht werden, die entstandenen Folgen so zu beheben, dass der Zustand wie vor der Blutung möglichst wieder erreicht wird.

Dazu wird das betroffene Gelenk nach Substitution des Blutgerinnungsfaktors mit Eis behandelt und bandagiert (komprimiert) und dann im schmerzarmen Bewegungsumfang durchbewegt. In seltenen Fällen bei starken Gelenkblutungen kann eine Ruhigstellung mit einer Orthese (Schiene) über 24 bis maximal 48 Stunden notwendig sein.

Längere Ruhigstellung bringt nachteilige Effekte für die Muskeln und sollte daher möglichst vermieden werden. Sobald wie möglich sollen neben den aktiven Übungen im schmerzarmen Bewegungsumfang, entstauende Massagen und andere physikalische Therapien angewandt werden.

Sollten trotzdem schmerzhafte Einschränkungen der Beweglichkeit eines Gelenks auftreten, dann muss ehestmöglich versucht werden, dieses entsprechend zu dehnen. Dazu wird vom Therapeuten vorsichtig Zug in Längsrichtung am Gelenk ausgeübt und dann das Gelenk in Richtung der Bewegungseinschränkung soweit gedehnt, bis ein leicht unangenehmes Ziehen entsteht.

Dieser Zug wird ca. 20 Sekunden lang gehalten, um dann langsam noch ein kleines bisschen verstärkt zu werden. Schließlich wird langsam wieder in die Ausgangsstellung zurückgegangen (keinesfalls „Wippen“ – wegen der akuten Blutungsgefahr).

Ein typisches Beispiel dafür ist die Kniegelenkblutung:

Durch die Blutung und die Volumszunahme im Gelenk kommt es zu einer Hemmung in der Propriozeption (= Rückmeldung zum zentralen Nervensystem) und zu einer Hemmung der Nervenimpulse zum inneren Kniestrecker (= *Musculus vastus medialis*).

Der innere Kniestrecker wird schwächer, übt daher weniger Zug nach vorne aus. Dadurch und auch durch die Schrumpfung der hinteren Kniegelenkkapsel, wandert der obere Schienbeinkopf nach hinten, was wiederum eine Schrumpfung und Verkürzung der ohnehin dazu neigenden Kniegelenkbeuger (= Hamstrings) bedeutet.

Die Behandlung dieser damit entstehenden Beugekontraktur ist umso schwieriger, als die hintere Kniegelenkkapsel dicht mit Schmerzrezeptoren besetzt und somit eine Dehnung des Gelenks besonders schmerzhaft ist. Frühzeitige und konsequente Mobilisation des Kniegelenks in die Streckung, die Reposition des oberen Schienbeinkopfes nach vorne und die Dehnung der Kniebeuger (= Hamstrings) muss daher nach der Kniegelenkblutung ein zentrales Anliegen sein.

## Rehabilitation bei bestehenden Schäden

Wenn bereits Schäden bestehen (Gelenkdeformierungen, Kontrakturen, Gehbehinderungen, belastungsabhängige Schmerzen) muss die maximale Unabhängigkeit des Patienten von fremder Hilfe und Hilfsmitteln unter den individuell gegebenen Voraussetzungen angestrebt werden.

Spitzfüße werden mit Einlagen oder Schuhmodifikationen behandelt, instabile Gelenke mit Schienen und Orthesen, zur Entlastung können Gehhilfen (z. B. ein Stock) verwendet werden und der Lebensbereich (Wohnung, Arbeitsplatz) kann an eine bestehende Behinderung angepasst werden.

Auch in diesem Stadium kann unter Entlastung vom Körpergewicht, z. B. im Wasser trainiert und somit neuen Verletzungen und Blutungen vorgebeugt werden. Physikalische Therapie kann Linderung von Schmerzen bringen. In diesem Stadium ist meist der Einsatz eines ganzen oder eines Teiles des Rehabilitationsteams, bestehend aus Fachärzten für physikalische Medizin und allgemeine Rehabilitation, Orthopäden, praktischen Ärzten, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Orthopädietechnikern, Hilfsmittelerzeugern und -vertreibern samt Kostenträgern etc. notwendig. Neben all den notwendigen Therapien sollen präventive Maßnahmen – angepasst an die neue Situation – zur Vorbeugung vor neuen Blutungen weitergeführt werden.

Kuren sind nur insofern sinnvoll, als sie Patienten mit gleichen Problemen zusammen bringen können, die Erfahrungen austauschen und besprechen können. Krankheits-spezifische Lösungen sind leichter möglich und es gelingt in einer abgeschlossenen Umgebung manchmal leichter, Änderungen im Lebensstil und der Einstellung zur Erkrankung und dem daraus resultierenden Leiden zu gewinnen.

Kuren können aber keinesfalls die kontinuierlichen Maßnahmen der Prävention und Rehabilitation ersetzen, sondern diese höchstens sinnvoll ergänzen.

## ZAHNGESUNDHEIT

Werner Wach

In keinem anderen medizinischen Bereich erhält die Prophylaxe, also das Vorbeugen gegenüber potenziell gesundheitsschädigenden Einflüssen, so große Bedeutung wie in der Zahnheilkunde. Richtige Ernährung, gründliche Zahnpflege, Fluoridierungsmaßnahmen, laufende Kontrollen und regelmäßige Mundhygienesitzungen beim Zahnarzt, sind die tragenden Säulen lebenslanger Freude an den eigenen Zähnen.

Auch wenn die zahnärztliche Prothetik, insbesondere der rasch fortschreitende Bereich der Implantologie, bei vorzeitigem Zahnverlust zu Hilfe kommen, sind diese Möglichkeiten doch nur Ersatz für ein verlorenegegangenes Original.

Da wegen blutungsbedingten Einschränkungen nicht das volle Spektrum zahnärztlicher Behandlungsmöglichkeiten genutzt werden kann, braucht wohl kaum betont zu werden, dass die präventive zahnärztliche Betreuung einen besonders hohen Stellenwert einnimmt. Übrigens: Rauchen und Hämophilie passen nicht zusammen!

Was für Bluter wissenswert ist, lesen Sie bitte auf den nächsten Seiten.



Idealgebiss

Quelle: Professor DDR. Sperr

### Ernährung

Zucker ist für die Zähne der schädlichste Bestandteil unserer Nahrung.

Zucker füttert bestimmte Arten von Bakterien im Mund. Diese Bakterien besiedeln in rauer Zahl unsere Mundhöhle und machen auch vor den Zähnen nicht halt. Dort siedeln sie sich in Form von Belägen, auch Plaque genannt, an. Die Bakterien brauchen den Zucker als ihren Energielieferanten, doch entsteht bei diesem Prozess Säure. Allmählich wird der Schmelz demineralisiert und verliert seine Härte. Je weniger und je seltener Zucker konsumiert wird, umso günstiger. In unserer industrialisierten Nahrung ist Zucker ein fixer Bestandteil und in nahezu allen Fertigzubereitungen enthalten. Eine massive Karieszunahme in der Bevölkerung ist seit Mitte des 19. Jahrhunderts zu beobachten.

Wer nach jeder Mahlzeit den Mund mit Wasser ausspült, kann mit dieser einfachen Maßnahme rasch ein pH-neutrales Milieu in der Mundhöhle wiederherstellen.

Wer auf Süßigkeiten nicht verzichten möchte, soll lieber die Tafel Schokolade auf einmal als in vielen Einzelportionen über den Tag verteilt naschen. Die zahlreich angebotenen süßen Snacks tagsüber, ebenso wie das „Betthupferl“ abends nach dem Zähneputzen, sind striktest abzulehnen.

Ideales Nahrungsmittel für unsere Zähne ist ballaststoffreiche, faserige Kost. Rohes oder gekochtes Gemüse, diverse dunkle Brotsorten, Kartoffeln, aber auch Wurst, Fleisch, Käse oder Milch können den Zähnen kaum etwas anhaben. Vorsicht vor übermäßigem Genuss von frischen, sauren Fruchtsäften! Diese enthalten Säure und können so auf direktem Weg dem Zahnschmelz gefährlich werden.

Kaum bekannt ist der günstige Einfluss des Kaugummikauens.

Wer zuckerfreien Kaugummi zwischen den Mahlzeiten kaut, reinigt so die Zahnoberflächen. Durch den Kauakt wird die Speichelsekretion angeregt und große Mengen eines dünnflüssigen Speichels erzeugt. Dieser ist in der Lage, Säuren zu neutralisieren und Zähne und Zahnzwischenräume zu umspülen.

### Mundhygiene

Wie oft hört man: „Aber ich putze doch zweimal täglich meine Zähne!“ Und dennoch hat der Kariesteufel wieder zugeschlagen! Wieso?

Die Zahnreinigung ist ein mechanischer Vorgang wie das Schuhe putzen. Keine Munddusche oder desinfizierende Lösung kann das Zähneputzen ersetzen.

Also brauchen wir zuallererst das richtige Werkzeug:

Die ideale Zahnbürste hat dichtstehende parallele Kunststoffborsten. Diese sollen mittelhart sein. In Zeiten von verstärktem Zahnfleischbluten sind weiche Borsten sinnvoll. Der Putzkopf ist klein. Die Farben dienen der persönlichen Identifikation. Leider ist es immer noch nicht selbstverständlich, dass die Zahnbürste ein persönlicher Hygieneartikel ist. Naturborsten haben im Mund des Bluters keinen Platz. Naturborsten haben spitz auslaufende Enden und verletzen häufig das Zahnfleisch. Außerdem sind sie hohl und infolge dieser Eigenschaft unhygienisch. Die Lebensdauer einer durchschnittlichen Zahnbürste ist mit zwei bis drei Monaten begrenzt. Spätestens wenn sich die Borsten an den Enden abbiegen, ist es Zeit für ein neues Stück.

Elektrische Zahnbürsten sind auf dem Vormarsch. Sie erleichtern vielfach das Putzen im Bereich der Backenzähne. Personen mit eingeschränkter Beweglichkeit im Ellbogengelenk profitieren vielfach von den elektrischen Bürsten. Mechanisches wie elektrisches Zähneputzen liefern bei richtiger Durchführung ein vergleichbares Ergebnis.

### Die richtige Zahnpaste – Qual der Wahl

Der Markt überschwemmt uns mit Produkten. Grundsätzlich lassen sich Zähne auch ohne Zahnpaste ausreichend reinigen. Jedoch beinhalten moderne Zahnpasten zahlreiche Zusatz- und Hilfsstoffe, auf die wir nicht verzichten wollen.

Wichtig ist die Verwendung von fluorhaltiger Zahnpaste.

Produkte, die bei Anwendung besonders weiße Zähne versprechen, enthalten in der Regel härtere Abrasionsmittel (Schleifkörper) und aggressive, bleichende Substanzen. Wegen der vermehrten Schmelzabrasion, also dem Schmelzabschliff bei langjähriger Verwendung, ist deren Gebrauch umstritten.

### Zahnseide – seit über 100 Jahren in Gebrauch

Zahnseide ist der siamesische Zwilling der Zahnbürste und ihr Gebrauch ist ebenso Bestandteil des Zähneputzens. Der sensible und äußerst kariesanfällige Bereich zwischen den Zähnen, der sogenannte Kontaktpunkt, ist für die Zahnbürste unerreichbar. Genau dort schlüpft die faserige, ungewachste Zahnseide hindurch und entfernt mechanisch Beläge und Nahrungsrückstände.

Der Umgang mit Zahnseide ist nicht einfach, die richtige Technik lässt sich aber rasch in einer Mundhygienesitzung beim Zahnarzt erlernen. Wer Zahnseide täglich, am besten abends, anwendet, entwickelt nicht nur unglaubliche Routine, sondern hat wirklich die Zähne rundherum gereinigt. Fasert die Zahnseide auf oder reißt ab, dann sind oft alte oder schadhafte Füllungen die Ursache.

Eine Kontrolle beim Zahnarzt ist unerlässlich.

### Die richtige Zahnputztechnik

Prinzipiell soll das Zähneputzen nach einem immer gleichen Schema erfolgen.

Wer mit System putzt, reinigt seine Zähne auch am frühesten Morgen und in der spätesten Nacht ausreichend.

Jeder einzelne Zahn verdient unsere Aufmerksamkeit. Die Putzrichtung ist immer von rot nach weiß, das heißt, vom Zahnfleisch zum Zahn. Nicht queres Schrubben, sondern sanftes Vibrieren oder Rütteln ist richtig. Die Borsten der Zahnbürste werden an den Außenflächen der Zähne in einem Winkel von 45 Grad in Richtung Zahnfleisch so ange-setzt, dass die Borsten je zur Hälfte Zahnfleisch und Zahnflächen berühren. Unter mäßigem

Druck werden ca. 20 kleine rüttelnde Bewegungen auf der gleichen Stelle durchgeführt, dabei gelangen die Borsten gut in die Zwischenräume zwischen den Zähnen und auch in vorhandene Zahnfleischtaschen. Anschließend werden die Kauflächen gereinigt. Zähneputzen meint in Wirklichkeit: Zähne reinigen und Zahnfleisch massieren. Der sensible Bereich der Übergangszone von Zahnfleisch zum Zahn, der auch Zahnfleischsulcus genannt wird, verdient besondere Aufmerksamkeit. Dort angelagerte Beläge können zu Zahnstein verhärten und einen Rückgang des Zahnfleisches hervorrufen.

Aber auch ohne Zahnsteinbildung führen Beläge im Zahnfleischsulcus zu Entzündung und Blutung mit nachfolgendem Rückgang des Zahnfleisches. Haben die Beläge eine gewisse Festigkeit und Tiefe erreicht, muss eine professionelle Mundhygiene erfolgen, um Entzündung und nachfolgenden Zahnfleischwund zu verhindern.

Ein simpler Tipp: Kaufen Sie sich eines der gängigen Zahnbelagfärbemittel und überprüfen Sie nach dem Zähneputzen den Putzerfolg. Überall dort, wo anfärbbare Inseln zurückbleiben, müssen Sie in Zukunft mehr Sorgfalt walten lassen.

### Zur Verwendung von Munddesinfektionsmitteln und Mundduschen

Zuallererst: Es gibt keinen Ersatz für das Zähneputzen und die Verwendung von Zahnseide!

Mundinfektionsmittel, vor allem der am meisten verbreitete Wirkstoff Chlorhexidindigluconat, sollen nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Zahnarzt verwendet werden. Unkritischer längerfristiger Gebrauch kann zu farblichen Veränderungen an der Zunge und zur Beeinträchtigung der Geschmacksempfindung führen. Zwar reduzieren Desinfektionsmittel die Keimzahl im Mund deutlich, doch bereits wenige Stunden später ist die ursprüngliche Keimzahl wieder erreicht.

Mundduschen sind eine sinnvolle Ergänzung der Zahnpflege mit oder ohne Zusatz von Desinfektionsmitteln. Mundduschen eignen sich zur schonenden Spülung von Zahnfleischtaschen ebenso wie zur Reinigung unter technischen Arbeiten wie Brücken. Zahnbeläge jedoch können von Mundduschen nicht entfernt werden.

### Zauberwort Fluor

Das Element Fluor hat die Eigenschaft Härte und Widerstandsfähigkeit des Zahnschmelzes zu erhöhen. Die Einnahme von Fluortabletten ist während der Zahnentwicklung von großer Bedeutung. Für Erwachsene sind lokale Fluoridierungsmaßnahmen direkt an der Zahnoberfläche sinnvoll. Dazu zählen fluorhaltige Zahnpasten oder Zahngelee, die einmal wöchentlich angewendet werden. Zweimal jährlich ist auch eine Touchierung der Zahnoberflächen mit Fluorlack beim Zahnarzt möglich.

## Lachend zum Zahnarzt

Die Auswahl des Zahnarztes ist Vertrauenssache.

Wegen der Seltenheit der Erkrankung sind Sie möglicherweise der einzige Bluter in der Ordination Ihres Zahnarztes. Schaffen Sie mit Ihrem Zahnarzt ein gutes Arzt-Patient-Verhältnis. Oftmaliger Zahnarztwechsel verzögert die Behandlung und verändert das Behandlungskonzept in einer für den Patienten ungünstigen Weise.

Grundsätzlich gibt es für konservierende und prothetische Maßnahmen keinerlei Einschränkungen für Hämophile. Das bei diesen zahnärztlichen Behandlungen zu erwartende Blutungsrisiko ist bei allen Schweregraden der Hämophilie zu vernachlässigen. Anders jedoch verhält es sich bei Zahnextraktionen vor allem mehrerer Zähne und bei zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen. Diese bedürfen einer sorgfältigen Planung und dürfen weder vom Patienten noch vom Zahnarzt bagatellisiert werden. Auch heute sind lebensbedrohliche Blutungen aus der Mundhöhle möglich. Ideal ist die Durchführung derartiger Eingriffe an Kliniken mit der Möglichkeit zur stationären Aufnahme.

Der häufigste chirurgische Eingriff nach der Extraktion ist die operative Entfernung der Weisheitszähne. Sollte sich die Notwendigkeit ergeben, dass einer oder mehrere Weisheitszähne wegen falscher Lage oder Engstand mit der Unmöglichkeit des Zahndurchbruchs entfernt werden müssen, ist der ideale Zeitpunkt rund um das 20. Lebensjahr. Zu diesem Zeitpunkt sind die Wurzeln der Weisheitszähne noch nicht vollständig ausgebildet, was die Entfernung wesentlich erleichtert, andererseits lässt sich in diesem Alter die Frage der Notwendigkeit zur Entfernung von Weisheitszähnen meist eindeutig beantworten. Dieser Eingriff soll unter stationären Bedingungen und Substitution des entsprechenden Gerinnungsfaktors erfolgen.

## Zahnimplantate

Immer häufiger werden künstliche Zahnwurzeln eingepflanzt. Die Techniken sind bereits so weit fortgeschritten, dass schnitt- und nahtfrei operiert werden kann. Das Risiko von Blutungen ist minimiert. Somit ist die einfache Implantation von Standardfällen, d.h. Einzelzahnersatz von Backenzähnen im Unterkiefer, auch bei Blutern möglich. Anders verhält es sich, wenn im Oberkieferseitzahnbereich eine künstliche Zahnwurzel gesetzt werden soll: Hier kann es zu schwer stillbaren Blutungen in der Kieferhöhle kommen, die sich in massivem Nasenbluten äußern.

Strikt abzulehnen sind Knochenaufbaumethoden jeder Art. Sollte ein Zahnimplantat ohne begleitenden Knochenaufbau nicht möglich sein, entscheiden Sie sich für eine alternative Behandlung.

## Sympathische Frische statt Mundgeruch

Immer häufiger wird die Möglichkeit der professionellen Zahnreinigung in Anspruch genommen. Bei dieser Mundhygienesitzung wird nicht nur die Gründlichkeit Ihrer Zahnpfutztechnik überprüft und korrigiert, sondern Sie lernen auch den Umgang mit Zahnseide. Im Anschluss erfolgt die Reinigung des Gebisses Zahn für Zahn. Beläge, Zahnstein und Verfärbungen werden entfernt. Nach erfolgter Politur wird das wiedererstrahlte Gebiss mit Fluorlack geschützt.

Achtung: Die Methode des „deep-scaling“, wo unterhalb des Zahnfleischrandes mit Küretten gereinigt wird, ist bei Blutern absolut nicht anzuwenden. Informieren Sie die Mundhygienikerin über Ihr Gerinnungsproblem.

## Karies und Parodontose



Kariös zerstörtes Gebiss – auch dieses Gebiss lässt sich vollständig wiederherstellen

Quelle: Professor DDr. Sperr

Hämophile haben kein erhöhtes Risiko, an Karies oder Parodontitis („Parodontose“) zu erkranken.

Karies ist eine Infektionskrankheit, da die Kariesentstehung an das Vorhandensein bestimmter Bakterien gekoppelt ist. Karies führt zu fortschreitendem Verlust von Zahnhartsubstanz und ist nicht rückgängig zu machen. Die am Beginn jeder Karieserkrankung stehenden Zahnbeläge bestehen aus lebenden und abgestorbenen Bakterien und deren Stoffwechselprodukten, Speichelbestandteilen und Mineralstoffen. Jede Zufuhr von Zucker füttert diese Bakterien und führt zu aggressiver Säurebildung. Diese schädigt kontinuierlich den Zahnschmelz, auch wenn dieser noch so hart ist. Ein Loch entsteht.

Schmerzen sind das Alarmsignal, dass der Kariesherd sich in die Nähe des lebendigen Zahnanteils, der Zahnpulpa, ausgedehnt hat. Oft endet dieses langsame Sterben eines Zahnes mit einer Wurzelbehandlung. Wenn jedoch rechtzeitig behandelt wird, kann ein kleiner Defekt schmerzfrei mit zahnfarbenem Material gefüllt werden. Moderne Zahnersatzmaterialien geben Fluor ab und verhindern ein vorzeitiges Wiederauftreten von Karies durch Härtung des umgebenden gesunden Zahnschmelzes. Während Karies eine Erkrankung des Zahnes vor allem jüngerer Menschen ist, treten im höheren Alter

Erkrankungen des Zahnhalteapparates in den Vordergrund. Zahnfleischbluten ist das erste Alarmzeichen der Zahnfleischentzündung (Gingivitis), Zurückweichen des Zahnfleisches und Lockerwerden der Zähne weist auf Parodontitis (auch „Parodontose“ genannt) hin, einer schmerzlosen Entzündung des tiefen Halteapparates der Zähne im Kieferknochen.

Begleitet wird diese Erkrankung von üblem Mundgeruch, der von bestimmten Bakterien in den tiefen Zahnfleischtaschen hervorgerufen wird. Bemerken Sie ein allmähliches Lockerwerden oder Wandern der Zähne, besonders deutlich an den Schneidezähnen im Oberkiefer sichtbar, dann muss rasch eine entsprechende Therapie einsetzen, um dem drohenden Zahnverlust zu entgehen.

Parodontalbehandlungen sind langwierig und erfordern ein sehr individuelles Behandlungsprotokoll. Die durch Parodontitis hervorgerufenen Schäden am Zahnhalteapparat sind nur selten rückgängig zu machen, das Fortschreiten der Erkrankung lässt sich jedoch eindrucksvoll stoppen.



Parodontal geschädigtes Gebiss mit Zahnverlust und Auseinanderweichen der Zähne – mangelnde Mundhygiene und Zahnarztangst als häufige Ursache

Quelle: Professor DDr. Sperr

Parodontalbehandlungen (nicht zu verwechseln mit einer Mundhygienesitzung) sind mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden und bedürfen einer sorgfältigen Planung wie jeder andere zahnärztlich-chirurgische Eingriff.

### Nützliche Tipps im Alltagsleben

Spontane Blutungen in der Mundhöhle ohne vorangegangene Verletzung sind eine häufige Erscheinung. Spülen Sie mit kaltem Wasser und eruieren Sie die Blutungsquelle. Kompression mit einem Wattetupfer oder Teebeutel über einige Minuten bringt die Blutung zum Stillstand. Blutungen, die nach 20 Minuten nicht zum Stillstand kommen, bedürfen einer fachärztlichen Behandlung.

Bluten Sie aus mehreren Stellen im Zahnfleisch, denken Sie an die Möglichkeit einer Erkrankung des Zahnhalteapparates und suchen Sie ebenfalls rasch zahnärztliche Hilfe auf. Bestimmte Formen von Zahnfleischerkrankungen treten spontan auf und sind sehr aggressiv und schmerzhaft mit nachfolgendem Zerfall der Zahnfleischpapillen zwischen

den Zähnen. Rascher Einsatz von Antibiotika und lokaler Therapie mit desinfizierenden Substanzen beim Zahnarzt sind zwingend.

Sind Sie Eltern eines hämophilen Kindes, stellt sich oft die Frage: Was tun bei Blutungen beim Zahnen oder Zahnwechsel? Nichts. Abwarten und der Natur ihren Lauf lassen. Es handelt sich um normale Vorgänge mit geringster Blutung, die auch für Hämophile beherrschbar sind.

### Zahnverletzungen im Kindesalter

betreffen vorwiegend die Frontzähne im Oberkiefer.

Kommt es zum Ausschlagen von Milchzähnen ohne nennenswerte Blutung, besteht kein Handlungsbedarf. Milchzähne werden nicht mehr eingesetzt. Werden jedoch bleibende Zähne ausgeschlagen, so ist die rasche Replantation und Schienung notwendig.

Spülen Sie verunreinigte Zähne des Kindes kurz mit klarem Wasser ab und transportieren Sie die Zähne vorsichtig und rasch in einem feuchten, sauberen Tuch zum nächsten Zahnarzt oder kieferchirurgischen Zentrum. Entfernen Sie keinesfalls das Gewebe am Zahn und lassen Sie die Zähne unter keinen Umständen austrocknen.

### Teurer Zahnarzt

Zahntechnische Restaurationen sind hochwertige Einzelanfertigungen.

Die Anforderungen an Verträglichkeit und Haltbarkeit sind sehr hoch. Die Entscheidung, welche Art von zahnärztlich-prothetischer Versorgung in Frage kommt, braucht fundierte Beratung.

Hochwertige Restaurationen sind ihr Geld wert, wenn sie über viele Jahre, oft Jahrzehnte, im Mund getragen werden und einen drohenden Zahnverlust verzögern.

Mit der ersten vorhandenen Zahnlücke beginnt der Wettlauf ums Gebiss.

Hämophile sollen folgende Reihenfolge bei der Entscheidung einhalten:

1. Welche technische Versorgung ermöglicht eine Präparation mit größtmöglicher Schonung der noch vorhandenen Zahnhartsubstanz?
2. Welche zahntechnische Versorgung gibt bei richtiger Pflege die längste Haltbarkeit?
3. Nützen Sie die Möglichkeit metallfreier Restaurationen aus Keramik (z.B. Zirkon) und reduzieren Sie die Anzahl unterschiedlicher metallischer Legierungen im Mund. Titan gilt als metallischer Werkstoff der Zukunft.
4. Planen Sie Ihre Zahnbehandlung in kleinen Schritten, auch wenn es sich um eine Totalsanierung handelt.
5. Nach erfolgter Zahnsanierung ist die laufende Pflege und Kontrolle zwei Mal jährlich oberstes Gebot!



Vorher

Nachher

Beispiel einer hochwertigen, gut verträglichen und auch kosmetisch befriedigenden Zahnsanierung im Seitenzahnbereich mit keramischen Füllungen. Quelle: Professor Dr. Sperr

### Kieferorthopädische Behandlungen

Die Notwendigkeit einer kieferorthopädischen Behandlung ergibt sich oft im Volksschulalter mit Beginn des Zahnwechsels. Die beeindruckenden Erfolge haben viel zur Akzeptanz von festsitzenden Regulierungen beigetragen. In der Regel ist die Behandlung mehrjährig. Es gibt für Hämophile keine Einschränkungen bei der Behandlung von Zahn- oder Kieferfehlstellungen mit abnehmbaren oder festsitzenden Geräten. Spitze Klammern oder freie Drahtenden werden mit Wachs gedeckt und verhindern Verletzungen der Mundschleimhaut. Korrekt stehende Zähne ohne Schiefstellung, schwer putzbaren Nischen und Fehlbelastung, sind ein Garant für ein funktionstüchtiges, vollzähliges Gebiss auch im höheren Alter.

### Moderne Zahnheilkunde

Der Fortschritt im Bereich der Zahnheilkunde ist so umfassend, dass heute nahezu unbegrenzte Möglichkeiten zur Verfügung stehen. Implantatgetragener totaler Zahnersatz oder Korrektur komplexer Fehlstellungen durch Kieferorthopädie, Dentallaser bei Wurzelbehandlung oder Parodontalerkrankung, Schmerzbehandlung durch Akupunktur oder Hypnose bei Zahnarztphobie, Zähnebleichen, usw. Die Liste ist lang und Ihr Zahnarzt berät Sie gerne.

Der Entschluss zur Terminvereinbarung mit Ihrem Zahnarzt ist immer noch Patientensache. Und es gilt: Der Patient ist der Arzt, der Arzt sein Helfer!

## SEXUALITÄT, FAMILIENPLANUNG, SCHWANGERSCHAFT UND GEBURT

Peter Frigo

### Allgemeines zur weiblichen und männlichen Sexualität

Das körperliche Zusammensein mit dem Partner, sowie die Gründung einer Familie, sind nicht nur ein zutiefst menschliches Verlangen, sondern gehört auch zu den Grundrechten des Menschen.

Die Beratung in Sachen Sexualität und Familienplanung sollte durch einen Frauenarzt erfolgen. Da die Hämophilien A und B zu den häufigsten Erbkrankheiten zählen, ist daneben auch eine humangenetische Hilfestellung bzw. eine Einbindung durch den betreuenden Internisten/Hausarzt je nach Fragestellung sinnvoll. Im Falle einer zusätzlichen Infektionserkrankung (Hepatitis, HIV) ist eine ärztliche Beratung/Betreuung umso wichtiger. Bei hämophilen Partnern ist das Sexualleben prinzipiell in keiner Weise beeinträchtigt.

Falls eine Infektion mit Hepatitis B beim hämophilen Partner vorliegt, ist eine Impfung der Partnerin erforderlich; im Falle der Hepatitis C ist ein Impfstoff derzeit in Entwicklung.

Daher gelten derzeit für die Hepatitis C die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie bei der HIV-Infektion: Das normale Zusammenleben und der allgemeine körperliche Kontakt (z. B. Kuss) sind nicht eingeschränkt. Beim Geschlechtsverkehr ist jedoch eine Übertragung auf die Partnerin möglich und daher eine mechanische Verhütungsmethode unbedingt erforderlich (Kondom, Diaphragma). Dies gilt auch, wenn beide Partner infiziert sind, da es gerade bei HIV infizierten Partnern im Falle eines ungeschützten Geschlechtsverkehrs zu einer Verschlechterung der Immunsituation führen kann.

Dies gilt nicht für Hepatitis-C infizierte Partner.

Regelmäßige Bluttests beider Partner sind in jedem Fall zu empfehlen.

### Verhütung

Nachfolgend werden einige Verhütungsmöglichkeiten und vor allem die Neuentwicklungen auf diesem Gebiet aufgezählt.

**Mechanische Verhütung:** Neben dem Kondom hat sich auch das Diaphragma (weibliches Pendant) etabliert. Hinsichtlich einer Infektion (Hepatitis, HIV) sinnvoll und bei sachgemäßer Anwendung als sicher einzustufen.



**Temperatur/Kalendermethode:** Relativ unsicher. Vor allem bei berufstätigen Frauen. Eine Neuentwicklung stellen elektronische Hilfsmittel – ähnlich einem Taschencomputer – dar, die die fruchtbaren Tage der Frau berechnen.

Die Sicherheit der Anwendung erhöht sich bei genauer Absprache mit dem Frauenarzt und bei einem regelmäßigem Zyklus der Frau.

**Sterilisation der Frau:** Die weibliche Sterilisation ist in Österreich gesetzlich geregelt. Sie darf bei Frauen, die das 25. Lebensjahr vollendet haben und wenn es nicht sittenwidrig ist, durchgeführt werden. Der Passus: „nur mit dem schriftlichen Einverständnis beider Ehepartner“ ist sicher veraltet, kann aber im Falle einer Scheidung theoretisch noch als Scheidungsgrund vom Partner angeführt werden. Hierbei handelt es sich um einen kleinen operativen Eingriff, in Form einer Bauchspiegelung, bei der beide Eileiter durchtrennt bzw. elektrisch verschmort werden.

**Sterilisation des Mannes:** Im Prinzip ein kleiner Eingriff, bei dem beide Samenleiter durchtrennt werden und das Ergebnis auf Grund einer Untersuchung des Ejakulates nach drei Monaten gut kontrollierbar ist. Diese Methode wird in den USA häufig angewandt. In Europa fehlt es noch an der gesellschaftlichen Akzeptanz.

**Hormonpräparate:** Über die Antibabypille sollte ebenfalls der Frauenarzt entscheiden: Die Beurteilung der Risikofaktoren im Sinne einer Risiko-Nutzen-Analyse ist für die Sicherheit, aber im Besonderen für die Gesundheit der betreffenden Frau entscheidend. Zu den Hauptrisikofaktoren gehören: Übergewicht, Bluthochdruck, erhöhte Thromboseneigung, Störung der Leberfunktion und ein Alter über 40.

Neu auf diesem Gebiet ist seit kurzer Zeit ein **Hormonimplantat**, das der Frau unter der Haut eingesetzt wird, für 3 Jahre verhütend wirkt und sehr sicher ist. Allerdings ist das Monatsblutungsverhalten bei dieser Anwendung nicht vorhersehbar und diese Form der Verhütung ebenfalls vom Frauenarzt zu entscheiden.

Alternativ sind die „Spiralen“ zu nennen, unter anderem gibt es auch eine Hormonspirale, die größere Sicherheit garantiert. Die Sicherheit der Spirale wird oft überschätzt, jedoch ist das Auftreten mehrerer Infektionen nicht verifiziert.

Die „Dreimonatsspritze“ ist eine sichere, wenn auch nicht die natürlichste Verhütungsmethode und erlebt derzeit eine Renaissance dank der positiven Eigenschaften ihrer Wirksubstanz – dem Gelbkörperhormon. Neben einer positiven Wirkung auf die Psyche ist sie bei der zyklusabhängigen Migräne das beste Mittel.

## Kinderwunsch

In den letzten Jahren sind große Fortschritte auf dem Gebiet der Fortpflanzungsmedizin erzielt worden. Diese haben für Hämophile und vor allem Begleiterkrankungen neue, viel versprechende Wege geöffnet.

Nicht alles, was medizinisch machbar wäre, wird von der Gesellschaft auch als sinnvoll, ethisch vertretbar und erwünschenswert angesehen.

Wem und in welcher Form die künstliche Fortpflanzung erlaubt ist, regelt in Österreich das Fortpflanzungsmedizingesetz. Die so genannte „Anwendung von Methoden medizinisch unterstützter Empfängnis“ wird in diesem Gesetz aus dem Jahre 1992 geregelt.

### Krankenkassen:

Seit 1.1.2000 übernehmen die Krankenkassen 2/3 der Kosten der IVF-Behandlung, allerdings müssen folgende Punkte erfüllt sein:

- Der weibliche Partner muss unter 40 und der Mann unter 50 Jahren sein.
- Eileiterverschluss beidseitig, bzw. funktionslose Eileiter (z. B. auch nach vorangegangener Sterilisation) oder
- männliche Unfruchtbarkeit (laut Samenuntersuchung).

Kinderlosigkeit aus ungeklärter Ursache oder durch andere Erkrankungen (z. B. Endometriose), wird derzeit nicht von den Kassen bezahlt.

## Kurz ein Überblick über die einzelnen Methoden:

### Hormonbehandlungen

Fortpflanzungsmediziner können die Hormonwerte anhand von Blutanalysen beurteilen und eventuelle Fehlfunktionen bei Frauen in den meisten Fällen durch entsprechende Medikamente korrigieren. Eine begleitende Beobachtung der Eireifung bei der Frau ist anzuraten und wird mittels Harnanalysen oder Ultraschall durchgeführt. Findet eine Eireifung statt und hat das Paar Geschlechtsverkehr, kann es zur so genannten „spontanen“ Befruchtung kommen; findet diese nicht statt, werden folgende Methoden je nach Sinnhaftigkeit angewendet:

### Homologe Insemination

Bei der „homologen“ Insemination wird die aufbereitete Samenflüssigkeit des Mannes zum vorher bestimmten, fruchtbarsten Zeitpunkt im Zyklus der Frau mit einem dünnen Schlauch direkt in die Gebärmutter eingespritzt. Der Insemination geht meistens eine Hormonbehandlung der Frau voraus.

Diese Methode ist dann sinnvoll, wenn der Samenbefund des Mannes nicht optimal ist oder eine Unverträglichkeit der männlichen Spermien mit dem Vaginal- bzw. Gebärmutter Schleim vorliegt.

Bei einigen Frauen ist auch der Muttermund (= Öffnung der Gebärmutter), der sich während des Eisprunges öffnen sollte, so fest verschlossen, dass die Samenfäden eine solche „Aufstiegshilfe“ in den Eileiter benötigen. Der Eingriff wird ambulant vorgenommen; einige niedergelassene Gynäkologen sowie die meisten Krankenhäuser führen diese Methode durch; mehrere Versuche sind anzuraten.

#### Heterologe Insemination

Diese Methode unterscheidet sich von der homologen Insemination allein durch die Tatsache, dass Spermia eines Dritten – des Samenspenders – verwendet wird. Sie kann zur Anwendung kommen, wenn dereigene Partnerzeugungsunfähig, die Frau jedoch gesund ist. In Österreich muss vor einer solchen Behandlung ein Notariatsakt aufgesetzt und unterschrieben werden. Der Samenspender bleibt für das empfangene Paar anonym; aus einer heterologen Insemination entstandene Kinder haben jedoch ab ihrem 14. Geburtstag das (theoretische) Recht, die Daten ihres genetischen Vaters zu erfahren. Krankenanstalten, die heterologe Insemination durchführen, suchen die Spender, die sich einer gesundheitlichen Untersuchung unterziehen müssen, nach bestimmten Kriterien (Blutgruppe, äußere Ähnlichkeit mit dem sozialen Vater) aus. Aufgrund der sich immer weiter entwickelnden Fortpflanzungsmedizin, insbesondere durch die nachfolgend beschriebenen Methoden, ist die Anzahl an heterologen Inseminationen deutlich zurückgegangen.

#### Weitere heterologe Methoden:

##### Eizellspende

Das Pendant zur Samenspende, also die Eizellspende, ist in Österreich nicht erlaubt, in einigen Ländern des benachbarten Auslandes aber durchaus üblich. Eine Eizellspende ermöglicht Frauen, die keine oder schlecht funktionierende Eierstöcke haben, den Zugang zu einer künstlichen Befruchtung. Dies betrifft insbesondere Frauen über 40 Jahren, deren Eierstockfunktion in manchen Fällen altersbedingt schon sehr eingeschränkt sein kann.



##### Leihmutterschaft

Von Leihmutterschaft wird gesprochen, wenn eine Frau nach künstlicher Befruchtung für ein Paar ein Kind austrägt und zur Welt bringt. Die Eizelle kann dabei entweder von der Leihmutter (in den meisten Fällen) oder aber von jener Frau stammen, die das Kind in der Folge aufzieht und somit auch die genetische Mutter ist.

##### Eine Eizelle unter dem Mikroskop.

Am Unterrand des Bildes Konturen der Haltepipette (IVF-Amb. AKH-Wien).

Sämtliche Formen der Leihmutterschaft sind in Österreich verboten, in einigen nordeuropäischen Ländern und in den USA haben sich Institute auf die Vermittlung von Leihmutter-schaften und die damit verbundene Beratung, Betreuung und Behandlung spezialisiert.

#### In-vitro-Fertilisation (IVF)

Unter künstlicher Befruchtung (in vitro = im Glas) versteht man die Verschmelzung von Ei- und Samenzellen außerhalb des Körpers.

Der Frau werden dabei (nach vorangegangener Hormonstimulation) mittels Punktion (durch die Scheide) Eizellen entnommen, die in einer Glasschale mit dem Samen des Mannes zusammengebracht werden. Kommt es zu einer Befruchtung (als Zellteilung mikroskopisch sichtbar), werden zumeist drei Embryonen nach zwei bis drei Tagen in die Gebärmutter eingesetzt. Dieser Vorgang wird als Embryotransfer bezeichnet. Die meisten Kliniken nehmen beide Eingriffe ambulant vor. Ruhezeiten sind jedoch einzuhalten.

Die IVF-Methode sollte eingesetzt werden, wenn Störungen im Bereich der weiblichen Eileiter vorliegen. Aber auch bei Paaren, die aus ungeklärter Ursache nicht schwanger werden (= „idiopathische Sterilität“), kann ein IVF-Versuch Aufschluss über mögliche Ursachen der Kinderlosigkeit geben.

Die Erfolgsrate von IVF-Behandlungen wird von österreichischen Kliniken zwischen 15 % und 25 % angegeben (sog. „Baby take home rate“) und entspricht damit ungefähr der natürlichen Schwangerschaftsrate. Paare sollten sich bei der Entscheidung für eine künstliche Befruchtung jedenfalls auf drei bis vier Versuche einstellen.

#### IVF mit ICSI (= Intra-Cytoplasmatische Spermieninjektion)

Bei dieser Sonderform der künstlichen Befruchtung werden einzelne, ausgesuchte Spermien unter dem Mikroskop direkt in die entnommenen Eizellen der Frau injiziert. Damit wird eine Befruchtungsrate (Zellteilung) in über 90 Prozent erzielt. Erfolgversprechend ist diese Methode vor allem bei schlechtem Samenbefund, bei welchem eine Durchdringung der Eizellenwand erschwert ist.



##### MESA/TESA

Sollte der Samenbefund keine normalen Spermien ergeben bzw. sich keine Spermien im Ejakulat befinden, so ist es seit einiger Zeit möglich, den Nebenhoden zu punktieren und auf diese Weise Samen zu gewinnen und mittels ICSI zur Befruchtung zu führen.

##### ICSI unter dem Mikroskop

In der Mitte die befruchtete Eizelle, der schwarze Punkt in der Eizelle ist ein Samen. Am Oberrand des Bildes sieht man die Glaskapillare, mit der der Samen angespritzt wurde. Am Unterrand Konturen der Haltepipette. (TVF-Amb. AKH-Wien).

Aus diesen neuen Methoden der Fortpflanzung haben sich zwei für Hämophilie zukünftige und zu diskutierende Möglichkeiten ergeben:

Geschlechtsbestimmung:

Aufgrund der IVF mit ICSI kann man mittels mehrerer Verfahren entweder ein männliches oder weibliches Spermium in die jeweilige Eizelle implantieren und damit das Geschlecht vorbestimmen. Diese „Geschlechtsvorbestimmung“ ist derzeit in Österreich verboten und könnte bei der erbbedingten Hämophilie den x-chromosomalen Erbgang unterbrechen. Eine Gesetzesänderung bzw. Ausnahmeregelung sollte hier diskutiert werden. Da die Gefahr des Missbrauches besteht und auch ethische Aspekte eine Rolle spielen, wird diese Diskussion einen längeren Zeitraum in Anspruch nehmen müssen.

Ethisch unproblematisch erscheint eine weitere Möglichkeit:

Die Reinigung des Samens von Hepatitis- und HIV-Viren bzw. die Verwendung nicht infizierter Spermien. Dies ist technisch bereits möglich; leider sind die Kosten noch relativ hoch. Natürlich ist auch die Kombination beider Methoden bei infizierten Hämophilen möglich.

## Schwangerschaft



Die Schwangerschaft bei Paaren mit hämophilem Partner ist nur der Vollständigkeit halber erwähnt.

Eine Fruchtwasserpunktion (= Amniozentese) ist bei Paaren über 35 Jahren (Frau) bzw. gemeinsames Alter über 75 Jahren zu empfehlen, da ab diesem Alter Erbschäden gehäuft vorkommen. Bei jüngeren Paaren ist eine Fruchtwasserpunktion nur bei erblicher Belastung von chromosomalen Erkrankungen (z. B. Mongolismus) angezeigt. Eine diesbezügliche human-genetische Beratung durch einen Spezialisten ist in jedem Fall anzuraten.

Im Falle einer Infektion des Partners ist durch mechanische Verhütung eine Ansteckung der Schwangeren in jedem Falle zu vermeiden. Sollte die Partnerin eine Hepatitis B haben, ist eine Impfung des Neugeborenen innerhalb von 48 Stunden durchzuführen.

Weiters ist bei einer HIV-Infektion eine so genannte „Boosterung“ des Virus (Verstärkung durch gegenseitige Übertragung der Viren) durch ungeschützten Verkehr zu vermeiden.

Eine antivirale Therapie ist besonders in der Schwangerschaft sinnvoll, da eine Übertragung auf das Neugeborene von dem so genannten „Virusload“ abhängig ist (damit meint man die Anzahl der Viren im Blut).

## Geburt und Wochenbett

Eine natürliche, vaginale Geburt stellt ein besonderes Erlebnis dar und sollte primär angestrebt werden.

Nicht zuletzt werden die heutigen Möglichkeiten der sanften, aber medizinisch überwachten Geburten in sehr vielen Varianten in fast jedem Krankenhaus angeboten. Hier sind die Wassergeburt, das Romarad und die Hockergeburt zu erwähnen. Die Entbindungsart ist bei fraglich hämophilen Neugeborenen frei zu wählen; eine vaginale Geburt kann ohne weiteres Risiko durchgeführt werden.

Bei HIV-positiven Schwangeren werden an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde am AKH in Wien derzeit nur Kaiserschnitte durchgeführt. Dies erfolgt in Anlehnung an Deutschland, wo große Studien gezeigt haben, dass damit das Übertragungsrisiko sehr gering ist. An dieser Stelle ist auch zu bemerken, dass nach neuesten Studien (bayrische Perinatalerhebung) der Kaiserschnitt aufgrund der modernen Anästhesie statistisch das geringere Risiko für Mutter und Kind darstellt.

Auch die Folgen einer vaginalen Entbindung durch die Dehnung des Geburtskanals, sind bei Kaiserschnittentbindungen nicht evident, diese können zu Blasen- und Darm-entleerungsstörungen führen. Aus diesem Grund ist seit einigen Jahren die so genannte „Wunschsectio“ salonfähig geworden. Jede Schwangere kann den Wunsch nach einer Schnittentbindung äußern. Diesem muss nach ausführlicher Aufklärung auch entsprochen werden. Doch ein Argument spricht nach wie vor für die vaginale Entbindung: Das so genannte „bonding“ = Bindung zwischen Mutter und Kind, ist deutlich stärker ausgeprägt. Falls die Schwangere nur große Angst vor dem Geburtsschmerz hat, ist ein Kaiserschnitt nicht sinnvoll, da eine schmerzlose Geburt mit Hilfe des so genannten „Kreuzstiches“ (Epiduralanästhesie) möglich ist.

Im Wochenbett gilt dem Neugeborenen die größte Aufmerksamkeit:

Infektionen müssen erkannt bzw. durch rechtzeitige Impfung verhindert werden. Die kinderärztliche Untersuchung umfasst neben den klassischen diagnostischen Schritten (Hüftdysplasie etc.) bei fraglich hämophilen Neugeborenen die Faktoren Bestimmung.

Stillen ist prinzipiell nur bei HIV-Infektionen nicht sinnvoll, bei Hepatitis B nach erfolgter Impfung unproblematisch.

## PSYCHOSOZIALE ASPEKTE DER HÄMOPHILIE BEI ERWACHSENEN

Robert Bachhuber

### Hämophiler, na und!

Offensichtlich fällt es Menschen schwer, sich gegenseitig in ihrer Gesamtheit wahrzunehmen und gerade Menschen mit Einschränkungen werden leicht auf ihre Behinderung reduziert. In der Behandlung der Hämophilie hat es in den letzten 40 bis 50 Jahren verschiedene, radikale Umbrüche gegeben, die es einem (Gott sei Dank) unmöglich machen, von dem Hämophilen zu sprechen.

DIE MEDIZINISCHE SITUATION VON HÄMOPHILEN MÄNNERN FRÜHER UND HEUTE	
FRÜHER	HEUTE
Verbluten	Moderne Behandlungszentren
Verarmen	Faktorenpräparate in ausreichender Menge und Qualität
Verkrüppeln	Korrigierende orthopädische Hilfsmittel und Eingriffe Differenzierte Physiotherapie und Sportprogramme
	Aber: <ul style="list-style-type: none"> <li>- HIV-infiziert?</li> <li>- HCV-infiziert?</li> <li>- Creutzfeld-Jakob-infiziert?</li> </ul>

Die obige Tabelle verdeutlicht schlagwortartig die ungeheuren positiven Veränderungen, die vor allem den Faktorenpräparaten zuzusprechen sind. Die Hämophilie hat sich durch diese zu einer gut beherrschbaren chronischen Krankheit entwickelt, so weit, dass man – zumindest für die jüngere Generation – mittlerweile von einer „unsichtbaren Behinderung“ sprechen kann.

Leider waren diese Präparate jedoch zu Beginn ihres Einsatzes mit Hepatitis- und HI-Viren kontaminiert, wodurch viele Menschen mit Hämophilie zu Tode gekommen sind bzw. noch immer davon bedroht sind.

### DIE MEDIZINISCHE SITUATION VON HÄMOPHILEN MÄNNERN IN EINER UNGEFÄHREN ALTERSEINTEILUNG

Älter als (ca.) 45 Jahre	(ca.) 35–45 Jahre	Jünger als (ca.) 35 Jahre
i.d.R. große Gelenkschäden	geringere Gelenkschäden	i.d.R. geringe Gelenkschäden
meist HCV-infiziert	oft HCV-infiziert	nicht HCV-infiziert
teilweise HIV-infiziert	teilweise HIV-infiziert	nicht HIV-infiziert

Wie die folgende Tabelle darstellt, hängt die Problematik der Auswirkungen der Hämophilie neben dem Schweregrad aufgrund des Ausmaßes des Gendefekts zuerst einmal davon ab, ob der hämophile Patient weitgehend mit oder ohne Faktorenpräparate aufwuchs, die erst in den 70er Jahren zum Einsatz kamen. Daraus folgt das Ausmaß der Gelenkschädigungen und somit der körperlichen Einschränkungen.

Daneben ist entscheidend, ob verseuchte Faktorenpräparate injiziert wurden und es zu Hepatitis- und / oder HIV-Infektionen Ende der 70er, Anfang der 80er Jahre gekommen ist. Alle Präparate (ein Teil, von denen i.d.R. nur Kinder profitierten, schon früher) waren erst ab etwa 1985 durch verschiedene Virusinaktivierungsverfahren sicher gemacht worden. Deswegen haben vor allem Patienten, die heute unter etwa 35 Jahre alt sind, den vollen Gewinn aus den Faktorenpräparaten ziehen können. Bei ihnen konnten zum einen die Blutungen bereits so gut kontrolliert werden, dass es zu keinen nennenswerten Gelenkschädigungen kam. Zum anderen sind sie glücklicherweise von Infektionen verschont geblieben. Hämophile Männer haben sich an den medizinischen Fortschritt gewöhnt und können dadurch ein weitgehend normales, weil selbstbestimmtes, Leben führen.

### Was sagen hämophile Menschen selbst über die Beeinträchtigungen, die ihnen die Hämophilie auferlegt?

„Hämophilie ist eine chronische Krankheit geworden. Ich bin im Allgemeinen nur sehr selten gehandikapt.“ (Herr K., mittelschwere Häm., 33 J.)

„Hämophilie? Das vergesse ich eigentlich immer wieder.“ (Herr F., schwere Häm., 35 J.)

„Meine Hämophilie merke ich beim Spritzen, also 15 Minuten lang alle 2 Tage.“ (Herr S., schwere Häm., 65 J.)

In den Gesprächen mit hämophilen Patienten zeigt sich, dass die Hämophilie selbst aufgrund der Faktorenpräparate fast völlig in den Hintergrund getreten ist. Selbst Freunde oder Familienangehörige von jüngeren Hämophilen werden nicht merken, dass eine Schwerbehinderung vorliegt. Man kann heute beruhigt von einer vollen Integration von hämophilen Menschen in die Gesellschaft sprechen.

Das Vorhandensein einer chronischen Erkrankung wird dem hämophilen Menschen in vollem Maße erst wieder bewusst, wenn besondere Umstände die medizinische Versorgung beeinträchtigen:

„In meinem Fall war es das Auftreten eines Hemmkörpers gegen die Faktoren. Einem Hämophilen, dem in seiner Kindheit und Jugendzeit keine oder nur sehr unzureichende Behandlungsmöglichkeiten bei Blutungsereignissen zur Verfügung standen, wird schlagartig wieder bewusst, dass er doch noch Bluter ist. Die Bilder längst vergangener Zeiten mit wochenlangen Erkrankungen treten wieder zutage und eine gewisse Zukunftsangst rückt in den Mittelpunkt. Auch wird das langsam gewonnene Vertrauen in die Faktorenkonzentrate und die damit erreichte Lebensqualität erneut in Frage gestellt. Auch, wenn wie in meinem Fall, dieser Hemmkörper nach einer entsprechenden Therapie nicht mehr nachweisbar war, bleiben Ängste, ob und wann dies wieder auftreten kann. Nicht nur für mich, sondern auch für alle anderen Betroffenen hoffe ich, dass der medizinische Fortschritt dieses Krankheitsbild bald besser verstehen und beherrschen kann.“ (Herr S., schwere Häm., 65 J.)

### Ist eine psychosoziale Betreuung notwendig?

Bezüglich der Einschränkungen durch die Hämophilie selbst kann man sagen, dass eine psychosoziale Unterstützung nur begrenzt notwendig ist. Als Themen der psychosozialen Beratung stellen sich grundsätzlich bei einer Hämophilie:

- Ablösung vom Elternhaus (Gefahr eines verzögerten Selbständigwerdens)
- Akzeptanz der chronischen Krankheit (lebenslange Abhängigkeit von medizinischer Versorgung, Nebenwirkungen der Hämophiliebehandlung wirken sich auf das Selbstbild aus)
- Unterstützung beim Krankheitsmanagement (Ermutigen zu Selbstsubstitution, Krankengymnastik, Umgang mit einer evtl. körperlichen Behinderung bzw. Einschränkung, ...)
- Ängste bezüglich der Faktorensicherheit bzw. Nebenwirkungen (HIV-, HCV-Problematik, Diskussion der möglichen Creutzfeld-Jakob-Übertragung)
- Beruf und Hämophilie (Einschränkungen in der Berufswahl, Schwerbehindertenstatus)
- Partnerschaft und Hämophilie („Wie sage ich meiner (neuen) Partnerin, dass ich eine Hämophilie habe?“ Vererbungsproblematik bei Kinderwunsch, ...)
- sozialrechtliche Fragen (Schwerbehindertenausweis, Berentung, ...)

## Belastungen aufgrund kontaminierter Faktorenpräparate - HIV/AIDS

„Die Hämophilie wäre mir ja egal. Aber dass ich die Seuche erwischt habe...“  
(Herr T., schwere Häm., mittlerweile an AIDS verstorben)

Der Beratungsbedarf verursacht durch verseuchte Faktorenpräparate ist dagegen ungleich höher. Ungefähr die Hälfte aller behandlungsbedürftigen Hämophilen wurde tragischer Weise mit HIV infiziert. Mitte der 80er Jahre wurde dies den Betroffenen mitgeteilt, mit dem Hinweis, dass sie noch etwa drei Jahre zu leben hätten. Zum Glück leben 27 bis 35 Prozent (s. [www.dhg.de](http://www.dhg.de)) der damals Infizierten immer noch, aber eben mit der ständigen Belastung, dass es zum Krankheitsausbruch kommen könnte. Es ist eine besondere Leistung der infizierten Hämophilen, nun schon so lange mit dem Bewusstsein dieser Bedrohung zurechtzukommen.

Glücklicherweise gab es auch auf dem Gebiet von HIV und AIDS einen großen medizinischen Fortschritt. Die Bekämpfung von opportunistischen Infektionen ist deutlich vorangeschritten und seit der Einführung von HIV-spezifischen Kombinationstherapien ist es zu einem deutlichen Rückgang von AIDS-Sterbefällen gekommen. Optimisten sprechen davon, dass sich aufgrund der Fortschritte AIDS zu einer weiteren chronischen Krankheit entwickelt hat. Heilbar ist AIDS zum gegenwärtigen Stand jedoch noch nicht, lediglich der Krankheitsausbruch kann hinausgeschoben werden. Die Kombinationstherapien selbst verlangen ein hohes Maß an Compliance und manche Präparate zeigen z.T. beträchtliche Nebenwirkungen.

### (zusätzliche) Themen für HIV-infizierte Hämophile

- Hoffnungen und Ängste bezüglich der Kombinationstherapien
- Compliance bezüglich Medikamenteneinnahme
- Umgang mit Sexualität und Kinderwunsch bei HIV-Infizierung
- Partnerschaftsprobleme und familiäre Konflikte
- Angst vor der Manifestation von AIDS
- Angst vor sozialer Stigmatisierung und Isolierung
- Angst um die Zukunft der Angehörigen

## Die HCV-Problematik

„Irgendwie dachte ich immer, dass mich HCV nichts angeht, obwohl auf jeder Veranstaltung davon gesprochen wurde.“ (Herr R., schwere Häm., 35 J.)

„Ich war eigentlich nur froh, dass ich nicht HIV erwischt habe. Dass es da noch HCV gibt, wurde mir jetzt erst klar.“ (Herr S., schwere Häm., 54 J.)

„Es hieß doch immer: ‚Bluter haben halt erhöhte Leberwerte‘, und jetzt ist es auf einmal ein Problem.“ (Herr D., mittelschwere Häm., 41 J.)

Leider steht nicht allein die Bedrohung durch AIDS im Raum. In der Vergangenheit wurden viele Hämophile mit verschiedenen Hepatitis-Viren infiziert, darunter mit dem Hepatitis-C-Virus, das in etwa 80 % der Fälle zu einer chronischen Leberentzündung mit dem Ergebnis Leberzirrhose und Leberversagen führt.

Dieser Prozess benötigt zwar 20 bis 30 Jahre, doch liegt der Zeitpunkt der meisten HCV-Infektionen auch lange zurück. Mittlerweile gibt es zwar auch eine Therapie für die chronische HCV-Infektion, tragischerweise sind die meisten Hämophilen jedoch mit einem Subtyp von HCV infiziert, der auf diese Behandlung eher schlecht anspricht.

Schwierig ist zudem die Doppelinfektion mit HIV und HCV und die gegenseitigen therapeutischen Einschränkungen. Angesichts der immensen Belastung verstärken sich bei den Betroffenen Ohnmachtserleben und Verzweiflung.

### Themen um HCV allgemein

- Umgang mit der Bedrohung durch Hepatitisviren
- Interferon/Ribavirin-Therapie hat z.T. sehr starke Nebenwirkungen
- evtl. anstehende Lebertransplantation
- Forderungen nach finanzieller Entschädigung wegen der HCV-Infektion

### Themen bei einer Doppelinfektion mit HIV und HCV

- Lebertransplantation i.d.R. nicht möglich
- i.d.R. raschere Progression der HCV-Infektion
- Therapien schränken sich zum Teil gegenseitig ein
- die Kombinationstherapie bei HIV kann eine Hepatitis aktivieren
- HCV-Therapie benötigt unter Umständen ein Absetzen der Kombi (Resistenzbildung und Krankheitsprogression drohen).

## Bedarf von Angehörigen

„Bei jedem Schnupfen oder Ausschlag oder wenn es ihm einfach nicht gut geht denke ich: jetzt geht es los, jetzt bricht das AIDS aus“.

(Frau B., Mutter eines HIV-infizierten Hämophilen)

Bisher wurde nur über den Bedarf von hämophilen Patienten selbst gesprochen. Natürlich benötigen auch deren Angehörige Unterstützung – manchmal mehr als die Betroffenen selbst. Durch die HIV/AIDS-Problematik haben sich manche Betroffene und ihre Familien von ihrer sozialen Umwelt zurückgezogen und stehen mittlerweile sehr isoliert da. Gerade im Hinblick auf diese Isolierung ist Unterstützung angebracht. Im Zuge der gegenwärtigen relativen Entspannung um das Thema AIDS, sollte betroffenen Familien die Wichtigkeit und Möglichkeit einer Öffnung nach außen hin aufgezeigt werden, damit eine effizientere Entlastung möglich wird.

### Themen für Angehörige sind u.a.:

- Angst vor sozialer Stigmatisierung und Isolierung aufgrund irrationaler AIDS-Ängste in der Bevölkerung, die immer noch bestehen!
- Umgang mit der Bedrohung durch HIV und HCV
- Umgang mit Ohnmacht und Trauer bei den Angehörigen

### Ausblick

Die vielfältigen Entwicklungen im Hämophiliebereich in den letzten 50 Jahren beinhalten ein unglaubliches Wechselbad von Hoffnung, Angst, Entlastung und Enttäuschung für hämophile Menschen und deren Angehörige. Die Angebote von Selbsthilfegruppen und Beratungseinrichtungen (sei es Einzelberatung, Gruppentherapie oder die Teilnahme an Veranstaltungen) werden den Betroffenen nahe gelegt. Diese sollten sich nicht scheuen, derartige Hilfen anzunehmen und für sich zu nutzen. Die speziellen und teilweise extremen Belastungen und Lebensanforderungen übersteigen leicht die Bewältigungsmöglichkeiten und Lösungsstrategien des Einzelnen und können Menschen an die Grenze zur Überforderung bringen.

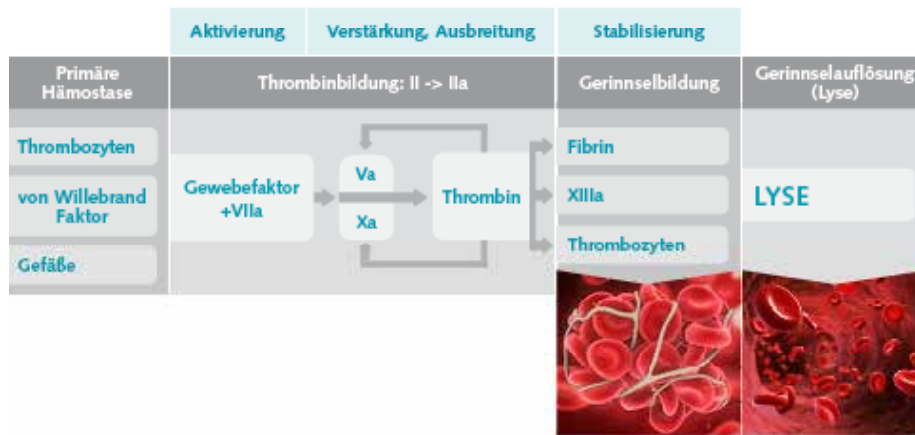
# BLUTUNGSURSACHEN, BLUTUNG UND BLUTSTILLUNG

Werner Streif

## Blutungsursachen

Bei Verletzungen führt ein komplexes System zur Blutstillung. Die entscheidenden Komponenten sind:

- **Gefäßwand**
- **Blutplättchen** (Thrombozyten) und **von Willebrand Faktor** (=primäre Hämostase)
- **Gerinnungskaskade** (=sekundäre Hämostase)



Die **Gefäßwand** zieht sich zusammen, damit der Blutverlust verringert wird.

Mögliche Probleme:

- Angeborene Erkrankungen/Fehler der Gefäßwand
- Entzündliche Erkrankungen der Gefäße
- Schwere Infektionen/Sepsis mit erhöhter Durchlässigkeit der Gefäßwand

Der **von Willebrand Faktor** (vWF) bindet an die verletzte Gefäßwand (Endothel) und ermöglicht die Anlockung und Aktivierung von Thrombozyten zur Bildung eines primären Gerinnsels.

Mögliche Probleme:

- Von-Willebrand-Syndrom Typ 1 bis 3
- Mangel an Thrombozyten
- Störungen der Thrombozytenfunktion

Die **Gerinnungsfaktoren** bewirken in einer Kaskadenreaktion die Ausbildung eines stabilen Gerinnsels, das weiteren Blutverlust verhindert und die Abheilung der Verletzung einleitet. Blutgerinnungsfaktoren sind Eiweiße, die in der Leber gebildet und ins Blut abgegeben werden. Der Vorgang läuft in Phasen ab.

### 1. Aktivierungsphase

Faktor VII, der durch Gewebefaktor aktiviert wird, spielt dabei eine zentrale Rolle.

Mögliche Probleme:

- Faktor VII-Mangel

### 2. Verstärkungsphase

In der Aktivierungsphase gebildetes Thrombin (Faktor IIa) aktiviert Thrombozyten und Faktor X. Der aktivierte Faktor X bildet mit Faktor V u.a. Blut-, Zellteilen und Calciumionen einen Komplex, der Prothrombin (Faktor II) in Thrombin umwandelt. Die aktivierten Faktoren IX und VIII aktivieren ebenfalls Faktor X. Von Willebrand Faktor schützt Faktor VIII vor raschem Abbau.

Mögliche Probleme:

- Faktor V-Mangel
- Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A)/von-Willebrand-Syndrom
- Faktor IX-Mangel (Hämophilie B)
- Faktor XI-Mangel
- Niedrige Thrombozytenzahl
- Störungen der Thrombozytenfunktion

### 3. Ausbreitungsphase

Ein aus der Verstärkungsphase resultierender „Thrombin Burst (IIa)“ aktiviert Faktor XIII und wandelt Fibrinogen in Fibrin um. Es kommt zur Ausbildung eines stabilen Gerinnsels (Fibrinnetz).

Mögliche Probleme:

- Prothrombin (Faktor II) Mangel
- Fibrinogen (Faktor I) Mangel
- Gestörte Fibrinogenfunktion (Dysfibrinogenämie)
- Faktor XIII-Mangel

### 4. Nachphase oder Stabilisierung

Das Blutgerinnsel verfestigt sich und zieht sich zusammen. Erst jetzt ist die Verletzung komplett geschlossen.

Mögliche Probleme:

- Niedrige Thrombozytenzahl
- Störungen der Thrombozytenfunktion
- Fibrinogen (Faktor I) Mangel
- Gestörte Fibrinogenfunktion (Dysfibrinogenämie)
- Faktor XIII-Mangel

Eine Blutungsneigung kann viele Ursachen haben. Nur nach Beurteilung durch eine erfahrene Person oder einen Arzt und diversen Laboruntersuchungen, die die Verdachtsdiagnose bestätigen, kann eine gezielte Behandlung durchgeführt werden.

MERKMAL	PRIMÄRE HÄMOSTASE (von-Willebrand-Syndrom Thrombozytenfunktionsstörung)	SEKUNDÄRE HÄMOSTASE (Faktorenmangel)
<b>Sichtbare Blutung:</b> Hämatome Schleimhautbluten Nasenbluten	Häufig Häufig Häufig	Häufig Selten Selten
<b>Verdeckte Blutung:</b> Muskelblutung Gelenkblutung	Selten Sehr Selten	Häufig Häufig
<b>Blutungsbeginn</b>	"Sofort"	"Nachbluten"

**Blutung**

Blutungen sind auch bei völlig gesunden Kindern und Erwachsenen häufige Ereignisse. Blutungen können, aber müssen keine Schmerzen verursachen. Erst wenn sie gehäuft auftreten und/oder schwerwiegend sind, wird eine ärztliche Behandlung notwendig sein. Blutungen müssen nach Häufigkeit ihres Auftretens, Ort und Schweregrad unterschieden werden. Es gibt Blutungen, die untypisch für ihre Ursache sind oder überhaupt spontan auftreten. Manche Blutungen sind typisch für gewisse Altersstufen. Falls schon mehrere Blutungen an einer Stelle aufgetreten sind, können dadurch verursachte Gewebsentzündungen und -veränderungen, wie beispielsweise beim sogenannten Zielgelenk des Hämophilen, selbst Ursache für weitere Blutungen werden.

Eine schon bestehende Blutungsneigung wird am häufigsten durch eine niedrige Thrombozytenzahl oder eine eingeschränkte Thrombozytenfunktion verstärkt. Während angeborene Störungen der Thrombozytenfunktion eine sehr seltene Gruppe von Erkrankungen sind, sind erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen sehr häufig;

Laboruntersuchungen der Thrombozytenfunktion werden in der klinischen Routine üblicherweise nicht durchgeführt, was dazu führt, dass Störungen übersehen werden. Erworbene Thrombozytenstörungen führen bis auf wenige Ausnahmen, wie nach Einnahme von Aspirin, zu einer geringen bis moderaten Steigerung der Blutungsneigung. Durch die Kombination mehrerer Faktoren, wie gleichzeitige niedrige Thrombozytenzahl oder Faktorenmangel, kann es zu einer klinisch bedeutsamen Zunahme der Blutungsneigung kommen.

**Medikamente, Nahrungsmittel, Gewürze und Vitamine mit Einfluss auf die Thrombozytenfunktion.**

Abkürzungen: a.T.A. = abnormale Thrombozyten Aggregation a.B.Z. = abnormale in vivo Blutungszeit

AGENS	ABNORMALITÄT
<b>Antiphlogistika</b>	
Phenylbutazone	a.T.A.
Piroxicam	a.T.A.
Naproxen	a.T.A./ a.B.Z.
Acetylsalicylsäure	a.T.A./ a.B.Z.; klin. Blutungen
Diclofenac	a.B.Z.; klin. Blutungen
Ibuprofen	a.T.A.
<b>Kardiovaskuläre Medikamente</b>	
Dipyridamole	a.T.A.
Diltiazem	a.T.A.
Isosorbidmononitrat	a.T.A.
Nimodipin	a.T.A.
Propranolol	a.T.A.
Verapamil	a.T.A.
Nifedipin	a.T.A.
Nitroglycerin/ Glyceroltrinitrat	a.T.A./ a.B.Z.

AGENS	ABNORMALITÄT
<b>Antiepileptika</b>	
Valproinsäure/ Valproat	a.T.A.
<b>Antidepressiva</b>	
Duloxetin	klin. Blutungen
<b>Chemotherapeutika</b>	
Asparaginase	a.T.A.
<b>Antihistaminika</b>	
Chlorpheniramin, Diphenhydramin, Pyrilamin	a.T.A. in vitro
<b>β-Lactam Antibiotika, Penicilline</b>	
Mezlocillin, Piperacillin	a.T.A./ a.B.Z.; klin. Blutungen
Ampicillin, Penicillin G/ Benzylpenizillin	a.T.A./ a.B.Z.
<b>Cephalosporine</b>	
Cefotaxim	a.B.Z.; klin. Blutungen
Cefamandol	klin. Blutungen
Nitrofurantoin	a.B.Z.; klin. Blutungen



AGENS	ABNORMALITÄT
<b>Antikoagulantien u. fibrinolytische Medikamente</b>	
Heparin	a.T.A./ a.B.Z.
Alteplase	a.B.Z.; klin. Blutungen
<b>Anästhetika und Narkotika</b>	
Benzocain	a.T.A.
Kokain	a.T.A.
Hydroxychloroquin	a.T.A.
Lidocain	a.T.A.
Procain	a.T.A.
Tetracain	a.T.A.
Halothan	a.T.A.
Morphin	a.T.A.
NO	a.T.A.
<b>kombinierte Chemotherapie</b>	
Cisplatin, Cyclophosphamid	a.T.A.
Carmustin oder Melfalan, Vincristin	a.T.A.
Carmustin, Daunorubicin	a.T.A.
Plicamycin	a.T.A./ a.B.Z.; klin. Blutungen
<b>Andere Medikamente</b>	
Guaifenesin	a.T.A.
Montelukast	a.T.A.

AGENS	ABNORMALITÄT
<b>Nahrungsmittel, Gewürze und Vitamine</b>	
Ingwer	a.T.A.
Vitamin C/Ascorbinsäure	a.T.A.
Kreuzkümmel, Gelbwurz (Kurkuma), Nelken	a.T.A.
Alkohol, n-3 Fettsäuren	a.T.A./ a.B.Z.
Omega-3 Fisch Öl, Gingko, Ginseng	a.T.A.
Mu-Err Pilz, Knoblauch	a.B.Z.; klin. Blutungen
<b>Radiographische Kontrastmittel</b>	
Iopamidol	a.T.A.
Diatrizoat/Amidotrizoesäure	a.T.A.
Meglumin Diatrizoat und Natrium Diatrizoat	a.T.A.
<b>Granulocyte Colony Stimulating Factor G-CSF</b>	
Filgrastim/Lenograstim	a.T.A.
<b>Prostaglandine</b>	
Alprostadil	a.T.A.
Epoprostenol	a.T.A.
Iloprost	a.T.A.

Viele wichtige Medikamente wirken noch Tage nach der letzten Einnahme weiter, wie Antiphlogistika (nicht steroidale Antirheumatika; NSAR) mindestens 3 Tage (unterschiedliche HWZ!) und Aspirin® (ASS) 5 bis 10 Tage.

## Blutstillung

Nur durch Ausbildung eines stabilen Gerinnsels kann eine vollständige Blutstillung erreicht und ein gefährlicher Blutverlust verhindert werden.

Der Ersatz von fehlenden oder in der Funktion eingeschränkter Thrombozyten und/oder Gerinnungsfaktoren, ist die wichtigste und effektivste Maßnahme für die Ausbildung eines stabilen Gerinnsels und vollständigen Blutstillung bei angeborenen und erworbenen Störungen der Gerinnung. Darüber hinaus kann durch weitere Maßnahmen Blutungsrisiko, Blutungsneigung und Blutverlust vermindert werden.

### Allgemeine und spezielle blutstillende Maßnahmen:

- Prophylaktische Maßnahmen
  - Geeigneter Verletzungsschutz, wie Helm tragen
  - Vermeidung und Absetzen von blutungsfördernden Medikamenten (z.B. Aspirin®), soweit möglich
  - Verschiebung von chirurgischen Eingriffen bis zur labortechnischen Beurteilung der Blutungsursache, soweit möglich
  - Erstellung eines Behandlungsplans und Sicherstellung der Versorgung mit Medikamenten (z.B. Faktorenkonzentrat)
- Lokalmaßnahmen
  - Wundkompression und Druckverband
  - Lokaltherapie mit Fibrinkleber, lokalen Hämostyptika (z.B. Quikclot Combat Gauze®)
  - Chirurgische Blutstillung
- Bluttransfusion
  - Hämatokrit und Hämoglobin im Altersnormbereich, mind. Hb > 8,0G/L anstreben
  - Thrombozytenzahl mind. 50 bis 100G/L anstreben
- Antifibrinolytika
  - Tranexamsäure lokal, enteral, parenteral
  - Gut kombinierbar mit anderen Maßnahmen
  - Nicht geeignet bei Blut im Harn
- Desmopressin (DDAVP) parenteral oder intranasal
  - mittelschwere / leichte Hämophilie A
  - Von-Willebrand-Syndrom Typ I
  - Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen (Granuladefekte)
  - Nicht geeignet für Kinder unter 2 bis 3 Jahren
  - Nicht geeignet für Schwangere
  - Nicht geeignet bei Krampfleiden
  - Nicht geeignet bei koronarer Herzkrankheit
  - Gefahr der Wasserintoxikation

- Rekombinanter Faktor VIIa (Novoseven®)
  - Faktor VII Mangel
  - Hemmkörperhämophilie
  - Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen (Rezeptordefekte)
- FEIBA®
  - Hemmkörperhämophilie
- Fibrinogenkonzentrate
  - Bei starkem Blutverlust
  - Bei starker Hämodilution durch Infusionen
- Prothrombinkomplekonzentrate (PPC)
  - Bei Lebererkrankungen
- Hormonpräparate („Pille“)

## HÄMOPHILIE – BERUFSWAHL

Franz Freisinger, Heimo Ramschak

In den 40er Jahren des vergangenen Jahrhunderts lag die mittlere Lebenserwartung der Hämophilen bei etwa 15 Jahren, in den 60ern bei etwa 40 Jahren.

In dieser Zeit war das Schicksal der Bluterkranken charakterisiert durch die „drei V“ nach Prof. R. Marx (München):

- Verkrüppeln an den Folgen der rezidivierenden Blutungen
- Verarmen auf Grund eines durch wiederholte Krankenstände während der Schul- und Berufsausbildung in der Regel schlechten sozialen und beruflichen Status
- Verbluten an der Grundkrankheit

In den 70er Jahren hatte sich die Lebenserwartung durch die ausreichende Verfügbarkeit und konsequente Anwendung der Blutgerinnungsfaktoren – Konzentrate praktisch normalisiert, die „drei V“ hatten ihre Bedeutung im Wesentlichen verloren, allerdings erschien ein viertes V, das eine der größten Katastrophen in der Geschichte der Humanmedizin verursachen sollte: das Virus (HIV).

Seit den 80er Jahren stehen nun aus menschlichem Plasma hergestellte, virusinaktivierte Faktorenkonzentrate in ausreichender Menge zur Verfügung, sodass heute eine sichere und adäquate Prophylaxe oder Therapie durchgeführt werden kann.

Seit den 90er Jahren stehen zusätzlich rekombinant (gentechnisch) hergestellte Faktorenkonzentrate zur Verfügung, die nach dem heutigen Stand des Wissens ein Höchstmaß an Sicherheit bei der Behandlung der Hämophilie garantieren.

Diese Tatsachen haben einen wesentlichen Einfluss auf die Schul- und Berufsausbildung von Hämophilen:

- Blutungsbedingte Fehlzeiten (Krankenstände) können auf ein Minimum reduziert, wenn nicht durch eine entsprechende Prophylaxe sogar gänzlich vermieden werden.

Der Schulabschluss und der Abschluss der Berufsausbildung

- müssen sich heute nicht mehr von dem eines gerinnungsgesunden Mitmenschen unterscheiden.
- erlauben heute eine vollständige schulische, berufliche und soziale Integration des Hämophilen.

Wenn auch das angestrebte Berufsziel aus heutiger Sicht für einen Hämophilen sehr gut erreichbar ist, so sollte das Ziel selbstkritisch gewählt werden.

Es sollten Berufe vermieden werden,

- die mit einer erhöhten Gefahr von Verletzungen durch Geräte oder Maschinen, oder solche, die mit Sturzgefahr verbunden sind
- die täglich langes Stehen erfordern oder allgemein eine schwere körperliche Tätigkeit darstellen

Unter Berücksichtigung dieser Überlegungen sollten heute durch die derzeitigen blutgerinnungsspezifischen Therapieformen alle Hämophilen in der Lage sein, einen geeigneten Beruf zu wählen, eine entsprechende Schul- und Berufsausbildung ungehindert zu absolvieren, um zuletzt im schulischen, beruflichen und sozialen Netz voll integriert zu sein („Ich bin Bluter, na und?“).

## DIE HÄMOPHILIE ALS BEHINDERUNG

Hubert K. Hartl, Thomas Schindl

Seit geraumer Zeit wurde die Behindertenproblematik als „europäisches“ Thema erkannt, wodurch auch ein entsprechender Druck auf die nationale Gesetzgebung entstand. Durch die Einführung des europäischen Behindertenparlaments und die Gründung europäischer Dachverbände, wie z.B. des European Disability Forums (EDF), wird an höchsten Stellen für die Anliegen behinderter Menschen gekämpft. Auch in Österreich konnten verschiedenste Verbesserungen und Reformen erzielt werden. Auf einzelne Regelungen einzugehen, wäre aufgrund der föderalistischen Kompetenzverteilung bei Fördermaßnahmen, Unterstützungen und Gesetzgebung wenig sinnvoll. Betroffene und ihre Familien sind daher aufgefordert, persönlich bei den Behörden und Interessenvertretungen vorstellig zu werden, um alles über ihre Rechte sowie über ihren möglichen Anspruch auf Förderungen und Bezuschussungen zu erfahren.

Bei Vorliegen einer schweren Hämophilie (Faktoraktivität <1 %) sowie bei mittleren und leichten Formen mit entsprechenden Gelenkschäden, kann man den Grad der Behinderung einstufen lassen. Dafür zuständig sind die Bundessozialämter (in den Landeshauptstädten), aber auch spezielle Gutachter von Versicherungen, Krankenkassen und Universitätskliniken. Basis der Ansprüche ist das festgestellte Ausmaß der Minderung der Erwerbsfähigkeit (MdE), dies entspricht dem Grad der Behinderung. Dabei bleiben die Einkommensverhältnisse des Behinderten unberücksichtigt. Gehört man zum Kreis der Behinderten/Pflegebedürftigen, so gibt es eine Vielzahl von Unterstützungen, von der Befreiung von der Kraftfahrzeugsteuer über die Befreiung von der Rezeptgebühr bis hin zum Pflegegeld.

Das Invalideneinstellungsgesetz schreibt Betrieben ab einer bestimmten Größe vor, Behinderte entsprechend einer bestimmten Quote zu beschäftigen. Durch Bezahlung einer Geldstrafe kann sich der Betrieb dieser Verpflichtung allerdings entziehen. Leider gehören auch staatliche Einrichtungen, etwa Ministerien, zu denen, die lieber Strafe zahlen, als behinderten Menschen einen Arbeitsplatz anzubieten. Prinzipiell unterteilt sind die Hilfs- und Unterstützungsangebote in Bundes-, Länder- und vereinzelt auch Gemeindeleistungen. Genaue Auskünfte geben das Bundessozialamt, Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz, die Magistrate und Bezirkshauptmannschaften, Behindertendachverbände wie z. B. der Kriegsoffer- und Behindertenverband (KOBV) oder die ARGE Rehabilitation sowie die Österreichische Hämophilie Gesellschaft (ÖHG).

### Steuern und Behinderung

Der Gesetzgeber versteht jede Beeinträchtigung des körperlichen oder geistigen Zustandes, die entweder bereits bei der Geburt vorhanden war oder später durch Körperverletzung oder

Krankheit eingetreten ist, als Behinderung. Um in den Genuss der Sondervorschriften für Behinderte zu kommen, ist eine Minderung der Erwerbsfähigkeit von mindestens 25 % notwendig. Die Minderung der Erwerbsfähigkeit von mindestens 25 % muss durch die Bescheinigung einer zuständigen Stelle nachgewiesen werden. Welche Stelle zuständig ist, richtet sich danach, wie die Behinderung entstanden ist. Das Bundessozialamt, der Landeshauptmann, Sozialversicherungsträger, Amtsarzt oder das Gesundheitsamt (in Wien) können dafür in Frage kommen. Der „begünstigte Behinderte“ steht grundsätzlich vor der Wahl, die im Gesetz bzw. in einer Verordnung vorgesehenen pauschalen Steuerfreibeträge in Anspruch zu nehmen oder die aus seiner Behinderung erwachsenden tatsächlichen Kosten geltend zu machen.

### Pauschale Freibeträge

Die pauschalen Freibeträge sind nach dem Grad der Minderung der Erwerbsfähigkeit gestaffelt. Der Freibetrag beginnt bei einer Minderung der Erwerbsfähigkeit von 25 % und erhöht sich stufenweise bis zu einem Höchstausmaß von 95 %. Diese pauschalen Freibeträge werden allerdings nur dann gewährt, wenn keine pflegebedingte Geldleistung (Pflegegeld, Pflegezulage, Blindengeld) empfangen wird.

Zusätzlich können für Mehraufwendung wegen Diätverpflegung bei bestimmten Krankheiten pauschalierte Aufwendungen abgesetzt werden. Diese können auch bei Bezug von Pflegegeld beantragt werden, wobei keine Kürzung des Pflegegeldes erfolgt. Pauschale Sätze sind bei: TBC, Zuckerkrankheit, Zöliakie, Gallen-, Leber-, Nierenkrankheiten und bei anderen inneren Krankheiten vorgesehen. Bei Zusammentreffen mehrerer Krankheiten ist der höhere Betrag zu gewähren. Je nachdem, ob Körperbehinderte ein eigenes Fahrzeug benutzen oder ein Taxi beanspruchen müssen, ist ein zusätzlicher Freibetrag vorgesehen. Dieser Freibetrag ist allerdings an spezielle Voraussetzungen und Bescheinigungen geknüpft. Neben all diesen Pauschalbeträgen können nicht regelmäßig anfallende Kosten für Hilfsmittel, sowie Kosten der Heilbehandlung, im nachgewiesenen Ausmaß geltend gemacht werden.

Unter diese Hilfsmittel fallen beispielsweise Rollstühle, Hörgeräte oder Blindenhilfsmittel. Als Kosten der Heilbehandlung gelten Arzt- und Spitalskosten, andere Therapiekosten und Medikamente. Kosten durch laufende Pflegebedürftigkeit (Bettwäsche, Verbandsmaterialien etc.), fallen nicht darunter! Die Kombinationsmöglichkeit, neben den Pauschalen auch bestimmte tatsächliche Kosten absetzen zu können, wurde 1998 um die Heilbehandlungskosten erweitert. Damit konnte neben einer Verwaltungsvereinfachung auch eine weitere finanzielle Erleichterung erreicht werden.

### Die tatsächlichen Kosten

Diese können aus dem Titel der Behinderung geltend gemacht werden, wenn kein Pflegegeld bezogen wird und der Grad der Behinderung mindestens 25 % beträgt (in diesem Fall

wahlweise statt der pauschalierten Beträge) oder wenn Pflegegeld bezogen wird, soweit die tatsächlichen Kosten das Pflegegeld übersteigen. In beiden Fällen kommt es nicht zu einer Kürzung um den Selbstbehalt.

Ein allgemeiner Ratschlag, ob die Pauschalierung oder die tatsächlichen Kosten beantragt werden sollen, kann nicht gegeben werden. Es gilt aber zu bedenken, dass die Pauschalbeträge nach dem Grad der Behinderung automatisch auch dem Betrag der Steuerersparnis entsprechen. Die tatsächlichen Kosten hingegen mindern die Steuerbemessungsgrundlage und führen auf diesem Weg zu einer Steuerersparnis. Je nach der Höhe des Einkommens beträgt die tatsächliche Ersparnis max. 50 % der beantragten Kosten. In jedem Fall besteht die Möglichkeit, außergewöhnliche Belastungen nicht nur bei eigener Behinderung, sondern auch bei Vorliegen der Voraussetzungen des Alleinverdienerabsetzbetrages für den (Ehe-)Partner abzusetzen.

Für Kinder gelten umfangreiche zusätzliche Bestimmungen, die an dieser Stelle wiederum nur in den Grundzügen dargestellt werden können. Dies betrifft Kinder, für die dem Steuerpflichtigen oder seinem (Ehe-)Partner mehr als sechs Monate im Kalenderjahr ein Kinderabsetzbetrag zusteht. Je nach dem Ausmaß der Behinderung lassen sich drei Fälle unterscheiden:

1. Grad der Behinderung mindestens 50 %
2. Grad der Behinderung unter 50 %, aber mindestens 25 %
3. Grad der Behinderung unter 25 %

Bei einer Behinderung von mindestens 50 % besteht Anspruch auf erhöhte Familienbeihilfe. Hinsichtlich der außergewöhnlichen Belastung können zwei Varianten gewählt werden. Die erste Variante ist ein pauschaler Freibetrag vermindert um pflegebedingte Geldleistungen, zusätzlich zu diesem Freibetrag können nicht regelmäßig anfallende Hilfsmittel, sowie Kosten der Heilbehandlung und Entgelte für die Unterrichtserteilung in tatsächlicher nachgewiesener Höhe geltend gemacht werden. Anstelle des pauschalen Freibetrages können auch die tatsächlichen Mehraufwendungen als außergewöhnliche Belastung ohne Selbstbehalt geltend gemacht werden.

Beträgt der Grad der Behinderung zwar mindestens 25 %, aber unter 50 %, dann besteht ebenfalls die Wahlmöglichkeit, die pauschalierten Freibeträge zu beantragen, die je nach dem Grad der Behinderung zustehen, oder die tatsächlich anfallenden Kosten, soweit sie mit der Behinderung in Zusammenhang stehen, abzusetzen. Bei diesem Grad der Behinderung kommt es bei tatsächlichen Kosten nicht zu einer Kürzung um den Selbstbehalt.

Beträgt der Grad der Behinderung weniger als 25 % können tatsächlich erwachsende Kosten nur unter Berücksichtigung des Selbstbehaltes als außergewöhnliche Belastung abgesetzt werden.

## SCHUTZ BEIM SPORT – EMPFOHLENE SPORTARTEN

Thomas Kienbacher, Gudrun Höllebrand



Sport macht nicht nur Freude, sondern hilft, Muskeln zu kräftigen, Gelenke zu stabilisieren, Herz-Kreislauffrisikofaktoren (wie z.B. Blutfettwerte, Blutdruck, Blutzuckerregulation etc.) positiv zu beeinflussen, Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit zu fördern und Kommunikation zu schaffen. Sport ist daher gerade auch bei Blutern als präventive Maßnahme zu verstehen, insofern durch:

- a. gute Körperwahrnehmung,
  - b. verbesserte muskuläre Koordination,
  - c. höhere Kraftausdauer und
  - d. größere Beweglichkeit
- die Verletzungs- und Blutungsanfälligkeit sogar maßgeblich reduziert wird.

Daher sollte Sport auch bei Blutern nicht nur toleriert, sondern – sinnvoll ausgewählt und ausgeübt – vorbeugend und unterstützend eingesetzt werden. Beim Bluter müssen – mehr als beim Gesunden – die Auswahl der Sportart, entsprechende Schutzvorrichtungen, die Technik und die richtige Einstellung zum Sport beachtet werden.

Schutzkleidung ist bei Blutern unverzichtbar. Solche Schutzvorrichtungen sind Helme, Ellenbogen- und Knieschützer, Handschuhe, Polsterung von Kleidungsstücken (Gesäß, Schultern), Verbände nach abgeklungenen Muskelblutungen, Genitalschutz, Schienbeinschutz etc. Sie sollten weder beengen noch die Beweglichkeit einschränken, aber trotzdem maximalen Schutz bieten.

Das Empfehlen oder Abraten von einer Sportart ist meistens schwierig und hängt nicht nur vom Verletzungsrisiko der jeweiligen Sportart selbst ab, sondern auch von Umgebungsfaktoren (z.B. Mitspieler bei Mannschaftssportarten) und von der technischen Fertigkeit des Einzelnen. Junge Patienten sind meist eher in der Lage, die Technik einer

neuen Sportart zu erlernen, weil gerade im Kindes- und Jugendalter die motorischen Fähigkeiten gut zu schulen sind. Wird eine Sportart technisch bereits gut beherrscht (z. B. Alpenschifahren), ist auch das Verletzungsrisiko geringer. Deshalb ist sportliche Aktivität bei Blutern im Kindes- und Jugendalter besonders zu fördern.

Ältere und ungeübte Patienten müssen auf ihre individuellen Fertigkeiten und Fähigkeiten verstärkt Rücksicht nehmen, sollen aber dennoch dazu ermuntert werden, sich körperlich zu betätigen. Gerade für Erwachsene ist bei der Auswahl einer geeigneten Sportart Vorsicht geboten, wenn sie nicht seit langem an diese gewöhnt sind und die Technik gut beherrschen. Auch die Intensität und der Einsatz beim Sport sind wesentlich zu beachten. „Buckelpistenfahren“ auf eisigem Schnee ist beispielsweise gefährlicher, als das Schifahren in sanftem Gelände auf Neuschnee.

Gegen bestimmte Sportarten könnte eine bereits bestehende Gelenkschädigung sprechen. Bei vorausgegangener Blutung kann es zum Verlernen des korrekten (physiologischen) Bewegungsablaufes kommen. Mögliche Folgen sind Schonhaltungen und Fehlbelastungstereotype, die die Neigung zu neuerlichen Blutungen vergrößern. Bei Kniegelenksblutungen kann es z. B. durch Überlastung (Schonhinken) nicht nur in demselben Knie erneut zu Blutungen kommen, sondern auch im anderen, oder im benachbarten Sprung- und Hüftgelenk. Deshalb ist es wichtig, nach einer Blutung die Gelenksituation so optimal wie möglich wiederherzustellen, bevor wieder eine für das Gelenk belastende Sportart ausgeführt wird. Wenn solche Defektzustände bestehen bleiben, dann ist jedenfalls eine Fachperson aufzusuchen, die das individuelle Risiko zur Ausübung eines bestimmten Sports, sowie die entsprechenden Einschränkungen und Schutzmaßnahmen fallspezifisch einschätzen kann. Schienen und Orthesen, wie z. B. eine Knieorthese, die Stabilität in die X- und O-Beinrichtung sichert, sind manchmal sinnvoll und notwendig. Vorbeugende Schienung bei gesunden Gelenken (präventive Orthesen) haben sich hingegen nicht bewährt, weil sie wenig Schutz vor Verletzungen bieten, dafür aber die Bewegungsfreiheit (mehr oder weniger) einschränken. Bandagen und Tapes können bei zur Blutung neigenden Gelenken vorbeugend und für die Dauer einer Sportausübung hilfreich sein.

Etwas Präventivmaßnahmen sind aber in jedem Fall mit der subjektiven Befindlichkeit des Patienten in Relation zu setzen. Manche Patienten fühlen sich mit einer Orthese wohler oder sicherer, als ohne. Falls eine Blutung stattgefunden hat, muss nach sofortiger Substitution des Blutgerinnungsfaktors durch Ruhigstellung, Kompression und Eis, sowie nachfolgender Frühmobilisation möglichst wieder ein optimaler Zustand erreicht werden. Auch bereits bestehende Bewegungseinschränkungen und Muskelschwächen können durch gezielte physiotherapeutische Maßnahmen und durch Bewegungsübungen verbessert oder behoben werden. Dadurch kann die Fähigkeit zur Sportausübung wiedererlangt werden.

Im Folgenden werden – ohne Anspruch auf Vollständigkeit – Sportarten nach Risiko in Kategorien eingeteilt. Es handelt sich dabei um Empfehlungen, die immer nur als grober Rahmen zu verstehen sind, aber keine Rückschlüsse auf den Einzelfall zulassen.

### a) zu empfehlende Sportarten

#### 1. Schwimmen/Aqua-Jogging/Aquagymnastik



Schwimmen erfordert den Einsatz fast aller Muskelgruppen. Die Besonderheit bei dieser Sportart entsteht durch den Auftrieb des Wassers, der den Bewegungsapparat von der Schwerkraft großteils entlastet und daher die Verletzungsgefahr gegen Null senkt. Bei bestehender Vorschädigung vor allem gewichtstragender Gelenke, erzeugt Wasser einen dynamischen Widerstand, der zur therapeutischen Muskelkräftigung mit geringer Gelenkbelastung eingesetzt wird. Kraulen ist dem Brustschwimmen vorzuziehen, weil die Beinbewegungen beim Kraulen schonender für das Kniegelenk sind. Beim Aqua-Jogging wird durch den Auftrieb und den dynamischen Widerstand einerseits eine Entlastung der Gelenke erreicht, andererseits kann die Muskulatur gelenkschonend gekräftigt werden.

#### 2. Radsport



Beim Radfahren werden vor allem große Beinmuskulgruppen eingesetzt. Es kräftigt diese und trainiert das Herz-Kreislauf-System. Die Gelenkbelastungen sind niedrig, weil es sich um Bewegungen mit geringen Spitzenbelastungen für die Gelenke handelt. Die Verletzungsgefahr beim Fahren auf der Straße ist – gemessen am Risiko beim Mountainbiking – minimal.

#### 3. Rudern



Für das Rudern gilt dasselbe wie für das Radfahren. Die Anzahl der bei dieser Sportart beanspruchten Muskelgruppen ist sogar noch größer, als beim Radfahren. Die oberen Extremitäten werden mittrainiert.

#### 4. Langstreckenlauf/Jogging/Nordic Walking



Laufen mit gedämpften Laufschuhen auf weichem Boden ist ebenso zu empfehlen. Beim Nordic Walking wird die Belastung für die gewichtstragenden Gelenke durch den Einsatz der Stöcke reduziert, Rumpf- Schultergürtel- und Armmuskulatur mittrainiert. Gleichzeitig werden durch den Einsatz aller 4 Extremitäten, die koordinativen Fähigkeiten geschult.

- Dasselbe gilt für:
5. Tischtennis (Schuhe)
  6. Langlaufen (Schneequalität)
  7. Tennis auf Sandboden (Einschränkung: Schulter- und Ellenbogenprobleme in der Schlaghand)
  8. Reiten (Gutmütigkeit des Pferdes, Trab)
  9. Klettern unter gesicherten und kontrollierten Bedingungen (z.B. in der Halle)
  10. Bergwandern ohne schweres Gepäck und mit Wanderstöcken – besonders für das Bergabgehen (falls vorhanden, sollte statt des Abstiegs der Lift/Gondel gewählt werden).
  11. Gymnastik, Pilates, Yoga etc. unter qualifizierter Anleitung und Kontrolle.

### b) wenig zu empfehlende Sportarten

#### 1. Wurf- und Stoßsportarten

Speerwerfen, Kugelstoßen, Diskuswerfen, Hammerwerfen. Die Einschränkungen gelten wegen des Risikos für Zerrungen aufgrund der hohen Impulskräfte, die auf die Gelenke wirken (besonders Ellenbogen und Schulter des Wurfarms).

#### 2. Geräteturnen

Es treten gehäuft Prellungen auf; die Landung bei Sprüngen birgt hohe Verletzungsgefahr.

#### 3. Inlineskaten und Skateboarding: die Sportarten sind durch die hohe Sturzgefahr ausschließlich mit voller Schutzausrüstung zu empfehlen.

#### 4. Eislaufen: je nach Sturzanfälligkeit und Schutzkleidung.

### c) abzulehnende Sportarten

Sämtliche Kampfsportarten (Boxen, Ringen, Judo, Karate etc.), Schießen mit großkalibrigen Feuerwaffen, Fechten und Kontaktsportarten (Fußball, Handball, Basketball), Hockey und Wildwasserpaddeln. Bei all diesen Sportarten ist das Verletzungsrisiko trotz optimaler Schutzkleidung für Bluter sehr groß.

Snowboarden: gefährdet sind beim Sturz besonders Ellenbogen, Unterarme und Schultern; die Kniegelenke werden durch die Drehbewegungen bei dieser Sportart stark beansprucht, was besonders bei einem bereits vorgeschädigten Gelenk problematisch sein kann.

### d) schwer einzuschätzende Sportarten

Es handelt sich dabei um Sportarten, bei denen das Verletzungsrisiko so stark von äußeren Umständen abhängt, dass ihre Kategorisierung nicht einmal grob möglich ist:

1. Segeln, Surfen (hängt von Wind, Material etc. ab)
2. Schulsport: die Faktoren, die hier maßgeblich sind, sind Lehrer, Mitschüler, die Art

der durchgeführten sportlichen Übungen und Spiele, sowie die räumlichen Voraussetzungen des Turnsaals. Generell ist aber die Teilnahme am Schulsport, auch aus Gründen der sozialen Integration, anzustreben.

3. Alpinschifahren: abhängig von: Vorschädigungen (besonders der Knie), Schnee- verhältnissen, Fahrtechnik, Wetter und Piste.

Prinzipiell gilt:

Blutungen müssen rasch erkannt und behandelt werden. Erstes Zeichen einer Blutung ist oft nicht der Schmerz, sondern nur die geänderte Sensibilität oder die sogenannte „Aura“ einer Blutung (z.B. Bamstigkeitsgefühl). Beim geringsten Verdacht auf eine Blutung muss in jedem Fall die rasche Substitution mit Gerinnungsfaktor erfolgen. Das bedeutet, dass Gerinnungsfaktoren beim Sport unbedingt verfügbar sein müssen.

Um das Blutungsrisiko zu minimieren, sind Aufwärmen vor und Dehnen nach dem Sport unerlässlich.

Seit einiger Zeit erfreuen sich Fitnesscenter wachsender Beliebtheit.

Nicht nur deshalb, sondern auch wegen ihres Gesundheitspotenzials für Bluter, sollen sie an dieser Stelle erwähnt werden. Im Fitnesscenter kann wetterunabhängig, gezielt und gelenkschonend trainiert werden. Sport kann dort somit auch als Therapiemittel eingesetzt und kontinuierlich ausgeübt werden. Im Fitnesscenter können die Grundlagen für viele Sportarten erarbeitet und erhalten werden.



Gerade für Bluter ist ein regelmäßiges Training nach Absprache mit dem Arzt vorbeugend sogar zu empfehlen. Kritikloser Einsatz von Geräten ohne qualifizierte physiotherapeutische Einschulung und ohne vorherige Untersuchung durch den Arzt ist aber abzulehnen.

Die im Training geübten und instruierten Patienten können an qualitativ guten Geräten (runder Widerstand, weiche Dämpfung) und bei leichter Erreichbarkeit medizinischer Hilfe (Gerinnungsfaktor, Eis, Verbände etc.) auch allein trainieren. Dabei müssen sie regelmäßig untersucht und kontrolliert werden.

An dieser Stelle sei auf das Kapitel „Gelenke, Kuren und Physiotherapie“ verwiesen.

## FREUNDE, SPASS & SONNENSCHNEIN: DAS HÄMOPHILIE-SOMMERCAMP

Thomas Schindl, Richard Lang



*„So viele Sportmöglichkeiten und Freizeitangebote gibt es hier den ganzen Tag, dass ich neidisch auf meinen Enkel sein kann!“ – das Lob der Oma des 7-jährigen Justin, beide zum ersten Mal zu Besuch am Sommer-Camp, erfüllte das gesamte Betreuer- und Organistorenteam mit Stolz. Seit unglaublichen 42 Jahren in Folge ist das Sommercamp der Österreichischen Hämophilie Gesellschaft (ÖHG) für Kinder und Jugendliche nun schon ein unerschütterlicher Fixpunkt im jährlichen Veranstaltungskalender unserer Patientenorganisation – und ein Projekt, das in dieser Form wohl weltweit einzigartig ist.*

Den angereisten Besuchern und Tagesgästen fällt es sofort auf, ein frischer Wind weht durch Horst Zacharskis „Fort“, die Jugendherberge mit den charakteristisch rot gestrichenen Blockhütten am südsteirischen Waldschachersee – selbst wenn das Wetter, wie gewohnt gut ist und kaum ein Lüfterl die drückende Augusthitze bewegt: da schlenkert ein bunt bemaltes Banner um den Fahnenmast im Hof. In den vergangenen zwei Wochen haben die Kinder diese Fahne nicht nur selbst gestaltet („Eine Sonne, ein Baum, ein hämphiler Bub, der sich gerade spritzt“, so beschreibt ein junger Teilnehmer, was darauf zu sehen ist), vom Weckruf bis zur Nachtruhe war das Camp-Banner auch täglicher Begleiter und Sammelpunkt, um den alle Teilnehmer regelmäßig zusammenfanden und von dem aus sie zu den zahlreichen Aktivitäten des Tages los starteten. Besonders die Gemeinschaft steht hier spürbar im Vordergrund.

Für viele der jungen Teilnehmer ist der Aufenthalt am Camp das erste Mal, dass sie für längere Zeit von zu Hause weg sind – ohne die Aufmerksamkeit und Fürsorge von Mama und Papa, von Brüdern und Schwestern, von ihren Omas und Opas. Umso wichtiger ist für sie das Erlebnis, sich plötzlich in einer Gruppe von jungen Menschen wieder zu finden, die alle die gleiche Erfahrung wie sie selbst gemacht haben: sie alle haben Hämophilie. Vielleicht zum ersten Mal in ihrem Leben lernen sie diese Erkrankung nicht als etwas kennen, das sie in einer größeren Gruppe von allen anderen unterscheidet, sondern als etwas, das für jeden ganz selbstverständlich und normal ist.

### Sommerncamp der Kinder: für Teilnehmer zwischen 6 und 15 Jahren

Bereits Wochen und Monate vor dem Beginn sind der Ablauf und das Programm für das Kinder-Camp perfekt durchgeplant. Anhand der Anmeldungen wird vorab der Bedarf an

Gerinnungsfaktorpräparaten für alle Teilnehmer errechnet, gemeinsam bestellt und angeliefert. Wenn die Kinder eintreffen, sind die Medikamente bereits im Kühlschrank verstaut, der Kinderarzt und die Kinderkrankenschwester, die die gesamten zwei Wochen vor Ort sein werden, sind bereits auf jeden der kleinen Patienten vorbereitet. Und auch die „Startersets“ für die Kinder, die am Camp lernen, sich die Faktorpräparate selbstständig zu verabreichen, warten bereits.

Eine zentrale Aufgabe des Sommercamps ist es, den Kindern ein besseres Verständnis für und einen positiven Umgang mit ihrer Hämophilieerkrankung zu vermitteln. Viele erlernen unter Anleitung eines qualifizierten Arztes, wie sie die Blutgerinnungspräparate für die Injektion vorbereiten und sich selbst intravenös spritzen. Damit ist nicht nur ein ungemein wichtiger Schritt zur selbstständigen Therapie von Blutungen und zur Verabreichung der prophylaktischen Behandlung gemacht. Für die Kinder bedeutet diese Fähigkeit auch einen wichtigen Schritt zum Erwachsenwerden im bestmöglichen Sinn: sie verstehen zum ersten Mal, dass sie ihre Erkrankung wortwörtlich selbst in der Hand haben. Wer einmal erlebt hat, wie stolz die Kinder sind, wenn sie es das erste Mal geschafft haben, sich selbst den Faktor zu injizieren, versteht, was das Einzigartige an diesem Sommercamp ausmacht.

Zusätzlich lernen die Kinder auch etwas über die Hämophilie als Erkrankung, erfahren in altersgerechten Vorträgen durch das medizinische Personal und in Gruppengesprächen mit dem Betreuungsteam, etwas über die Funktionsweise ihres Blutes, was die Ursachen und Auswirkungen der Hämophilie sind, worauf sie in bestimmten Situationen achten sollten (z.B. auf Reisen oder in Notfällen) und nicht zuletzt auch, welche Erfahrungen andere Betroffene mit der Hämophilie gemacht haben.

Letzteres erfahren sie auch durch die Gruppe von rumänischen Kindern mit Hämophilie, die auf Einladung der ÖHG jedes Jahr am Kinder-Camp teilnehmen. Leider sind die medizinischen Behandlungsmöglichkeiten für Hämophile, insbesondere die Versorgungslage mit Blutgerinnungspräparaten, in Rumänien immer noch katastrophal. Viele der betroffenen Kinder erhalten daher keine ausreichende Behandlung, um Blutungen rasch zu stoppen, geschweige denn, um ihnen vorzubeugen. In den zwei Wochen auf dem Camp fällt für viele der rumänischen Kinder der Ballast ihrer Erkrankung von ihnen ab und sie leben richtiggehend auf.

Ein weiterer integraler Bestandteil des gesamten Sommercamps ist die Bewegung. Um den wichtigsten Begleiterkrankungen der Hämophilie, den orthopädischen Beschwerden verursacht durch Einblutungen in Muskeln und Gelenke, schon von klein auf vorzubeugen, ist in allen drei Wochen ein professionelles Team von Physiotherapeutinnen vor Ort, um täglich mit den Teilnehmern zu trainieren. Jedes Kind erhält dabei eine individuelle Behandlung, die speziell auf seine Bedürfnisse, Stärken und Schwächen zugeschnitten ist.

Zu Beginn des Camps wird jeder Teilnehmer vermessen und es werden sein Gelenkstatus, Gleichgewichtssinn und seine körperlichen Fitnesswerte erhoben. Übungen am Trampolin, Kippbrett oder mit verschiedenen Übungsbällen kommen dann im täglichen Training ebenso vor, wie Gruppenspiele, Kraft- und Koordinationsaufbau oder vorsichtige Einzelbehandlungen besonders belasteter Gelenke und Muskelpartien.

Auf diesem Weg sollen die Kinder nicht nur Spaß an Bewegung und sportlicher Betätigung finden, sondern auch ein positives Körper- und Selbstbild entwickeln. Mehr noch als durch die Physiotherapie gelingt das durch das vielfältige Sportangebot während des Camps. Der Eingang zum „Fort“ liegt keine zwanzig Meter vom nächsten Zugang zum Waldschachersee entfernt, in dem die Kinder unter Aufsicht der Betreuer bei Schönwetter mehrmals täglich schwimmen gehen. Als besonderes Schmankerl gibt es einen Sprungturm mit Zwei- und Fünf-Meterbrett, der mitten in den See gebaut ist sowie einige Tretboote. Für absolute Nichtschwimmer gibt es immerhin noch einen seichten, aber geräumigen Swimmingpool, direkt auf dem Camp-Gelände. Außerdem haben die Kinder die Möglichkeit unter Anleitung eines Sportlehrers vor Ort Schwimmkurse zu absolvieren und auch die offiziellen Abzeichen dazu zu erwerben. Täglich werden für die Kinder zudem Surf- und Segelkurse angeboten, für deren Abschluss ebenfalls offizielle Berechtigungsscheine ausgegeben werden können.

Daneben umfasst die Camp-Anlage noch zwei Tennisplätze, einen echten Beach-Volleyballplatz, einen Basketballplatz und eine Fußballwiese, die ebenfalls tagtäglich genutzt werden. Zu guter Letzt bietet das ganze Areal so viel Platz, dass die meisten Teilnehmer tagsüber fast jede Minute im Freien verbringen – was dank des sonnigen südsteirischen Wetters meist auch ohne weiteres möglich ist.

Spielt das Wetter einmal nicht ganz mit, ist für alle Teilnehmer bereits ein unterhaltsames Ersatzprogramm an Tagesausflügen und Besichtigungstouren geplant. In den letzten Jahren stand etwa ein Besuch im Fliegerhorst Zeltweg ebenso auf dem Plan, wie eine Besichtigung/Verkostung in der Schokoladefabrik Zotter, eine Führung durch das Grazer Kinder-Museum oder eine Wanderung auf die Riegersburg.

Die Abende sind meist für gemeinsame Aktivitäten wie Gruppenspiele, Rätselrallyes, Quizabende, Lagerfeuerrunden und Kinovorführungen auf dem Camp-Gelände reserviert.

Die Freundschaften, die hier geschlossen werden, sind der Grund dafür, warum auch diejenigen, die zu Beginn der zwei Wochen noch unter Heimweh gelitten haben, am Ende des Kinder-Camps nur unter Tränen wieder nach Hause fahren.

Die Eltern, die zuerst besorgt waren, ihr Kind zwei Wochen lang alleine auf das Camp zu schicken, erkennen, dass sie ihr Kind ein Stück weit loslassen müssen, damit es sich als gesundes und normales Kind erleben kann und nicht als eines, das ständigen Schutz braucht.

### Tag der offenen Tür:

#### Kinder und Jugendliche präsentieren, was das Camp ausmacht



Der jährlich stattfindende Tag der offenen Tür bildet für gewöhnlich den Abschluss des zweiwöchigen Kinder-Camps und den Beginn des einwöchigen Camps für die Jugendlichen. Erst vor wenigen Jahren wurden die drei Camp-Wochen auf diese Weise aufgeteilt, um den unterschiedlichen Bedürfnissen und Vorstellungen der beiden Gruppen besser gerecht werden zu können. An dem Wochenende, an dem auch der Tag der offenen

Tür stattfindet, kommen Kinder und Jugendliche zusammen, um das geflügelte Wort vom „Dialog zwischen den Generationen“ mit echtem Leben zu erfüllen: die Jungen lernen von den Älteren, was es heißt, mit der Hämophilie erwachsen zu werden; die Älteren finden sich im Handumdrehen in eine Vorbildrolle versetzt, fühlen sich bestätigt und entwickeln Verantwortungsgefühl, nicht nur für sich, sondern auch für die anderen. So mancher der heutigen Camp-Organisatoren war früher selbst schon von klein auf mit dabei.

Am Tag der offenen Tür präsentieren Kinder und Jugendliche den zahlreichen Gästen und Besuchern, was das Sommercamp ausmacht. Viele Besucher nutzen den Tag, um einen ersten Einblick ins Leben im Fort Waldschach zu gewinnen. Eltern, Interessierte, Freunde, der ÖHG-Vorstand und Vertreter der pharmazeutischen Industrie, erfahren im Gespräch mit den Kindern und dem Team, wie die gemeinsame Zeit für sie war. Meist gibt es auch eine so genannte „Wiesen-Olympiade“: an den einzelnen Stationen werden die Besucher durch die Kinder und das Betreuersteam zum Mitmachen bei kleinen Geschicklichkeitsbewerben und sportlichen Aufgaben animiert, z.B. beim Pedalofahren, auf dem Balance-Brett, bei physikalischen Übungen auf der Matte und beim Tennisball-Zielwerfen. Nach einem Abendessen vom Camp-eigenen Grill wird der Abschluss des Kinder-Camps gemeinsam gefeiert, z.B. bei einem Quiz-Abend oder beim Karaokesingen. Manch renommierte/r Mediziner/in wurde bei dieser Gelegenheit schon dabei beobachtet, wie er/sie gemeinsam mit den jungen Patienten den einen oder anderen Sommerhit ins Mikrophon geschmettert hat – auch das vertieft die Arzt-Patienten-Beziehung nachhaltig!

#### Sommercamp für die Jugendlichen: für Teilnehmer zwischen 16 und 30 Jahren

Nach der Abreise der Kinder, übernehmen die Jugendlichen das Kommando. Ihre Bedürfnisse und Erwartungshaltungen an eine Woche Sommerferien in der Südsteiermark sind naturgemäß andere, als diejenigen der Kinder. Zwar stehen auch hier die gleichen Prinzipien im Mittelpunkt – das Erlebnis als Gemeinschaft, der Spaß an der Bewegung und die Beschäf-



tigung mit der Hämophilie – doch im Unterschied zu den Kindern können sich die Jugendlichen und jungen Erwachsenen selbst organisieren und ihren Tagesablauf einteilen, soweit die gemeinsamen Aktivitäten mit der ganzen Gruppe dadurch nicht zu kurz kommen.

Auch in dieser letzten Woche sind freilich rund um die Uhr ein Arzt und eine Krankenschwester vor Ort, die sich um die medizinische Betreuung kümmern. Insbesondere die wertvolle Zeit im persönlichen Gespräch mit dem Hämophilie-Behandler vor Ort hat für die Jugendlichen eine große Bedeutung: viele Fragen im Zusammenhang mit der Erkrankung tauchen erst auf, wenn das Gefühl entsteht, dass auch jemand da ist, der genug Zeit hat, um zuzuhören und dem man auf Augenhöhe und in einer vertrauten Umgebung begegnen kann.

Wie die Kinder erhalten auch die Jugendlichen während ihres Aufenthalts am Camp tägliche physiotherapeutische Betreuung. Gerade für die Älteren sind orthopädische Probleme, die sich durch viele Blutungen im Laufe der Jahre ergeben haben, bereits viel stärker ausgeprägt, als für die Jungen. Ziel des Jugend-Camps ist es, alle Teilnehmer deutlich fitter wieder nach Hause zu schicken, als sie es bei ihrer Ankunft waren.

Besonders gut gelingt die Motivation zu Sport und Bewegung auch durch die zahlreichen gemeinsamen sportlichen Aktivitäten und Wettkämpfe, wie z.B. das Beachvolleyball-Turnier, die eine oder andere Tischtennisrunde und natürlich das Surfen und Segeln am See. Zum Abendessen geht es manchmal zu einem der nahegelegenen Heurigen oder auch mal nach Graz. Tagesausflüge zum Erlebnisfreibad Schwarzl Seen, zum Gokartfahren oder eine Wanderung entlang der südsteirischen Weinstraße runden das Programm für die Jugendlichen ab.

### Das Wichtigste im Überblick:

- Das zweiwöchige Kinder-Camp ist für **Teilnehmer zw. 6–15 Jahren** gedacht und beginnt für gewöhnlich jedes Jahr in der letzten oder vorletzten Juliwoche.
- Das Camp für Jugendliche ist für **Teilnehmer zw. 16–30 Jahren** gedacht, beginnt direkt im Anschluss an das Kinder-Camp und dauert eine Woche.
- Zu beiden Veranstaltungen, Kinder- und Jugend-Camp, sind ausdrücklich Buben und Mädchen bzw. junge Männer und Frauen mit Blutgerinnungserkrankungen eingeladen!
- Seit über 20 Jahren findet das Camp auf dem idealen Veranstaltungsgelände am Waldschachersee in der Südsteiermark statt:  
Jugendherberge Waldschachersee, 8505, Am Dammweg 1  
[www.facebook.com/pages/Jugendherberge-Waldschach](https://www.facebook.com/pages/Jugendherberge-Waldschach)
- Für weitere Informationen und Anmeldungen wenden Sie sich bitte an:  
Richard Lang, Tel.: 0699/ 1120 5595, E-Mail: [lang@bluter.at](mailto:lang@bluter.at)

## DIE REISEAPOTHEKE

Hubert K. Hartl, Silvia Eschig

Die wichtigsten Medikamente noch vor Reisebeginn zu besorgen, kann viel Stress im Urlaub ersparen. Apotheken sind am Urlaubsort mitunter nicht einfach zu finden, Medikamente tragen im Ausland häufig andere Namen oder sind nicht (ohne Verschreibung) erhältlich. Rechtzeitig VOR Urlaubsantritt muss überprüft werden, ob alle Medikamente und das Verbandsmaterial noch frisch sind.



### Allgemeines

- **Impfungen:** Für viele Länder werden Schutzimpfungen empfohlen. Achten Sie rechtzeitig auf ausreichenden Impfschutz, da einige Impfungen bis zur Erreichung einer optimalen Schutzwirkung mehrfach durchgeführt werden müssen, bzw. bestimmte Impfungen nicht gleichzeitig erfolgen dürfen, ist eine rechtzeitige Information (zwei bis drei Monate) vor Antritt der Reise sinnvoll und darüber hinaus eine gute Gelegenheit allgemeine Schutzimpfungen auffrischen zu lassen. Über Schutzmaßnahmen die insbesondere für ferne Reiseziele zutreffen, informiert Sie Ihr Hämophilie-Zentrum. Internationaler Impfpass: Der Impfpass sollte zum Nachweis des Impfschutzes unbedingt mit von der Partie sein, in einer Reihe von Staaten wird er bei der Einreise verlangt.
- **Eine Reisekrankenversicherung,** mit Rücktransportoption bei schweren Erkrankungen oder Unfällen sollte bei Reisen ins Ausland unbedingt abgeschlossen werden (bei bestimmten Kreditkarten im Servicepaket inkludiert!).
- **Urlaubsziel:** Die Zusammenstellung der Reiseapotheke ist natürlich vom jeweiligen Urlaubsziel und von der Art des geplanten Urlaubs abhängig. Für Reisen nach Lappland sind Erkältungsmittel vielleicht angebrachter als bei Rucksacktouristen auf einer Dschungeltour, die sicherlich mehr und andere Arzneimittel benötigen, als Sonnenhungrige in einem südeuropäischen Ferienclub.

### Ausweise/Bescheinigungen

- **Hämophilieausweis:** (mehrsprachig, mit Adresse Ihres Hämophilie-Behandlungszentrums) – prüfen Sie nach, ob die Angaben alle noch stimmen.
- **Global Treatment Center Directory,** a resource for travellers with hemophilia: (mit Adressen „aller“ Hämophilie-Behandlungszentren und Hämophiliegesellschaften weltweit). Erhältlich bei der Österr. Hämophilie Gesellschaft oder Online bei: [www.wfh.org](http://www.wfh.org)
- **Ärztliche Bestätigung,** dass Ihr Gerinnungsfaktorenkonzentrat mitgeführt werden muss, um sich selbst oder sein Kind substituieren zu können.

## Gerinnungsfaktoren

Nehmen Sie ausreichend Konzentrate mit. Für jene, die nur im Bedarfsfall spritzen, sollte die Menge mindestens zur Behandlung einer schweren Blutung ausreichend sein, d. h. nicht weniger als 10.000 Einheiten (bei Erwachsenen); bei prophylaktischer Behandlung empfehlen wir 30 % mehr Einheiten als für die Urlaubsdauer notwendig.

## Kühlbox

Denken Sie auch und besonders auf Reisen daran, die Gerinnungsfaktorenkonzentrate nicht allzu großer Hitze auszusetzen und nehmen Sie eine Kühlbox/Kühltasche mit entsprechend vielen Kühlakkus mit. Die Gerinnungsaktivität der Präparate kann durch große Hitze stark reduziert werden!

## Reiseapotheke

Die wichtigsten Medikamente für die Reiseapotheke:

1. Einen „Vorrat“ an all jenen Medikamenten mitnehmen, die man sonst auch regelmäßig benötigt.
2. Wichtige Medikamente, ein Teil der Gerinnungsfaktoren zum Beispiel, werden im Handgepäck verstaut! Wer will schon ohne seinen Faktor in Miami sitzen, während der Koffer samt Medikamenten in Tokio „zwischenlandet“.

Die im Folgenden genannten Medikamente und Hilfsmittel sollten in einem geeigneten (staubsicheren) Behälter aufbewahrt werden. Überprüfen Sie den Inhalt auf Vollständigkeit und Verwendbarkeit (Verfallsdatum!):

## A) Grundausrüstung

- Feste und elastische Bandage
- Fieberthermometer
- sterile Einmalspritzen und Kanülen/Butterfließ, gegebenenfalls Infusionsbestecke
- Mittel zur Behandlung von Durchfall und Elektrolytverlust
- Schmerz- und fiebersenkende Mittel
- Behandlung von Übelkeit, Reisekrankheiten
- Mittel zur Behandlung von Erkältungen (Nasen- und Ohrentropfen, Hustensaft) und Augenentzündungen (Tropfen)
- Mittel zur Behandlung von Halsschmerzen (Lutschtabletten, Halsspray)
- Mittel zur Insektenabwehr und bei Insektenstichen
- Sonnenschutzmittel bzw. Medikamente bei Sonnenbrand
- Bei Fernreisen: Mittel zur Wasserentkeimung und gegen Ungeziefer!

## B) Notfallkoffer

- Erste Hilfe Spray® (KWIZDA), Wundschnellverband, Mullbinden, Kompressen, Heft- und (hautfreundliches) Wundpflaster
- Desinfektionsmittel, Alkoholtupfer
- Einmalspritzen, Ersatzbutterfließ und normale Kanülen, Staubbinde und Pinzette
- Brand- bzw. Wundsalbe
- Cortisonpräparate (Spritzen, Zäpfchen gegen allergische Reaktionen)
- Schmerz- und Fiebersenkende Mittel (Tabletten, Zäpfchen)

Zusätzlich zu dieser Liste sollten Sie natürlich eine ausreichende Menge all jener Medikamente mitführen, die zur regelmäßigen oder gelegentlichen Einnahme vom Hausarzt verschrieben worden sind.

„Für den Fall der Fälle“ gehört auch das Kondom dazu, und die „Pille“ sollte auch nicht daheim liegen bleiben. Bei Reisen über Zeitgrenzen hinweg gibt es eigens zu beachtende Einnahmeregeln, über die Arzt oder Apotheker informieren!

**Erst durch die komplette Reiseapotheke wird die Urlaubsplanung vollständig und abgeschlossen!**

## AKTUELLE HCV- UND HIV-DIAGNOSTIK

Alexander C. Haushofer, Harald H. Kessler

### HCV-Diagnostik

Hepatitis C-Virus (HCV)

Das HCV ist ein behülltes RNA-Virus und gehört zur Familie der Flaviviren. Die einzelsträngige RNA besteht aus ca. 9.400 Nukleotiden und kann in verschiedene Genabschnitte gegliedert werden (Abb. 1). Man unterscheidet derzeit sechs Haupttypen (HCV-Genotypen 1-6) und mindestens 30 HCV-Subtypen (z. B. 1a, 1b, 3a).

Das HCV-Genom weist eine große Variabilität in der Nukleotidsequenz auf (Abb. 2). Lediglich am 5'-Ende des HCV-Genoms gibt es eine höher konservierte nichtkodierende



Abb. 1: HCV-Genom.

Region. Die genetische Unterschiedlichkeit beruht auf spontanen Fehlern während der RNA-Replikation. Dabei entstehen zahlreiche Mutanten (auch als Quasispezies bezeichnet), durch die das Virus dem Druck des Immunsystems entkommt.

### Epidemiologie

Weltweit sind bis zu 200 Millionen Menschen mit dem HCV infiziert. In Österreich werden fast 80 % aller viralen Hepatitiden durch das HCV verursacht, die Hepatitis C ist hier die

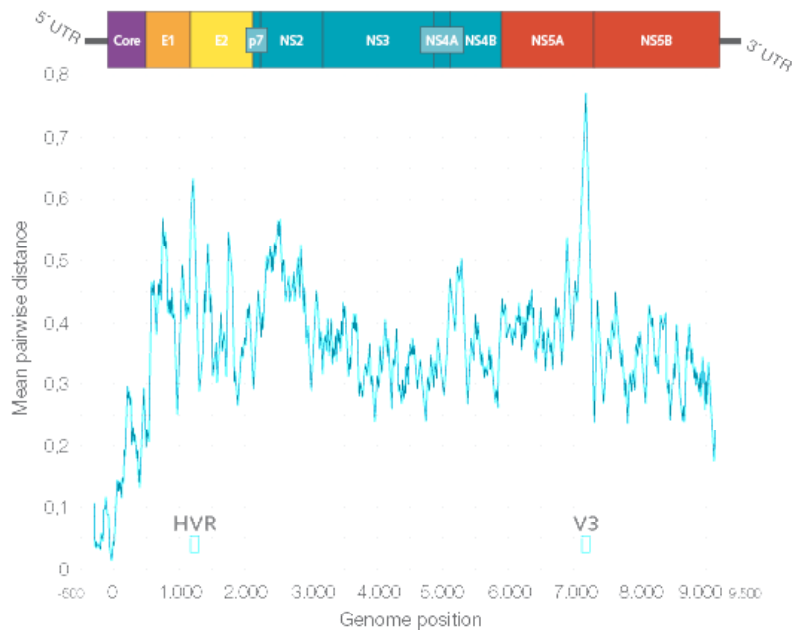


Abb. 2: Variabilität des HCV-Genoms (aus Simmonds P, J Gen Virol 2004).

häufigste chronische Infektionskrankheit. Bis zu 1 % der Bevölkerung (maximal 80.000 Menschen) sind infiziert. In Europa weist die Prävalenz der chronischen Hepatitis C (CHC) ein ausgeprägtes Nord-Süd-Gefälle (weniger als 0,5 % in Skandinavien und mehr als 2 % in Frankreich, in Süditalien noch höher) auf.

### Übertragung

Die Infektion erfolgt meist parenteral. Vor der Einführung der HCV-Antikörper-Testung (1991) und der Etablierung des molekularen Nachweises von HCV RNA (1999) im Blutspendewesen war von den bekannten Übertragungswegen die Gabe von Blut- und Blutprodukten der häufigste Infektionsweg (27 %), gefolgt vom i.v. Drogenkonsum

(22 %) und der Plasmaspende (4 %). Bei allerdings fast der Hälfte der sporadischen HCV-Infektionen bleibt die Quelle unklar (Abb. 3). Darüber hinaus wurden Übertragungen durch Dialyse, Kokain-Schnupfen, Piercen, Tätowieren, „Nadelstichverletzungen“ des medizinischen Personals und andere nosokomiale Übertragungswege beschrieben.

Eigene Daten für mögliche Infektionswege zeigen als wichtigste Infektionswege die Gabe von Blut und Blutprodukten (22 %; Zeit vor der HCV-Antikörpertestung bzw. vor der EU-weit obligatorischen Testung auf HCV RNA im Blutspendewesen) und den Drogenabusus (30 %). Bei fast 45 % blieb die Infektionsquelle allerdings auch hier unklar. Sexuelle Übertragungen und Übertragungen im gemeinsamen Haushalt sind selten, ebenso wie transplazentare Übertragungen von einer HCV-positiven Mutter auf das Kind während der Geburt. Gemäß der Konsensusrichtlinien der Österreichischen Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie, der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der European Association for Study of Liver Diseases stellt Stillen kein Risiko für eine HCV-Übertragung dar.

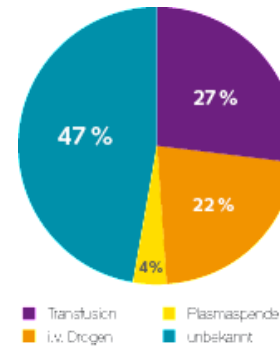


Abb. 3: HCV-Infektionsquellen in Österreich (aus Stauber R, ÖAZ 2002)

### Natürlicher Verlauf der Hepatitis C

Nach einer Inkubationszeit von 15 bis 150 Tagen kommt es zur akuten Hepatitis C. Diese verläuft in 70–90 % der Fälle asymptomatisch und wird daher meist nicht diagnostiziert. Nur selten tritt ein Ikterus auf, einen fulminanten Verlauf gibt es praktisch nie.

Die akute Hepatitis C geht in 50–85 % der Infizierten in eine chronische Hepatitis C (CHC) über. Auch die CHC verläuft in der Regel lange Zeit asymptomatisch, daher wird die Erkrankung oft erst in einem weit fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung haben Personen mit CHC ein signifikant erhöhtes leberbezogenes Mortalitätsrisiko. Bei bis zu 35 % der Patienten führt die CHC nach 20–25 Jahren zur Leberzirrhose, gefolgt von hepatischer Dekompensation und hepatozellulärem Karzinom (HCC). Sowohl der natürliche als auch der therapeutische Verlauf der CHC, weisen eine große Variabilität auf, die von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Während Virusparameter wie der HCV-Genotyp und das Vorliegen von viralen Mutanten, keinen wesentlichen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der CHC zu haben scheinen, gehören Faktoren wie z.B. höheres Alter (>50 a) zum Zeitpunkt der Infektion, männliches Geschlecht, Alkoholkonsum (≥30 g Alkohol/Tag bei Männern und 20 g Alkohol/Tag bei Frauen), HIV-Koinfektion und Hepatitis-B-Koinfektion zu jenen Faktoren, die das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose erhöhen.



Abb. 4: Einflussfaktoren auf den natürlichen und therapeutischen Verlauf der HCV-Infektion.

### Tests zu Diagnose und Management der Hepatitis C-Infektion

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen serologischen (indirekten) und molekularen (direkten) Tests. Die serologische Testung dient dem Nachweis spezifischer Antikörper gegen HCV, während molekulare Tests zum Nachweis bzw. zur Quantifizierung der HCV RNA, zur Bestimmung des HCV-Genotyps bzw. -Subtyps, zum Nachweis von IL28B-Polymorphismen und zum Nachweis von Medikamentenresistenzen eingesetzt werden.

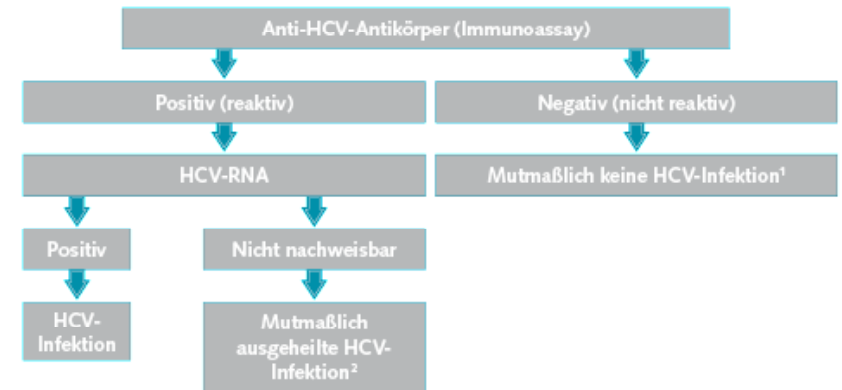
### Serologische Diagnostik der HCV-Infektion

Die serologische Testung der HCV-Infektion, das sogenannte HCV-„Screening“, beruht auf dem Nachweis von Antikörpern gegen HCV (anti-HCV) mit einem Enzymimmunoassay. Dieser Test ist auf eine maximale diagnostische Sensitivität ausgelegt. Darunter leidet jedoch die diagnostische Spezifität, d.h., dass die Rate falsch-positiver Ergebnisse erhöht ist und positive anti-HCV-Befunde mittels HCV-RNA-Testung bestätigt werden müssen (Abb. 5).

### Molekulare Diagnostik der HCV-Infektion

Zur molekularen Diagnostik der HCV-Infektion muss ein hochsensitiver, meist auf Real-time-PCR beruhender Test mit entsprechender Validierung und Abgleich gegen den WHO-HCV-RNA-Standard eingesetzt werden.

Im Rahmen der Erstdiagnose einer HCV-Infektion wird der Nachweis von HCV RNA im Serum oder Plasma zur Verifizierung der Infektion durchgeführt (Abb. 5). Ist dabei keine HCV RNA nachweisbar, können entweder eine ausgeheilte Infektion oder eine unspezifische Reaktivität des Immunoassays vorliegen. Zum Ausschluss einer unspezifischen Reaktivität sollte ein anti-HCV-Immunoblot durchgeführt werden. Wegen einer möglicherweise nur „intermittierenden“ Virämie ist in Fällen mit positivem Immunoblot und nicht nachweisbarer HCV RNA, eine Wiederholung der molekularen Testung innerhalb



1 Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion, immunkompromitierende Patienten und Kinder HCV-infizierter Mütter während der ersten 18 Monate nach der Geburt, ist zusätzlich HCV RNA zu bestimmen.

2 In diesen Fällen kann ein Immunoblot unspezifische Reaktivitäten im Immunoassay aufdecken. Eine Wiederholung des HCV-RNA-Nachweises ist innerhalb der nächsten 6-12 Monate zu empfehlen.

Abb. 5: Testbezogener Algorithmus der HCV-Diagnostik.

der nächsten 6–12 Monate durchzuführen (Tabelle 1).

Bei Verdacht auf eine akute HCV-Infektion muss der Nachweis von HCV RNA, die bereits 1–2 Wochen nach der Infektion nachweisbar ist, primär erfolgen, da das „serodiagnostische Fenster“ (Nachweisbarkeit von Antikörpern gegen HCV) bis zu 8 Wochen dauern kann. Auch bei immunsupprimierten Patienten, bei denen Antikörper gegen das HCV entweder erheblich verzögert gebildet werden oder überhaupt fehlen, muss der Nachweis von HCV RNA primär durchgeführt werden.

HCV-ANTIKÖRPER	HCV RNA	INTERPRETATION
Positiv	Positiv	Akute oder chronische Hepatitis C
Positiv	Negativ	Ausgeheilte Hepatitis C oder falsch-positiver serologischer Test*
Negativ	Positiv	Frühe akute Infektion oder chronische Hepatitis C bei Immunsuppression
Negativ	Negativ	Keine HCV-Infektion

Tabelle 1: Interpretation der verschiedenen HCV-Antikörper-HCV-RNA-Konstellationen.

\* Ausschluss einer unspezifischen Reaktion des Antikörper-Tests mittels Immunoblot empfohlen; wenn Immunoblot positiv, Wiederholung der Testung auf HCV RNA innerhalb von 6–12 Monaten.

Der quantitative Nachweis von HCV RNA vor, unter und nach der anti-HCV-Therapie ist für die Beurteilung des virologischen Therapieansprechens essentiell. Durch die Individualisierung der Therapiedauer auf der Grundlage der HCV-RNA-Kinetik (z.B. Beachtung von Stoppregeln), wird sowohl das Therapieansprechen optimiert als auch unnötige Nebenwirkungen und Kosten vermieden. Trotz Abgleich gegen den WHO-HCV-RNA-Standard und Standardisierung der Testergebnisse auf internationale Einheiten, konnte bisher eine generelle Vergleichbarkeit der auf dem Markt befindlichen Tests nicht erreicht werden, sodass die Therapieüberwachung eines Patienten stets mit demselben molekularen Test stattfinden muss.

Die Bestimmung des HCV-Genotyps ist zur Festlegung der Therapiedauer notwendig. Kommerziell verfügbare Typisierungstests ermöglichen in mehr als 90% der Fälle eine korrekte Bestimmung des HCV-Genotyps und somit die richtige Therapieplanung. Schließlich spielt der HCV-Geno- bzw. -subtyp bei epidemiologischen Fragestellungen eine wichtige Rolle.

Der Nachweis eines eventuell vorliegenden genetischen Polymorphismus nahe des IL28B-Gens gibt einen wichtigen Hinweis auf das therapeutische Ansprechen bei Verwendung eines auf Interferon basierenden Regimes. Bei Vorliegen eines Shifts von C auf T (T/T bzw. C/T als ungünstige Konstellationen) kann bei günstiger Ausgangslage ein Zuwarten auf die Verfügbarkeit eines Interferon-freien Regimes in Erwägung gezogen werden.

Durch den Einsatz von Replikationshemmern in der anti-HCV-Therapie (siehe unten) muss sowohl das Vorliegen primärer Resistenzen als auch ein Auftreten sekundärer Resistenzen in Betracht gezogen werden. Der Nachweis derartiger Mutationen ist infolge der hohen Variabilität des HCV-Genoms in den entsprechenden Abschnitten technisch schwierig, aufwendig und kostenintensiv. Darüber hinaus ist derzeit kein standardisierter Test erhältlich. Aufgrund der Tatsache, dass sekundäre Medikamentenresistenzen wegen der fehlenden Möglichkeit des HCV-Genoms zur Archivierung wieder relativ schnell verschwinden, besteht derzeit keine Empfehlung zur Durchführung dementsprechender Nachweise.

### Therapie der CHC

Die CHC stellt eine Indikation zur antiviralen Therapie dar. Durch Verbesserungen im Hinblick auf Medikamente und Therapieschemata konnte die Heilungsrate („sustained virological response“, SVR), d.h. eine Viruseliminierung unter Therapie mit anhaltendem Effekt bis 6 Monate nach Therapieende, kontinuierlich gesteigert werden (Abb. 6).

Die aktuelle Therapieempfehlung richtet sich nach dem HCV-Genotyp. Für Patienten mit einer HCV-Genotyp 1 Infektion besteht die Standardtherapie aus einer Dreifach-Therapie mit pegyliertem Interferon (PegIFN), Ribavirin (RBV) und einem der beiden zugelassenen Protease-Inhibitoren, während sie für Patienten mit einer HCV-Genotyp 2-6 Infektion aus der kombinierten Gabe von PegIFN und RBV besteht.

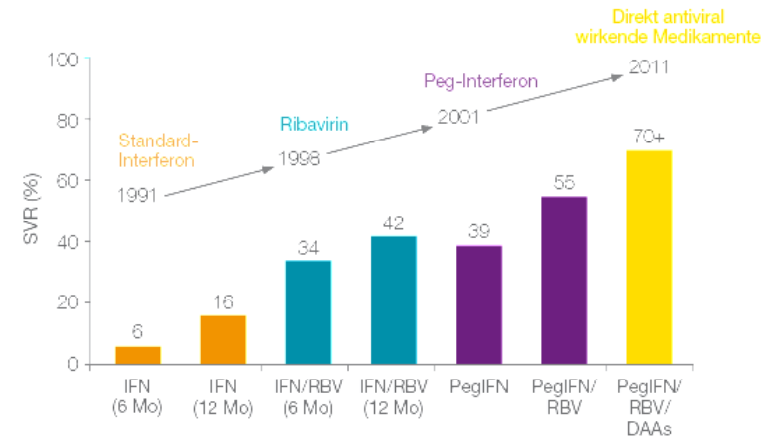


Abb. 6: Evolution der anti-HCV-Therapie. SVR, sustained virological response; IFN, Interferon; RBV, Ribavirin; PegIFN, pegyliertes Interferon; DAAs, direkt antiviral wirkende Medikamente.

Die zusätzliche Gabe der ersten Protease-Inhibitoren hat einerseits zu einer verbesserten SVR-Rate geführt, andererseits jedoch zu einer erhöhten Nebenwirkungsrate (besonders Anämie). Daher richtet sich aktuell das Augenmerk auf Protease-Inhibitoren der zweiten Generation, Polymerase-Inhibitoren und Replikationskomplexhemmer. Innerhalb dieser Medikamentenklassen werden derzeit zahlreiche klinische Studien durchgeführt. Dabei scheinen sich sowohl eine weitere Verbesserung der SVR-Rate als auch ein signifikant milderer Nebenwirkungsprofil abzuzeichnen, wobei dies besonders für IFN-freie Regime gilt. Es wird daher aktuell empfohlen, dass der Therapiezeitpunkt unter Berücksichtigung der potenziellen Möglichkeit zukünftiger (IFN-freier) Therapieoptionen gewählt werden sollte.

Weitere Informationen zum Thema: Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie: [www.oegg.at](http://www.oegg.at) | aCtion hepatitis C: [www.healthgate.at/cms/de/produkte/bars/indikationen/hepatitisC/](http://www.healthgate.at/cms/de/produkte/bars/indikationen/hepatitisC/) | Medizinische Universität Graz: [www.medunigraz.at/hygiene/info](http://www.medunigraz.at/hygiene/info) | Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen: [www.dgvs.de/1116.php](http://www.dgvs.de/1116.php) | Robert-Koch-Institut: [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/HepatitisC.html?nn=2868974](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisC/HepatitisC.html?nn=2868974)

### HIV-Diagnostik

Humanes Immundefizienz-Virus (HIV)

Das HIV ist ein behülltes RNA-Virus und gehört zur Familie der Retroviren. Im Kapsid befindet sich einzelsträngige RNA, die in zwei Kopien vorliegt und die Enzyme Reverse Transkriptase (RT) und Integrase. Das aus ca. 9.200 Nukleotiden bestehende Genom wird in verschiedene Genabschnitte gegliedert.

Man unterscheidet derzeit zwei Haupttypen, HIV-1 und HIV-2, die eine Variabilität in

der Nukleotidsequenz von mehr als 50% aufweisen. Das HIV-1 kann in die Gruppen M (major), N (neo) und O (outlier) eingeteilt werden (Abb. 7). Die Gruppe M wird wiederum in Subtypen (A-H, J, K) und diese wiederum in Sub-Subtypen (z.B. A1 und A2) unterteilt. Es wird aber auch eine zunehmende Anzahl von Rekombinationstypen (sog. circulating recombinant forms, z.B. CRF01\_AE) beobachtet.

#### Epidemiologie

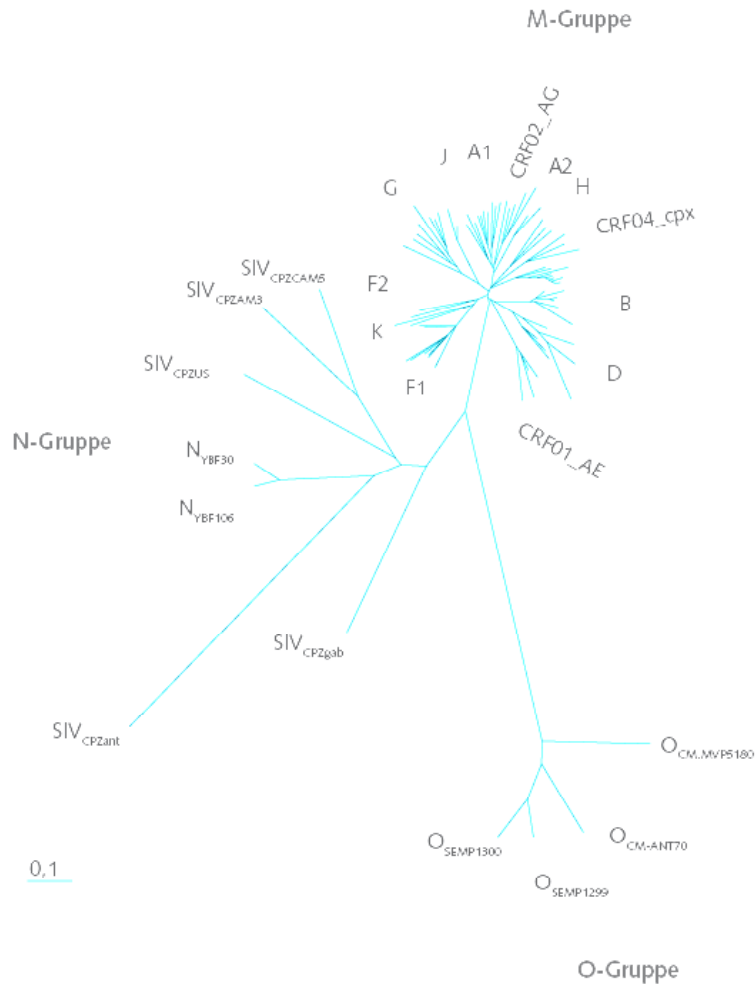


Abb. 7: Phylogenetischer Stammbaum von HIV-1

Weltweit sind etwa 35 Millionen Menschen mit dem HIV infiziert, die jährliche Anzahl der Neuinfektionen beträgt bis zu 3 Millionen, die Zahl der Todesfälle bis zu 2 Millionen. Während im subsaharischen Afrika die HIV-Prävalenz mit bis zu 25% extrem hoch ist, sind in Zentral- und Westeuropa nur bis zu 0,2% der Menschen infiziert. In Österreich wird die HIV-Prävalenz mit 0,1 bis 0,2% angegeben, wobei besonders die hohe Inzidenz (mehr als 500 Neuinfektionen jährlich, d.h. mehr als eine Person infiziert sich durchschnittlich pro Tag) Sorgen bereitet.

#### Übertragung

Das HIV wird bei uns hauptsächlich durch Anal- und vaginalen Verkehr ohne Verwendung eines Kondoms übertragen. Dabei stellt die rektale bzw. vaginale Mukosa die Haupteintrittspforte dar. Während die Infektion durch Blut bei intravenös Drogenabhängigen ein häufiges Ereignis darstellt, kann eine Infektion durch Transfusion von Blut bzw. Blutprodukten bei uns heute fast gänzlich ausgeschlossen werden, ebenso wie das Risiko einer vertikalen Infektion durch eine HIV-infizierte Mutter.

#### Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Drei bis sechs Wochen nach der Infektion kommt es zur akuten HIV-Infektion. Diese ist meist durch Fieber, Abgeschlagenheit, Nachtschweiß und Lymphknotenschwellungen gekennzeichnet. Es kann auch ein unspezifisches Exanthem auftreten. Wegen der Ähnlichkeit mit einer infektiösen Mononukleose bzw. einem grippalen Infekt, bleibt die akute HIV-Infektion meist unerkannt. Nach Abklingen der Symptome kommt es während der meist mehrjährigen

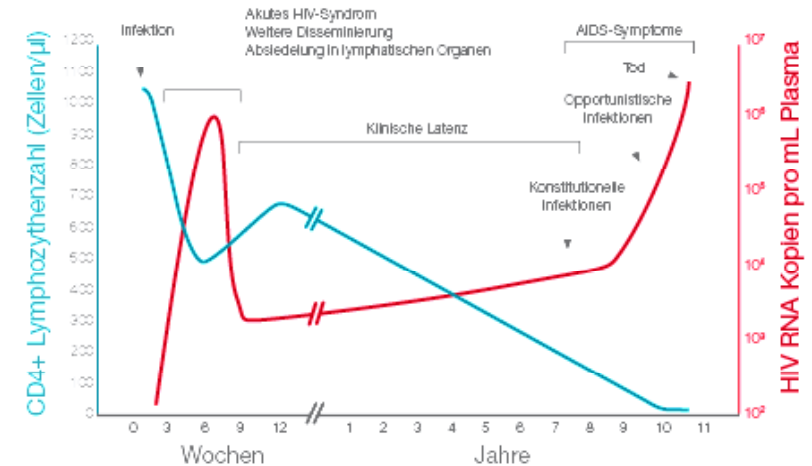


Abb. 8: Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion

Latenzphase zu vollständiger Symptomlosigkeit. Am Ende der Latenzphase treten allmählich unspezifische Symptome, wie z.B. Müdigkeit, Mattigkeit und Abgeschlagenheit, Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust, Appetitmangel, Übelkeit, Erbrechen, aber auch Durchfall auf. Bleibt die HIV-Infektion weiterhin unbehandelt, kommt es zu einem schweren Immundefekt, der sich besonders am Auftreten opportunistischer Infektionen manifestiert (Abb. 8).

#### Tests zu Diagnose und Management der HIV-Infektion

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen serologischen (indirekten) und molekularen (direkten) Tests. Die serologische Testung dient dem Nachweis spezifischer Antikörper gegen HIV. Molekulare Tests dienen zum Nachweis bzw. zur Quantifizierung der HIV RNA, zur Bestimmung des HIV-Subtyps und zum Nachweis von Medikamentenresistenzen.

#### Serologische Diagnostik der HIV-Infektion

Die serologische Testung der HIV-Infektion, das sogenannte HIV-„Screening“, beruht auf dem Nachweis von Antikörpern gegen HIV (anti-HIV) mit einem Immunoassay. Dieser Nachweis wird heutzutage allerdings immer kombiniert mit einem Antigen-Nachweis durchgeführt. Dadurch ist eine signifikante Verkleinerung des diagnostischen Fensters und damit eine frühere Diagnose möglich. Mit dem HIV-Suchtest können Antikörper gegen HIV-1, HIV-O und HIV-2 nachgewiesen werden. Dieser Test wird nur in dafür zugelassenen Laboratorien (Auskunft bei der Österreichischen Ärztekammer bzw. den Landeskammern) durchgeführt. Darüber hinaus bieten die sieben Beratungsstellen der AIDS-Hilfen Österreichs (Bregenz, Graz, Innsbruck, Klagenfurt, Linz, Salzburg, Wien), das HIV-Screening anonym und kostenlos an.

Der kombinierte HIV-Screeningstest ist auf eine maximale diagnostische Sensitivität ausgelegt. Darunter leidet jedoch die diagnostische Spezifität, d.h., die Rate falsch-positiver Ergebnisse ist erhöht. Ein positives Testergebnis bedeutet lediglich, dass eine HIV-Infektion vorliegen kann. Gemäß dem österreichischen AIDS-Gesetz muss daher ein positiver anti-HIV-Befund mittels Immunoblot bestätigt werden. Im Gegensatz dazu bedeutet ein negatives Testergebnis lediglich, dass zum Zeitpunkt der Probengewinnung keine HIV-Antikörper nachweisbar waren. Dabei ist zu beachten, dass sich der Patient im diagnostischen Fenster befinden könnte.

Der Gesetzgeber sieht vor, dass für die Durchführung des HIV-Screeningtests, sofern diese nicht durch den Behandlungsvertrag gedeckt ist, die gesonderte Zustimmung des Patienten einzuholen ist. Vor Einholung dieser Zustimmung ist der Patient eingehend über den Zweck des HIV-Tests und die Tragweite eines positiven Befundes, über die Infektionsmöglichkeiten mit HIV, sowie über die Verhaltensregeln zur Vermeidung einer HIV-Infektion aufzuklären.

Der rekombinante Immunoblot (früher Western Blot) dient zum spezifischen Nachweis

von HIV-Oberflächenantigenen (Proteinen und Glykoproteinen). Dieser Test darf nur in einem der vom Gesetzgeber benannten HIV-Bestätigungslabors durchgeführt werden.

#### Molekulare Diagnostik der HIV-Infektion

Zur molekularen Diagnostik der HIV-Infektion muss ein hochempfindlicher, meist auf Real-time-PCR beruhender Test mit entsprechender Validierung und Abgleich gegen den WHO-HCV-RNA-Standard, eingesetzt werden. Durch die Anwendung der molekularen Diagnostik ist im Vergleich zum kombinierten Antikörper/Antigen-Test eine weitere Verkleinerung des diagnostischen Fensters gelungen (7-10 Tage nach Infektion ist ein positives Ergebnis zu erwarten). Das Screening auf HIV RNA ist daher für die Sicherheit von Blut und Blutprodukten obligatorisch, ebenso zum Nachweis bzw. Ausschluss einer vertikalen Übertragung.

Im Rahmen des Managements der antiretroviralen Therapie ist der quantitative Nachweis von HIV RNA für die Beurteilung des virologischen Therapieansprechens essentiell. Dabei wird die Viruslast im Plasma bestimmt, sie zeigt das Ausmaß der viralen Replikation an.

Die Bestimmung des HIV-Genotyps kann im Rahmen von epidemiologischen Fragestellungen wichtig sein.

Der Nachweis einer Medikamentenresistenz erfolgt üblicherweise mittels Sequenzierung der spezifischen Genomabschnitte. Ebenso muss ein bestimmter Genomabschnitt sequenziert werden, um den verwendeten Korezeptor nachzuweisen.

#### Antiretrovirale Therapie

Das Therapieziel der First-line Therapie ist mit dem Erreichen einer kompletten viralen Suppression, d.h. einer Viruslast im Plasma von weniger als 50 Kopien/ml, innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie und der Erhaltung dieses Zustandes definiert. Besteht 6 Monate nach Therapiebeginn nach wie vor eine Viruslast im Plasma von mehr als 50 Kopien/ml oder kommt es nach einer kompletten viralen Suppression, zu einem starken Anstieg der Viruslast, handelt es sich um ein therapeutisches Versagen. In diesem Fall kann sich entweder eine Medikamentenresistenz (Nachweis mittels spezifischer Sequenzierung) entwickelt haben oder eine mangelhafte Adhärenz des Patienten (Nachweis mittels Medikamentenspiegelbestimmung) vorliegen.

Es stehen heute verschiedene Medikamentenklassen für die antiretrovirale Therapie zur Verfügung. Dazu gehören Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Proteinase-Inhibitoren, Integrase-Inhibitoren und Entry-Inhibitoren. Dabei wird immer ein Medikamentenmix aus mindestens 2 Klassen verabreicht. Durch eine optimale antiretrovirale Therapie kann heutzutage, auch wenn die HIV-Infektion nach wie vor nicht heilbar ist, eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit erreicht werden.

Weitere Informationen zum Thema: AIDS-Hilfe Deutschland: [www.aidshilfe.de](http://www.aidshilfe.de) | AIDS-Hilfe Österreich: [www.aidshilfe.at](http://www.aidshilfe.at) | European AIDS Clinical Society: [www.europeanaidscinicalociety.org](http://www.europeanaidscinicalociety.org) | Deutsche AIDS-Gesellschaft: [www.daignet.de](http://www.daignet.de) | Österreichische AIDS-Gesellschaft: [www.aidsgesellschaft.info](http://www.aidsgesellschaft.info) | Robert-Koch-Institut: [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/hiv\\_node.html](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/hiv_node.html)

Autoren:  
Univ.-Doz. Prim. Dr. Alexander C. Haushofer | [alexanderhaushofer@aon.at](mailto:alexanderhaushofer@aon.at) | Univ.-Prof. Dr. Harald H. Kessler | [harald.kessler@medunigraz.at](mailto:harald.kessler@medunigraz.at)

## CREUTZFELDT-JAKOB-KRANKHEIT

Gerhard Schuster

### Prionenerkrankungen

Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK) zählt so wie die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK), Kuru, das Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS), die Fatale Familiäre Insomnie (FFI), die Prion Protein Cerebrale Amyloide Angiopathie (PrP-CAA) und die Variable Protease-Sensitive Prionopathie (VPSPr) zu den derzeit beim Menschen bekannten Prionenerkrankungen, die zur Zerstörung von Hirngewebe führen, bisher nicht erfolgreich therapiert werden können und stets tödlich verlaufen.

Kuru war die erste dokumentierte, von Mensch zu Mensch übertragbare Prionenerkrankung, die in Papua-Neuguinea durch den rituell-kannibalischen Verzehr menschlichen Gehirns weiterverbreitet wurde.

Prionenerkrankungen werden auch als Transmissible Spongiforme Enzephalopathien (TSE) bezeichnet, wobei mit diesem Begriff beschrieben wird, dass es sich um eine übertragbare (transmissible) Krankheit handelt, die zur schwammförmigen (spongiformen), krankhaften Veränderung des Gehirns (Enzephalopathie) führt. Wenn bei dieser Erkrankung des zentralen Nervensystems nach einer meist langen Inkubationszeit von Jahren bis zu mehreren Jahrzehnten, die ersten Symptome aufgetreten sind, kommt es zur rasch voranschreitenden Zerstörung des Gehirns mit zunehmenden neurologischen und motorischen Ausfällen und immer tödlichem Verlauf.

Prionenerkrankungen können bei Menschen, aber auch bei Tieren wie z.B. Scrapie bei Schafen oder die seit 1986 bekannte Bovine Spongiforme Enzephalopathie (BSE) bei Rindern auftreten. Bei der seit 1995 in den Mittelpunkt des medialen Interesses gerückten, sogenannten neuen Variante der CJK, handelt es sich um eine bis dahin unbekannte, offensichtlich von Rindern (BSE) auf den Menschen übertragene Form einer Prionenerkrankung: variante Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK).

### Ursache von Prionenerkrankungen

Verursacht werden Transmissible Spongiforme Enzephalopathien durch ungewöhnliche Erreger, die sogenannten Prionen (Prion engl.: proteinaceous infectious particle). Prionen sind Eiweißpartikel, die in Zellen des tierischen wie menschlichen Organismus, sowohl in normaler Form als zelluläres, körpereigenes Prionenprotein (PRPC, wobei C für cellular steht), aber auch in einer abnormalen, fehlgefalteten und pathologisch aneinander-gelagerten Form vorliegen können. Nach Infektion mit pathologischen Prionen kommt es hauptsächlich in Zellen des Gehirns zur abnormalen Faltung und Umstrukturierung des normalen zellulären Prionenproteins (PRPC) hin zur fehlgefalteten, in einer anderen räumlichen Anordnung vorliegenden, krankheitsassoziierten Form des Prionenproteins, das als PRPSc (Sc steht für Scrapie, die Prionenerkrankung bei Schafen) oder PRPTSE (TSE steht für Transmissible Spongiforme Enzephalopathie) oder PRPres (res steht für Protease resistent) bezeichnet wird. Durch diese falsch gefalteten Prionenproteine kommt es zum Auslösen einer biochemischen Kettenreaktion, bei der jeweils gesunde zu pathologischen Prionenproteinen umgefaltet werden, die nach dieser Formänderung verklumpen. Wenn die Verklumpung eine kritische Größe erreicht, kommt es zur Abspaltung von Tochterkeimen, die den krankheitsverursachenden Prozess an andere Stellen des Gehirns weiter ausbreiten und dies in der Folge rasch fortschreitend zur Zerstörung von Hirngewebe führt, bis eine schwammartig, durchlöcherter Hirnstruktur vorliegt.

Da das falsch gefaltete Protein gegen die Aufspaltung durch körpereigene Enzyme, die Eiweiß abbauen können (Proteasen), resistent ist, kann die einmal in Gang gesetzte Kettenreaktion der krankhaften Faltung von normalen Eiweißen weder durch den Körper selbst noch durch Medikamente, bisher gestoppt werden.

Neben der Infektion mit Prionen gibt es auch sogenannte familiäre (genetische) Prionenerkrankungen, bei denen eine ursächliche spezifische Mutation weiter vererbt wird, die ebenso zur Bildung von fehlerhaften Prionenproteinen führt.

### Einteilung der humanen Prionenerkrankungen

Nach ihrer Ursache können Prionenerkrankungen eingeteilt werden in:

1. Idiopathische Prionenerkrankungen (Ursache nicht genau bekannt)  
Dazu gehören die sporadische Creutzfeldt-Jakob Krankheit (sCJK), die sporadische Fatale Insomnie (sFI) und die Variable Protease-Sensitive Prionopathie (VPSPr)
2. Familiäre (genetische) Prionenerkrankungen  
Familiäre oder genetische Creutzfeldt-Jakob Krankheit (sCJK), Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrom (GSS), Fatale Familiäre Insomnie (FFI), Variable Protease-Sensitive Prionopathie (VPSPr)



### 3. Erworbene Prionenerkrankungen

Variante Creutzfeldt-Jakob Krankheit (vCJK), iatrogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (iCJK), Kuru

#### Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (CJK)

Die CJK stellt von den beim Menschen vorkommenden Prionenerkrankungen die häufigste Form dar, ist aber trotzdem eine sehr seltene Erkrankung mit weltweit ähnlicher Verteilung von 1–2 Fällen pro 1 Million Menschen pro Jahr. Die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit wird unterteilt in die familiäre CJK, die iatrogene (durch medizinische Behandlung erfolgte) CJK und die sporadische CJK, die von der neuen Variante der CJK (vCJK) unterschieden werden muss. Den Großteil der CJK-Fälle macht mit 85–95 % die sporadische CJK aus, deren Auslöser nicht genau bekannt ist, gefolgt von der familiären CJK (5–15 %) und mit weniger als 1 % kommt die iatrogene (durch medizinische Behandlung verursachte) CJK sehr selten vor.

#### Sporadische CJK (sCJK)

Bisher konnten keine eindeutigen Ursachen oder Risikofaktoren für die sCJK identifiziert werden. Das Erkrankungsrisiko nimmt mit steigendem Alter zu und das Durchschnittsalter bei Erkrankungsbeginn liegt um das 65. Lebensjahr.

Nach zunächst schleichendem, langsamen Krankheitsbeginn kommt es rasch fortschreitend zum Verlust der geistigen und motorischen Fähigkeiten mit folgenden Hauptsymptomen: Demenz, Verhaltensauffälligkeiten, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Apathie und Depression sowie Bewegungsstörungen und Muskelzucken. Die mittlere Erkrankungsdauer beträgt 4–6 Monate bis zum Tod.

#### Übertragung von sporadischer CJK durch Bluttransfusion

In den bisher vorliegenden Studien konnte für die Empfänger von Blutprodukten kein erhöhtes Risiko, an sporadischer CJK zu erkranken, festgestellt werden. Im Gegensatz dazu konnte aber bei der varianten CJK eine Infektion durch Bluttransfusion in 4 Fällen gesichert und in einem Fall wahrscheinlich nachgewiesen werden.

#### Genetische oder familiäre CJK (fCJK)

Bei der familiären bzw. genetischen CJK wird eine spezifische Mutation vererbt, die zu einem fehlerhaften Prionenprotein führt. Der Erkrankungsgipfel liegt um das 50. Lebensjahr.

#### Iatrogene CJK (iCJK- durch medizinische Behandlung übertragene CJK)

Es sind Fälle beschrieben, in denen CJK im Zuge von medizinischen Behandlungen durch Hirnhaut- und Augenhornhauttransplantaten, Lebertransplantaten sowie durch unzureichend sterilisierte neurochirurgische Instrumente von Mensch zu Mensch übertragen wurde.

Ebenfalls ist es zur Übertragung durch Wachstumshormonpräparate, die aus Hirnanhangsdrüsen von Leichen gewonnen wurden, gekommen. Die weltweit bekannten 132 Fälle der Übertragung durch Wachstumshormone sind fast ausschließlich in Frankreich und Großbritannien aufgetreten und die meisten Fälle, die mit Hirnhauttransplantaten in Verbindung gebracht werden, traten in Japan auf.

Diese Infektionswege konnten inzwischen durch die veränderte Präparation von Hirnhäuten und der Herstellung von rekombinanten Wachstumshormonen ausgeschaltet werden.

Da Prionen besonders widerstandsfähig gegen herkömmliche Standardtemperaturen und Standardabtötungszeiten von physikalischer und chemischer Dekontamination waren, sind inzwischen für die Desinfektion und Sterilisation von medizinischen Instrumenten neue, verbesserte Verfahrensanweisungen eingeführt worden.

#### Diagnose der CJK

Die Diagnose der CJK ist möglich durch Hirnbiopsie als Goldstandard, Magnetresonanz, EEG und Proteintest in der Hirn-Rückenmarksflüssigkeit.

#### Variante CJK (vCJK)

Die neue Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit (vCJK) stellt eine neuartige, eigenständige Erkrankung innerhalb der Prionenerkrankungen dar und wurde erstmals 1995 in Großbritannien diagnostiziert.

Die Krankheit betrifft vorwiegend jüngere Menschen und führt innerhalb von 2 Jahren nach Ausbruch zum Tode. Das mittlere Alter bei Erkrankungsbeginn liegt bei 26 Jahren. Der jüngste Patient war bei Krankheitsbeginn 12 Jahre, der älteste 74 Jahre alt.

#### BSE als Ursache der vCJK

Mit dem Bekanntwerden der ersten Fälle einer neuen Variante von CJK im Jahr 1995 in Großbritannien, entstand großes mediales und wissenschaftliches Interesse an humanen Prionenerkrankungen, da ein klarer Zusammenhang mit dem Auftreten von Boviner Spongiformer Enzephalopathie (BSE) zu existieren schien. Das Auftauchen von vCJK beim Menschen folgte einer BSE-Epidemie bei Rindern in Großbritannien, die 1986 begann. Die Verwendung von Tierabfällen als Nahrungsbestandteil von Tierfutter dürfte für die Entstehung und Verbreitung bei anderen Tieren verantwortlich gewesen sein. Möglicherweise war die Prionenerkrankung bei Schafen (Scrapie) oder eine andere Prionenerkrankung, die durch Futter, hergestellt aus Tierkadaver, übertragen wurde, für die Entstehung von BSE verantwortlich.

Eine Analyse der aufgetretenen Fälle von vCJK in Großbritannien konnte einen Zusammenhang zwischen der regelmäßigen Konsumation von Rind und aus Rind hergestellten Produkten, sowie von Hühnerfleisch und einem deutlich gesteigertem Risiko an vCJK zu erkranken, herstellen.

Die Übertragung vom Rind auf den Menschen erfolgte hauptsächlich über Risikomaterialien wie das zur Nahrungsmittelproduktion verwendete Rinderhirn- und Rückenmark, sowie Separatorenfleisch aus der Verarbeitung von Wirbelsäulen.

Obwohl mehr als 50.000 mit BSE infizierte Rinder in die Nahrungskette gelangt sind, blieb die Zahl der bei Menschen aufgetretenen Fälle von vCJD sehr gering. Mögliche Gründe dafür könnten sein, dass in Kuhmilch und Rindfleisch, die den Großteil der vom Rind gewonnenen Nahrungsmittel darstellen, nur sehr geringe Mengen an veränderten Prionenproteinen vorkommen. Zusätzlich ist wahrscheinlich der Infektionsweg über den Verdauungstrakt des Menschen für Prionen nicht sehr effizient und die Weiterverbreitung der Erreger vom Tier zum Menschen ist in diesem Fall durch eine Speziesbarriere erschwert.

### Fallzahlen vCJK

Infolge der BSE-Epidemie haben BSE-Prionen als zuvor unbekannte Krankheitserreger die Artengrenze zum Menschen übersprungen und bis zum August 2012 weltweit 224 Fälle von vCJK verursacht, wobei 173 Fälle in Großbritannien, 27 in Frankreich, 5 in Spanien, 4 in Irland, 3 in den USA, 3 in Holland, 2 in Portugal, 2 in Kanada, 2 in Italien und je ein Fall in Japan, Taiwan und Saudiarabien aufgetreten sind. Je 2 der gemeldeten Fälle aus Irland und den USA wurden höchstwahrscheinlich während des Aufenthaltes in Großbritannien erworben. Aus Österreich ist bisher kein vCJK-Fall bekannt. Die Anzahl der Todesfälle in Großbritannien erreichte im Jahr 2000 ihren Höhepunkt und hat seither wieder kontinuierlich abgenommen.

Unsicherheiten bezüglich der zu erwartenden vCJK- Krankheitsfälle als Folge der BSE-Epidemie bestehen weiterhin wegen der langen Inkubationszeit (möglicherweise Jahrzehnte) und der nicht bekannten Zahl von infizierten, aber nicht symptomatischen Personen, bei denen die Erkrankung noch ausbrechen könnte oder die theoretisch vCJK über Blutprodukte, Organe und Gewebe oder über kontaminierte chirurgische Instrumente und Medizinprodukte, von Mensch zu Mensch weitergeben könnten. Verschiedene Befunde zeigen, dass eine Erregerweitergabe durch infizierte Träger offenbar bereits Monate bis Jahre vor dem Auftreten von Symptomen möglich ist. Bisher existiert kein Bluttest zur Identifizierung von präklinisch infizierten vCJK-Trägern.

### Maßnahmen gegen BSE

Die in Großbritannien ergriffenen Gegenmaßnahmen gegen BSE wie das Verbot von Wiederkäuer-Kadavern im Tierfutter ab November 1990 und das Verbot der Nahrungsmittelherstellung aus Rindern, die älter als 30 Monate sind, führte zur deutlichen Reduzierung der BSE-Fälle.

### Symptome der vCJK

Variante CJK kann von der typischen sporadischen CJK unterschieden werden durch ein beträchtlich jüngeres Alter beim Auftreten der Symptome, langsames Fortschreiten der Erkrankung, unterschiedliche Symptome sowie unterschiedlicher Verlauf.

Eine weitere Besonderheit von vCJK stellt die Ablagerung von fehlgefalteten Prionenproteinen nicht nur in Gehirn, Rückenmark und Auge, sondern auch im lymphatischen Gewebe wie Rachenmandel, Milz, Lymphknoten und Blinddarm dar.

Das mittlere Alter beim Ausbruch der vCJK beträgt 29 Jahre verglichen mit 65 Jahre bei der sporadischen CJK. Die mittlere Erkrankungsdauer von vCJK beträgt 14 Monate und ist damit länger als bei der sporadischen CJK, die nur 4-5 Monate beträgt.

Patienten mit vCJK weisen typischerweise auffällige Sensibilitätsstörungen und psychiatrische Symptome auf. Zu Beginn der Erkrankung stehen die psychiatrischen Symptome wie Depression, Apathie, Ängstlichkeit, Reizbarkeit, sozialer Rückzug, Unruhe und Schlaflosigkeit im Vordergrund.

Bei den Sensibilitätsstörungen stehen häufig unangenehme oder schmerzhaft empfundene Reize von normalen Hautreizen im Bereich des Gesichtes, der Hände, der Füße und der Beine im Vordergrund. Mit fortschreitender Erkrankung fallen unkoordiniertes Gehen und Sprachstörungen sowie unfreiwillige, unkoordinierte Bewegungen auf, gefolgt von einer zunehmenden Verschlechterung der geistigen Fähigkeiten.

### vCJK und Blutprodukte

Eine vCJK-Infektion, die mit einer vorausgegangenen Bluttransfusion im Zusammenhang steht, ist in Großbritannien in 4 gesicherten Fällen und bei einem wahrscheinlichen Fall beschrieben worden.

Diese transfusionsassoziierten Fälle, sowie die bei Prionenerkrankungen mögliche lange Inkubationszeit von vCJK (Zeit zwischen Ansteckung und Krankheitssymptomen z.B. bei Kuru sind mehr als 50 Jahre berichtet) und Tierversuche, bei denen Mäuse mit vCJK infiziertem Blut angesteckt werden konnten, legen den Schluss nahe, dass die Übertragung von vCJK durch Blut ein permanentes, wenn auch sehr, sehr seltenes Gesundheitsrisiko darstellt.

Daher sind im EU-Raum alle Personen, die sich zwischen dem 1. Jänner 1980 und dem 31. Dezember 1996 insgesamt länger als 6 Monate in Großbritannien oder Nordirland aufgehalten haben oder die dort nach dem 1. Jänner 1980 operiert wurden oder eine Transfusion erhalten haben, von der Blutspende ausgeschlossen.

Derzeit gibt es keinen Hinweis auf die vCJK- Übertragung von Mutter auf Kind.

### Unterschiede im menschlichen Erbmateriale und Anfälligkeit für vCJK-Infektion

An einer kritischen Stelle des Gens, welche das normale menschliche Prionen-Eiweiß kodiert, kann als Baustein die Aminosäure Methionin oder Valin eingebaut sein. Bis vor kurzem fand sich bei allen an vCJK erkrankten Patienten an diesem sogenannten Codon 129 der Baustein Methionin zweimal (Methionin reinerbig) und es schien, dass nur diese Personen mit der Erbeigenschaft Codon 129 Methionin reinerbig, die in Großbritannien 39 % der Gesamtbevölkerung ausmachen, an vCJK erkranken können. Da inzwischen bei einem symptomatischen vCJK-Patienten Mischerbigkeit (Methionin/Valin) am Codon 129 festgestellt wurde, zeigt dies, dass auch mischerbige Genotypen infiziert werden können, aber die Methionin-Reinerbigkeit mit einer viel höheren Anfälligkeit für vCJK-Infektion oder mit deutlich kürzeren Inkubationszeiten einhergeht.

### Diagnose der vCJK

Zur Diagnosestellung werden Magnetresonanztomografie und die Analyse von Prionenproteinen, die aus Rachenmandeln gewonnen werden, verwendet.

### Therapie der vCJK

Therapieversuche mit verschiedenen, in anderen medizinischen Fachgebieten erfolgreich eingesetzten Medikamenten wurden unternommen, aber derzeit gibt es noch keine effiziente Behandlung der vCJK.

## DIE ÖSTERREICHISCHE HÄMOPHILIE GESELLSCHAFT STELLT SICH VOR

Thomas Schindl

Obwohl die Hämophilie (Bluterkrankheit) zu den so genannten orphan diseases gerechnet wird, zählt die Österreichische Hämophilie Gesellschaft (ÖHG) zu den ältesten und bestorganisierten Selbsthilfegruppen des Landes. Dieser Umstand verdankt sich vor allem einigen wichtigen Faktoren: dem ausgezeichneten Verhältnis zwischen Patientenvertretern und Ärzteschaft, einer engagierten und seriösen Interessensvertretung und dem hohen Grad an Mündigkeit der Patienten im Umgang mit ihrer Erkrankung.

### Schulung und Aufklärung der Patienten als therapeutischer Faktor

Wie im Fall anderer Selbsthilfegruppen auch, besteht die vordergründige Aufgabe der Österreichischen Hämophilie Gesellschaft (ÖHG) darin, die Betroffenen über ihre Erkrankung zu informieren, ihre Interessen und Anliegen zu vertreten, ihnen einen Platz zum Austausch persönlicher Erfahrungen zu bieten und sie individuell zu unterstützen.

Als übergreifende Patientenorganisation vertritt die ÖHG die Interessen aller Patienten und Patientinnen mit seltenen Blutgerinnungserkrankungen, auch wenn diese nicht von einer „klassischen“ Hämophilie betroffen sind.

Mit den Patienten, die von anderen orphan diseases betroffen sind, teilen die Hämophilen die häufige Erfahrung, dass ihr Wissen um die eigene Erkrankung oft entscheidend sein kann – für die Hämophilen im Akutfall sogar lebensentscheidend.

Im Fall der Hämophilie-Behandlung ist der mündige Patient seit Jahrzehnten gelebte Praxis und ein eindeutiges Erfolgsmodell. Im Zentrum steht dabei die eigenverantwortliche Durchführung der Heimbehandlung, die intravenöse Substitution der defizienten Blutgerinnungsfaktoren mit konzentrierten Faktorpräparaten.

Insbesondere durch die prophylaktische Behandlung hat sich die Lebensqualität der Patienten, bedingt durch weniger ausgeprägte (insbes. orthopädische) Folgeerkrankungen, in den letzten Jahrzehnten stark verbessert. Die überwiegende Mehrheit der Patienten kann heute einem geregelten Berufsleben nachgehen, ist gesellschaftlich voll integriert und kann ein normales Leben führen. Die durchschnittliche Lebenserwartung der Patientenpopulation nähert sich immer mehr derjenigen der Gesamtbevölkerung an.

Da die Gerinnungspräparate keine Nebenwirkungen aufweisen, besteht das einzige Problem im Hinblick auf die therapeutische Compliance der Patienten in der intravenösen Verabreichungsform. Zu diesem Zweck gibt es an den Behandlungszentren, vor allem an pädiatrischen Zentren, Schulungen für Eltern und Angehörige.

### Aktivitäten der ÖHG

Die ÖHG bietet hierbei eine besondere Form der Unterstützung an. Neben der Produktion von Informationsmaterialien (Broschüren für Patienten und Angehörige; Aufklärungsunterlagen für Schulen und Kindergärten; Notfallkarten etc.) und der Organisation von Fortbildungstagungen, sind es besonders die gemeinsamen Treffen und länger dauernden Veranstaltungen, die den Betroffenen und ihren Familien Rückhalt im Umgang mit der Erkrankung geben sollen. Alle Veranstaltungen finden zudem unter ärztlicher Betreuung oder in enger Zusammenarbeit mit dem wissenschaftlichen Beirat statt, wodurch auch ein positives Verhältnis zwischen Ärzten und Patienten gefördert wird – zumal die beiden Gruppen bedeutend kleiner sind als im Fall anderer Erkrankungen.

Sommer-Camp: Das jährliche, dreiwöchige ÖHG-Sommerncamp für Kinder und Jugendliche fand 2013 zum 42. Mal in Folge statt – auch im internationalen Vergleich eine einzigartige Leistung! Dabei stehen nicht nur die frühzeitige Behandlung und Prävention der orthopädischen Sekundärerkrankungen der Hämophilie im Vordergrund. Körperliche Rehabilitation



Tai-Chi-Training beim Sommercamp



Kinder aus Österreich und Rumänien beim Sommercamp

(Physiotherapie) und sportliche Betätigung sollen auch ein positives Körperbewusstsein schaffen, das Selbstwertgefühl stärken und die Entwicklung persönlicher Selbstständigkeit fördern. In fachärztlicher Betreuung lernen viele der jungen Teilnehmer die intravenöse Verabreichung der Gerinnungspräparate das erste Mal an sich selbst durchzuführen, etliche bereits im Volksschulalter. Der Austausch mit anderen jungen Betroffenen vertieft nicht nur das Verständnis der Hämophilie, sondern schärft zudem die Akzeptanz gegenüber der eigenen Erkrankung.

**Winter- und Familientreffen:** Noch vor wenigen Jahren galt das Schifahren aufgrund eines erhöhten Verletzungsrisikos als für Hämophile ungeeignete Sportart. Mit dem 15. ÖHG-Wintertreffen, das 2013 stattfand, konnte einmal mehr bewiesen werden, dass sich durch die besseren Behandlungsmöglichkeiten auch die Freizeitaktivitäten der Hämophilen verändert haben. Wie das Sommercamp ist das Wintertreffen von der Idee geprägt, dass regelmäßige, sanfte sportliche Ertüchtigung wesentlich dabei helfen kann, orthopädischen Sekundärkrankungen vorzubeugen, indem sie dazu beiträgt, die gelenkstützende Muskulatur zu stärken und Beweglichkeit zu erhalten. Inhaltlich ist das Wintertreffen stärker auf die Bedürfnisse von Familien mit hämophilen Kindern ausgerichtet. Der Austausch der Eltern untereinander hat auch einen positiven Effekt auf den Umgang mit der Erkrankung des eigenen Kindes und ist eine Hilfestellung bei der Bewältigung der Schwierigkeiten, die dadurch entstehen – etwa

wenn die Eltern lernen, die intravenöse Faktorgabe an ihren Kindern durchzuführen.

Ein weiteres Treffen im Sommer ist ausschließlich den Anliegen der Familien, Eltern und Angehörigen gewidmet.



Familien-Schirennen beim Wintertreffen

**Jugendtreffen und Fitnessprogramm:** Den Problemen, die durch die Hämophilie im Zuge von Pubertät und Post-Pubertät entstehen, ist ebenfalls ein jährlich stattfindendes Jugend-Wochenende gewidmet. Auch hier stehen Sport und Physiotherapie im Zentrum, aber auch Themen wie berufliche Ausbildung und Arbeitsuche (nach Möglichkeit keine körperliche Schwerarbeit), Beziehungen und Partnersuche und der Schritt in die volle persönliche Selbstständigkeit haben ihren Platz.

Zusätzlich wird im Rahmen eines gesonderten Fitness-Programms auch die sportliche Betätigung im Alltag gefördert: durch „Hämofit“ werden der regelmäßige Besuch eines Fitness-Centers oder andere sportliche Aktivitäten (Schwimmen, Physiotherapie, Tai Chi etc.) finanziell bezuschusst.

**Psychosoziale Betreuung, finanzielle Unterstützung und rechtliche Vertretung:** Bei sämtlichen Veranstaltungen der ÖHG geht es natürlich auch um die seelische Unterstützung der Betroffenen und ihrer Familien bei den Problemen und Konflikten, die durch die Hämophilie entstehen. Darüber hinaus gibt es allerdings auch Angebote gezielter psychosozialer Betreuung, etwa in Form von Gesprächsabenden und Workshops.

Durch einen finanziellen Notfallsfonds unterstützt die ÖHG zudem Betroffene und Angehörige, die durch ihre Erkrankung in eine soziale Notlage geraten sind. Diese Unterstützung kann z.B. als Zuschuss zur Miete erfolgen, als Darlehen zu Ausbildungszwecken oder als eine Bezuschussung bei der Anschaffung von dringend benötigten Heilbehelfen und Ähnlichem (Rollstuhl, behindertengerechter Umbau von Bad/WC etc.).

Auch der rechtliche Schutz von Patienteninteressen zählt zu den Aufgaben der ÖHG. Da es in der Vergangenheit zu Übertragungen von HIV und Hepatitis C durch kontaminierte Blutgerinnungspräparate gekommen ist, hat die Gesellschaft seit den 1980er- und 1990er-Jahren den Anspruch der infizierten Patienten auf Entschädigung auch mehrfach auf gerichtlichem Weg durchgesetzt. Dies führte unter anderem zur Einrichtung eines nationalen Entschädigungsfonds für HIV- sowie für HCV-Infizierte, dem die ÖHG, mit anderen Patientenvertretern, bis heute vorsitzt.

**Humanitäre Hilfe und internationale Zusammenarbeit:** Die ÖHG ist auf internationalem und globalem Niveau ausgezeichnet mit anderen Patientenorganisationen vernetzt. Sie ist Mitglied der World Federation of Hemophilia (WFH) mit Sitz in Kanada, und des europäischen Dachverbandes, European Haemophilia Consortium (EHC), der unter intensiver Beteiligung eines früheren ÖHG-Vorsitzenden gegründet und zuletzt von dem verstorbenen ÖHG-Funktionär Dr. Hubert Hartl, maßgeblich geprägt wurde.

Da die Situation der Betroffenen in anderen Ländern der Welt bei Weitem nicht so gut ist wie in Österreich, leistet die ÖHG auch immer wieder humanitäre Hilfe bei der Unterstützung von Patienten und Patientenorganisationen in Ländern ohne ausreichende

Gesundheitsversorgung und Zugang zu Blutgerinnungspräparaten. Besonders gut ist die Beziehung traditionell zu Rumänien, wo die Versorgung mit den nötigen Präparaten trotz EU-Beitritt nach wie vor katastrophal ist. Seit mehreren Jahrzehnten lädt die ÖHG daher jährlich einige rumänische Kinder ein, um einige Wochen lang am ÖHG-Sommercamp teilzunehmen. Überdies organisiert die ÖHG auch immer wieder Spenden von Blutgerinnungspräparaten ins Ausland.

**Aufbau eines Hämophilie-Studienregisters:** Seit mehreren Jahren ist die ÖHG auch am Aufbau eines österreichweiten, wissenschaftlichen Forschungsregisters beteiligt, in dem alle Patienten, die unter Hämophilie A, B oder dem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom leiden, erfasst werden sollen. Neben Förderung wissenschaftlicher Forschung durch die Umsetzung von Studien, die aufgrund der geringen Patientenzahl schwierig durchzuführen sind, erfüllt das Register auch eine Aufgabe beim Monitoring des Gesundheitszustands der Patientengruppe und der Qualitätssicherung.

Österreichische Hämophilie Gesellschaft (ÖHG)

Vorsitzender Josef Weiss

Mariahilfer Gürtel 4, 1060 Wien

Tel: +43(1)59 537 33

Fax +43(1)59 537-3367

E-Mail: [office@bluter.at](mailto:office@bluter.at)

Web: [www.bluter.at](http://www.bluter.at)

#### Factbox:

- Das Konzept des mündigen Patienten ist der Schlüssel zu einer optimalen Behandlung der Hämophilie
- Die ÖHG unterstützt Patienten und ihre Angehörigen bei der Umsetzung dieses Konzepts im Alltag
- Durch gemeinsame Aktivitäten werden Selbstverantwortung und Körperbewusstsein gefördert

## WICHTIGE ADRESSEN UND LINKS

### Selbsthilfe

Als Hauptadresse ist die Homepage der World Health Federation of Hemophilia, [www.wfh.org](http://www.wfh.org), zu werten. Man findet darauf auch die hämophiliebezogene relevante Literatur. Durch ihre Links zu den NMOs (national member organizations) wird das Spektrum komplettiert.

**ALBANIA** Albanian Hemophilia Association • [aha.keti@icc.al.org](mailto:aha.keti@icc.al.org)

**ALGERIA** Association Algérienne des Hémophiles • [mahfoudmahsas@hotmail.com](mailto:mahfoudmahsas@hotmail.com)

**ARGENTINA** La Fundación de la Hemofilia (Argentina) • [fhemofilia@arnet.com.ar](mailto:fhemofilia@arnet.com.ar)

**ARMENIA** Armenian Association Hemophilics • [hempoharm@hotmail.com](mailto:hempoharm@hotmail.com)

**AUSTRALIA** Haemophilia Foundation Australia • [hfaust@haemophilia.org.au](mailto:hfaust@haemophilia.org.au)

**AUSTRIA** Österreichische Hämophilie Gesellschaft • [vorstand@bluter.at](mailto:vorstand@bluter.at)

**AZERBAIJAN** Azerbaijan Republic Association of Hemophilia (ARAH) • [azerbaijan@hamophiliac.org](mailto:azerbaijan@hamophiliac.org)

**BANGLADESH** Hemophilia Society of Bangladesh • [abs@bangla.net](mailto:abs@bangla.net)

**BELARUS** Byelorussian Association of Hemophilia Patients • [ivanya5@yahoo.com](mailto:ivanya5@yahoo.com)

**BELGIUM** Belgian Haemophilia Society • [office@ahvh.be](mailto:office@ahvh.be)

**BELIZE** Belize Hemophilia Society • [fbardalez@btl.net](mailto:fbardalez@btl.net)

**BOSNIA** Hemophilia Association of Bosnia & Herzegovina • [hemo\\_bh@hotmail.com](mailto:hemo_bh@hotmail.com)

**BRAZIL** Federação Brasileira de Hemofilia • [chesp@uol.com.br](mailto:chesp@uol.com.br)

**BULGARIA** Bulgarian Hemophilia Society • [bhs@techno-link.com](mailto:bhs@techno-link.com)

**CANADA** Canadian Hemophilia Society • [chs@hemophilia.ca](mailto:chs@hemophilia.ca)

**CHILE** Sociedad Chilena de la Hemofilia • [hemofchile@yahoo.com](mailto:hemofchile@yahoo.com)

**CHINA** National Hemophilia Cooperative Group • [tihzchan@public.tpt.tj.cn](mailto:tihzchan@public.tpt.tj.cn)

**COLOMBIA** Liga Colombiana de Hemofilicos • [colhemof@sky.net.co](mailto:colhemof@sky.net.co)

**COSTA RICA** Asociación Costarricense de Hemofilia • [asohemo@sol.racsa.co.cr](mailto:asohemo@sol.racsa.co.cr)

**CROATIA** Croatian Hemophilia Society • [tomislav.raguz1@zg.hinet.hr](mailto:tomislav.raguz1@zg.hinet.hr)

**CUBA** Sociedad Cubano de Hemofilia • [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)

**CYPRUS** Pancyprian Organization for Rehabilitation of Hemophiliacs • [marasum@cytanet.com.cy](mailto:marasum@cytanet.com.cy)

**CZECH REPUBLIC** Czech Haemophilia Society • [vorlova@uhkt.cz](mailto:vorlova@uhkt.cz)

**DENMARK** The Danish Haemophilia Society • [dbf@haemophilia.dk](mailto:dbf@haemophilia.dk)

**DOMINICAN REPUBLIC** Fundación de Apoyo al hemofílico • [gb3373@aster.com.do](mailto:gb3373@aster.com.do)

**ECUADOR** Fundación Hemofílica del Ecuador • [fcevallos@cruzroja-ecuador.org](mailto:fcevallos@cruzroja-ecuador.org)

**EGYPT** Egyptian Society of Hemophilia • [nadiachl@yahoo.com](mailto:nadiachl@yahoo.com)

**EL SALVADOR** Sociedad de Hemofilia de El Salvador • [shesal2002@yahoo.com.mx](mailto:shesal2002@yahoo.com.mx)

**ESTONIA** Eesti Hemofiliaühing • [ehy@hemofilia.ee](mailto:ehy@hemofilia.ee)

**FINLAND** Finnish Hemophilia Society • [info@shyry.org](mailto:info@shyry.org)

**FRANCE** Association Française des Hémophiles • [info@afh.asso.fr](mailto:info@afh.asso.fr)

**GEORGIA** Georgian Association of Hemophilia & Donorship • [gahd@wanex.net](mailto:gahd@wanex.net)

**GERMANY** Deutsche Hämophilie Gesellschaft (DHG) • [dhg@dhg.de](mailto:dhg@dhg.de)

**GREECE** Greek Haemophilia Society • pittadj@otenet.gr

**GUATEMALA** Asociación Guatemalteca de Hemofilia • aghmarisol@latinmail.com

**HONDURAS** Sociedad Hondureña de Hemofilia • anir80luna@yahoo.com

**HUNGARY** Magyar Hemofilia Egyesulet • mhe@mhe.ngo.hu

**ICELAND** Icelandic Haemophilia Society • postmaster@hemophilia.is

**INDIA** Hemophilia Federation (India) • hfi@vsnl.com

**INDONESIA** Indonesian Society of Hematology and Blood Transfusion • setiabudy@cbn.net.id

**IRAN, ISLAMIC REP.** Iranian Hemophilia Society • info@hemophilia.org.ir

**IRELAND** Irish Haemophilia Society • haemophiliasociety@eircom.net

**ISRAEL** Israeli Hemophilia Association • alehi@bezeqint.netl

**ITALY** Federazione delle Associazioni Emofilici • segreteria@fedemo.it

**JORDAN** Friends of Blood Disease Society • awajan@psut.edu.jo

**KENYA** Kenya Haemophilia Association • schisto@africaonline.co.ke

**KOREA, REP.** Korea Hemophilia Foundation & Korea Kohem Association • kohem@kohem.org

**KUWAIT** Kuwait Hemophilia Committee • salhumood@hsc.kuniv.edu.kw

**LATVIA** Latvijas Hemofilijas Beidriba • pebo@parks.lv

**LEBANON** Association Libanaise de l'Hémophilie • aslbhemo@inco.com.lb

**LITHUANIA** Lietuvos Hemofilijos Asocija • info@hemofilija.lt

**LUXEMBOURG** Association Luxembourgeoise des Hémophiles • transfusion@croix-rouge.lu

**MACEDONIA, FYR** Civil Haemophilic Association of Republic of Macedonia „Hemolog” • simoneon@unet.com.mk

**MALAYSIA** Haemophilia Society of Malaysia • profcon@tm.net.my

**MALTA** Haemophilia Society, Malta • ringo@keyworld.net

**MEXICO** Federación de Hemofilia de la Republica Mexicana • hemofmex@hotmail.com

**MONGOLIA** Mongolian Association of Haemophilia • omoyobuu@hotmail.com

**MAROCCO** Association Marocaine des Hémophiles • a.m.f@iam.net.ma

**NEPAL** Nepal Hemophilia Society • nepalhemo@wlink.com.np

**NETHERLANDS** Netherlands Hemophilia Society • nvhp@nvhp.nl

**NEW ZEALAND** Haemophilia Foundation New Zealand • haemophilia@clear.net.nz

**NICARAGUA** Asociación Nicaragüense de Hemofilia • cesarfuentes70@hotmail.com

**NORWAY** Norwegian Haemophilia Society • fbin@fbin.no

**PAKISTAN** Pakistan Hemophilia Patients Welfare Society • hpws@wol.net.pk

**PANAMA** Fundación Panameña de Hemofilia • belgica\_moreno@hotmail.com

**PARAGUAY** Fundación de Ayuda al Hemofilico

**PERU** Asociación Peruana de la Hemofilia • dolfi007@hotmail.com

**PHILIPPINES** Haemophilia Association of the Philippines for Love and Service (HAPLOS) • haplos@haplos.org

**POLAND** Polish Hemophilia Society • The zbyszek28@interia.pl

**PORTUGAL** Associação Portuguesa dos Hemofílicos • hemo.aph@clix.pt

**ROMANIA** Romanian Hemophilia Association • dlighezan@hotmail.com

**RUSSIAN FEDERATION** Russian Hemophilia Society • office@hemophilia.ru

**SAUDI ARABIA** National Hemophilia Foundation of Saudi Arabia (NHFSA) • amusa@kfshrc.edu.sa

**SENEGAL** Association Sénégalaise des Hémophiles • pharmaciemermoz@sentoo.com

**SERBIA AND MONTENEGRO** Serbian Hemophilia Society • cvetic@eunet.yu

**SINGAPORE** Haemophilia Society of Singapore • klgan@drhub.com

**SLOVAK REPUBLIC** Slovenské Hemofilické Zdrúenie • shz@shz.sk

**SLOVENIA** Društvo Hemofilikov Slovenije • JFaganel@zrc-SAZU.si

**SOUTH AFRICA** South African Haemophilia Foundation • john.schimper@dbn.liblink.co.za

**SPAIN** Federación Española de Hemofilia • fedhemo@hemofilia.com

**SRI LANKA** Hemophilia Association of Sri Lanka • lalla\_gun@yahoo.com

**SUDAN** Sudanese Hemophilia Care Association • osamaayoub@hotmail.com

**SWEDEN** Swedish Hemophilia Society • info@fbis.se

**SWITZERLAND** Schweiz. Hämophilie-Gesellschaft • administration@shg.ch

**THAILAND** Hemophilia Society of Thailand • rapis@mahidol.ac.th

**TRINIDAD AND TOBAGO** Society for Inherited & Severe Blood Disorders

**TUNISIA** Association Tunisienne des Hémophiles • ath.ass@voila.fr

**TURKEY** Hemophilia Society of Turkey • info@turkhemoder.org

**UKRAINE** Ukrainian Hemophilia Union • irina\_dzis@mail.ru

**UNITED KINGDOM** The Haemophilia Society • info@haemophilia.org.uk

**UNITED STATES** National Hemophilia Foundation • info@hemophilia.org

**URUGUAY** Asociación de Hemofílicos del Uruguay • hemofili@adinet.com.uy

**UZBEKISTAN** Tashkent Hemophilia Society • guzal@ars-inform.uz

**VENEZUELA** Asociación Venezolana para la Hemofilia • cgarrido@cantv.net

**VIETNAM** Vietnam National Hemophilia Society • trihnvn@yahoo.com

**WEST BANK AND GAZA** National Center for Blood Disease „Hippocrates“ • hippocratesn@hotmail.com

**ZIMBABWE** Zimbabwe Hemophilia Association • vpzha.byo@healthnet.zw

## Links zu Hämophilie

Hämophilieportal

Plattform zum Informationsaustausch zwischen Patienten, Ärzten und Pharmaindustrie  
[www.haemophilieportal.de](http://www.haemophilieportal.de)

Hämophilie Forum – The Hemophilia Forum

Kommunikations- und Informationsforum für Patienten und Ärzte, unterstützt durch  
NOVO NORDISK  
[www.novoseven.com](http://www.novoseven.com)

Leadership Institute for Global Hemophilia Training

37-39 West Main Street #8; Georgetown, MA 01833

Tel.: (001)/ 978-352-7657

Fax: (001)/ 978-352-6254

[www.kelleycom.com](http://www.kelleycom.com), E-Mail: [info@kelleycom.com](mailto:info@kelleycom.com)



The Coalition for Hemophilia B  
825 Third Avenue Suite 226; New York, NY 10022  
Tel.: (001)/ 212-520-8272  
[www.coalitionforhemophiliab.org](http://www.coalitionforhemophiliab.org)

Disability Rights Education and Defense Fund  
3075 Adeline Street, Suite 210, Berkeley, CA 94703  
Tel.: (001)/ 510-644-2555  
Fax: (001)/ 510-841-8645  
[www.dredf.org](http://www.dredf.org), E-Mail: [info@dredf.org](mailto:info@dredf.org)

The Committee of Ten Thousand  
John Rider  
11 N Pleasant Street, South Dartmouth, MA 02748  
Tel.: (001)/ 800-582-3808  
[www.cott1.org](http://www.cott1.org)

## Hepatitis

Hepatitis Hilfe Österreich • [www.gesundeleber.at](http://www.gesundeleber.at)

Medizinische Universität Wien, Institut für Virologie • [www.virologie.meduniwien.ac.at](http://www.virologie.meduniwien.ac.at)

Deutsche Leberhilfe e.V. (DLH) • [www.leberhilfe.org](http://www.leberhilfe.org)

Eurotransplant, Deutschland • [www.eurotransplant.org](http://www.eurotransplant.org)

Selbsthilfegruppen Hepatitis C • [www.hepatitis-c.at](http://www.hepatitis-c.at)

American Liver Foundation • [www.liverfoundation.org](http://www.liverfoundation.org)

British Liver Trust • [www.britishlivertrust.org.uk](http://www.britishlivertrust.org.uk)

Center of Disease Control Hepatitis C • [www.cdc.gov/hepatitis/HCV](http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV)

Focus on Hepatitis C • [www.hepcfocus.com](http://www.hepcfocus.com)

The Hepatitis Information Network • [www.hepnet.com](http://www.hepnet.com)

Tpi Transplant Information • [www.tpiweb.com](http://www.tpiweb.com)

## ÄMTER UND BEHÖRDEN

Arbeiterkammer Wien  
1040 Wien, Prinz-Eugen-Straße 20–22  
Tel.: +43 (0) 1/50 165 -0  
<http://wien.arbeiterkammer.at>

Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA)  
1200 Wien, Adalbert-Stifter-Straße 65  
Tel.: +43 (0) 1/33 111 -0  
[www.auva.or.at](http://www.auva.or.at)

Bundesministerium für Gesundheit und Frauen  
1030 Wien, Radetzkystraße 2  
Tel.: +43 (0) 1/71 100 -0  
[www.bmgf.gv.at](http://www.bmgf.gv.at)

Bundesministerium für soziale Sicherheit, Generationen und Konsumentenschutz  
Sozialtelefon und Bürgerservice  
1030 Wien, Radetzkystraße 2  
Tel.: 0800/20 16 11  
[www.bmask.gv.at](http://www.bmask.gv.at)

Bundeskanzleramt  
1010 Wien, Ballhausplatz 2  
Tel.: +43 (0) 1/53 115 -0  
[www.bka.gv.at](http://www.bka.gv.at)

Online-Rechtsinformationssystem (RIS)  
[www.ris.bka.gv.at](http://www.ris.bka.gv.at)  
Der Amtshelfer im Internet (Help)  
[www.help.gv.at](http://www.help.gv.at)

Bundessozialamt  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
www.bundessozialamt.gv.at

Bundessozialamt, Landesstelle Burgenland  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
7000 Eisenstadt, Neusiedler Straße 46  
Tel.: +43 (0) 2682/64 046

Mobiler Diagnostik- und Beratungsdienst Nord-Burgenland  
1010 Wien, Babenbergerstraße 5  
Tel.: +43 (0) 1/58 831 -174

Mobiler Diagnostik- und Beratungsdienst Süd-Burgenland  
7400 Oberwart, Röntgengasse 28/12  
Tel.: +43 (0) 3352/38 453

Bundessozialamt, Landesstelle für Kärnten  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
9020 Klagenfurt, Kumpfgasse 23-25  
Tel.: +43 (0) 463/58 64 -0

Bundessozialamt, Landesstelle Niederösterreich  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
3100 St.Pölten, Daniel-Gran-Straße 8/ 3. Stock  
Tel.: +43 (0) 2742/31 22 24

Landesstelle Niederösterreich für das östliche und südliche Niederösterreich  
1010 Wien, Babenbergerstraße 5  
Tel.: +43 (0) 1/58 831 -0

Bundessozialamt, Landesstelle Oberösterreich  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
4021 Linz, Gruberstraße 63  
Tel.: +43 (0) 732/76 04 -0

Bundessozialamt, Landesstelle Salzburg  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
5020 Salzburg, Auerspergstraße 67a  
Tel.: +43 (0) 662/88 983 -0

Mobiler Beratungsdienst Tamsweg  
5580 Tamsweg, Kuenburgstraße 634  
Tel.: +43 (0) 6474/21 64

Bundessozialamt, Landesstelle Steiermark  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
8021 Graz, Babenbergerstraße 35  
Tel.: +43 (0) 316/70 90 -0

Mobile Diagnostik und Beratung  
8020 Graz, Babenbergerstraße 35  
Tel.: +43 (0) 316/7090-6701

Bundessozialamt, Landesstelle Tirol  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
6020 Innsbruck, Herzog-Friedrich-Straße 3  
Tel.: +43 (0) 512/56 31 01

Außenstelle Landeck  
6500 Landeck, Urichstraße 35  
Tel.: +43 (0) 5442/68 420

Bundessozialamt, Landesstelle Vorarlberg  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
6900 Bregenz, Rheinstraße 32/3  
Tel.: +43 (0) 5574/68 38

Bundessozialamt, Landesstelle Wien  
Hilfe und Beratung für Menschen mit Behinderungen  
1010 Wien, Babenbergerstraße 5  
Tel.: +43 (0) 1/58 831 -0

Mobiler Beratungsdienst Simmering  
1110 Wien, Simmeringer Hauptstraße 100, Stiege C, 2. OG  
Tel.: +43 (0) 1/74 96 571

Österreichische Arbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (ÖAR)  
Dachorganisation der Behindertenverbände Österreichs  
1010 Wien, Stubenring 2/1/4  
Tel.: +43 (0) 1/51 31 533  
www.oeaar.or.at

Europäisches Behindertenforum (European Disability Forum)  
B-1000 Brussels, Belgium, Square de Meeus 35  
Tel.: +32 (0) 2282/46 00  
www.edf-feph.org

## Blutspendewesen/Medizin/Pharmazie

Österreichische Apothekerkammer  
1090 Wien, Spitalgasse 31  
Tel.: +43 (0) 1/40 414 -100  
www.apotheker.or.at

Österreichische Ärztekammer  
1010 Wien, Weihburggasse 10–12  
Tel.: +43 (0) 1/51 406 -0  
www.aerztekammer.at

Gesellschaft der Ärzte in Wien  
1090 Wien, Frankgasse 8  
Tel.: +43 (0) 1/40 54 777  
www.billrothhaus.at

Österreichische Aids Gesellschaft  
1080 Wien, Buchfeldgasse 4/14  
Tel.: +43 (0) 1/40 00 -76 798  
www.aidsgesellschaft.info

Österreichisches Rotes Kreuz  
1040 Wien, Wiedner Hauptstraße 32  
Tel.: +43 (0) 1/58 900 -0  
www.rotekreuz.at

Pharmig – Verband der pharmazeutischen Industrie  
1090 Wien, Garnisongasse 4/1/6  
Tel.: +43 (0) 1/40 60 2900  
www.pharmig.at

## Selbsthilfegruppen

Österreichische Hämophilie Gesellschaft (ÖHG)  
Selbsthilfezentrum  
SHZ im Aids Hilfe Haus  
1060 Wien, Mariahilfer Gürtel 4  
Tel.: +43 (0) 1/59 537 -33  
Fax: +43 (0) 1/59 537 -33 67  
E-Mail: office@bluter.at  
www.bluter.at

## Die AIDS-Hilfen im Internet:

Aids-Hilfen Österreichs  
[www.aidshilfen.at](http://www.aidshilfen.at)

Aids Hilfe Kärnten  
9020 Klagenfurt, Bahnhofstraße 22  
Tel.: +43 (0) 463/55 128  
E-Mail: [kaernten@hiv.at](mailto:kaernten@hiv.at)  
[www.hiv.at](http://www.hiv.at)

Aids Hilfe Oberösterreich  
4040 Linz, Blütenstraße 15  
Tel.: +43 (0) 732/21 70  
E-Mail: [office@aidshilfe-ooe.at](mailto:office@aidshilfe-ooe.at)  
[www.aidshilfe-ooe.at](http://www.aidshilfe-ooe.at)

Aids Hilfe Salzburg  
5020 Salzburg, Linzer Bundesstraße 10  
Tel.: +43 (0) 662/88 14 88  
E-Mail: [salzburg@aidshilfen.at](mailto:salzburg@aidshilfen.at)  
[www.aidshilfe-salzburg.at](http://www.aidshilfe-salzburg.at)

Redaktion Plus/Minus  
5020 Salzburg, Linzer Bundesstraße 10  
Tel.: +43 (0) 662/88 18 88  
Fax: +43 (0) 662/88 14 88 -3  
E-Mail: [plusminus@aidshilfen.at](mailto:plusminus@aidshilfen.at)

Aids Hilfe Steiermark  
8010 Graz, Schmiedgasse 38/1  
Tel.: +43 (0) 316/81 50 50  
E-Mail: [steirische@aids-hilfe.at](mailto:steirische@aids-hilfe.at)  
[www.aids-hilfe.at](http://www.aids-hilfe.at)

Aids Hilfe Tirol  
6020 Innsbruck, Kaiser-Josef-Straße 13  
Tel.: +43 (0) 512/56 36 21  
E-Mail: [tirol@aidshilfen.at](mailto:tirol@aidshilfen.at)  
[www.aidshilfe-tirol.at](http://www.aidshilfe-tirol.at)

Aids Hilfe Vorarlberg  
6900 Bregenz, Kaspar-Hagen-Straße 5  
Tel.: +43 (0) 5574/46 526  
E-Mail: [contact@aidshilfe-vorarlberg.at](mailto:contact@aidshilfe-vorarlberg.at)  
[www.aidshilfe-vorarlberg.at](http://www.aidshilfe-vorarlberg.at)

Aids Hilfe Wien  
AIDS Hilfe Haus, 1060 Wien, Mariahilfer Gürtel 4  
Tel.: +43 (0) 1/59 937  
E-Mail: [wien@aids.at](mailto:wien@aids.at)  
[www.aids.at](http://www.aids.at)

Aids Informationszentrale Österreich  
1090 Wien, Fechtergasse 19/20  
Tel.: +43 (0) 1/31 54 204  
E-Mail: [aidsinfo@aidshilfe.or.at](mailto:aidsinfo@aidshilfe.or.at)  
[www.aidshilfe.at](http://www.aidshilfe.at)

## Patientenanwaltschaften

BURGENLAND Dr. Josef Weiss  
7000 Eisenstadt, Europaplatz 1  
Tel.: +43 (0) 57/600 -21 53  
Fax: +43 (0) 57/600 -21 71  
Parteienverkehr nach tel.Vereinbarung  
E-Mail: [post.patientenanwalt@bgld.gv.at](mailto:post.patientenanwalt@bgld.gv.at)  
[www.bgld.gv.at](http://www.bgld.gv.at) (Bürgerservice)

KÄRNTEN Dr. med. Erwin Kalbhenn  
9020 Klagenfurt, St. Veiter Straße 47  
Tel.: +43 (0) 463/57 230  
Fax: +43 (0) 463/53 82 31 95  
E-Mail: [patientenanwalt@ktn.gv.at](mailto:patientenanwalt@ktn.gv.at)  
[www.patientenanwalt-kaernten.at](http://www.patientenanwalt-kaernten.at)

NIEDERÖSTERREICH Dr. iur. Gerald Bachinger  
3109 St. Pölten, Rennbahnstraße 29, Tor zum Landhaus  
Tel.: +43 (0) 2742/90 05 -15 575  
Fax: +43 (0) 2742/90 05 -15 660  
Parteienverkehr: nur nach tel. Vereinbarung  
E-Mail: [post.ppa@noel.gv.at](mailto:post.ppa@noel.gv.at)  
[www.patientenanwalt.com](http://www.patientenanwalt.com)

ÖBERÖSTERREICH Dr. Renate Hammer  
4010 Linz, Bahnhofplatz 1  
Tel.: +43 (0) 732/77 20 -14 215  
Fax: +43 (0) 732/77 20 -21 43 55  
Parteienverkehr: nur nach tel. Vereinbarung  
E-Mail: [ppv.post@ooe.gv.at](mailto:ppv.post@ooe.gv.at)  
[www.land-oberoesterreich.gv.at](http://www.land-oberoesterreich.gv.at)

SALZBURG Dr. Mercedes Zsifkovics und Mag. Thomas Russegger  
5020 Salzburg, Nonnbergstiege 2  
Tel.: +43 (0) 662/80 42 -2030  
Fax: +43 (0) 662/80 42 -3204  
Parteienverkehr; Do 16:00 bis 19:00 Uhr, Fr 10:00 bis 13:00 Uhr  
E-Mail: [patientenvertretung@salzburg.gv.at](mailto:patientenvertretung@salzburg.gv.at)  
[www.salzburg.gv.at/patientenvertretung](http://www.salzburg.gv.at/patientenvertretung)

STEIERMARK Mag. Renate Skledar  
8010 Graz, Haus der Gesundheit, Friedrichgasse 9  
Tel.: +43 (0) 316/877 -3350  
Fax: +43 (0) 316/877 -4823  
Parteienverkehr: Di 15:00 bis 17:00 Uhr, Mi 9:00 bis 12:00 Uhr  
E-Mail: [ppo@stmk.gv.at](mailto:ppo@stmk.gv.at)  
[www.patientenvertretung.steiermark.at](http://www.patientenvertretung.steiermark.at)

TIROL Mag. Birger Rudisch  
6020 Innsbruck, Meraner Straße 5, 1. Stock  
Tel.: +43 (0) 512/508 -7702  
Fax: +43 (0) 512/508 -7705  
Parteienverkehr: Mo 13:00 bis 17:00 Uhr, Do 9:00 bis 12:00 Uhr  
E-Mail: [patientenvertretung@tirol.gv.at](mailto:patientenvertretung@tirol.gv.at)  
[www.tirol.gv.at/patientenvertretung](http://www.tirol.gv.at/patientenvertretung)

VORARLBERG Mag. Alexander Wolf  
6800 Feldkirch, Marktplatz 8  
Tel.: +43 (0) 5522/81 553  
Fax: +43 (0) 5522/81 553 -15  
Parteienverkehr nach tel. Vereinbarung  
Mo–Fr 8:00 bis 12:00 Uhr und 13:00 bis 15:00 Uhr  
E-Mail: [anwalt@patientenanwalt-vbg.at](mailto:anwalt@patientenanwalt-vbg.at)  
[www.patientenanwalt-vbg.at](http://www.patientenanwalt-vbg.at)

WIEN Dr.<sup>in</sup> Sigrid Pilz  
1050 Wien, Schönbrunner Straße 108  
Tel.: +43 (0) 1/587 -1204  
Fax: +43 (0) 1/586 -3699  
E-Mail: [post@wpa.wien.gv.at](mailto:post@wpa.wien.gv.at)  
[www.patientenanwalt.wien.at](http://www.patientenanwalt.wien.at)

## HÄMOPHILIE-LITERATUR & VIDEOS, TREFFEN & KONFERENZEN

### Printmedien

Bücher, Broschüren, Monographien zur Hämophilie, die sich mit den Auswirkungen, dem Verlauf und der Therapie dieser Krankheit beschäftigen. Sie stellen eine Basisinformation zum Verständnis der Erkrankung und ihrer Folgen dar.

Brown, R.: *The Hemophilia Handbook*. Hemophilia of Georgia, 2. Auflage, Hemophilia of Georgia, Inc., 1992, [www.hog.org](http://www.hog.org)

Ein Buch zu den verschiedenen Aspekten der Hämophilie (Betreuung, Therapie, Komplikationen, ...) für Ärzte und Laien

Clement, P.: *Treatment of Hemophilia: Creutzfeld-Jakob Disease*. World Federation of Hemophilia, 1998, [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

Monographie aus der Serie „Hämophilie-Behandlung“ der WFH zur Creutzfeld-Jakob-Erkrankung unter besonderer Berücksichtigung der Virussicherheit von Blut und Blutprodukten.

Moynihan, K.; Cantini, M.: *Hepatitis C, Information for Hemophilia Patients*. Gulf State Hemophilia Center, The University of Texas Health Science Center, 1998.

Allgemeine Informationen zu Hepatitis C-Übertragung, -Symptomen und -Behandlung, [mcantini@pedl.med.uth.tmc.edu](mailto:mcantini@pedl.med.uth.tmc.edu)

Maling, B.: *Treatment of Hemophilia: Viral Hepatitis and Bleeding Disorders*. World Federation of Hemophilia, 1997, [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

Monographie zu den verschiedenen Hepatitiden, Impfungen bei Empfängern von Gerinnungsfaktorenkonzentraten, Interferon-Therapie

Seeff, L. B.; Johnson, M.: *Understanding Hepatitis*.

National Hemophilia Foundation, 1997, [www.hemophilia.org](http://www.hemophilia.org)

Buch zu Symptomen, Diagnose und Behandlung; aber auch zu sozialen Aspekten und dem Umgang mit der Erkrankung

Seeff, L. B.: *An Update on Viral Hepatitis*. Artikel in „HemAware“ (s. Periodika), National Hemophilia Foundation, Jänner 1997, [www.hemophilia.org](http://www.hemophilia.org)

Kurme A.; Klose, H. J.; Beer, H.-J. (Hrsg.): *Psychosoziale Aspekte bei Hämophilie und HIV*. Ausgewählte Beiträge der „Darmstädter Gespräche“, Seminare zu psychosozialen Problemen chronisch Kranker. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1994, 260 Seiten.

Kasper C. K.; Costa de Silva, M.: *Facts and Figures: Registry of Clotting Factor Concentrates*. World Federation of Hemophilia, January 2000, [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

Prepared for the Factor VIII and IX Subcommittee and Standardization Committee, International Society on Thrombosis and Hemostasis, 1997-8; October-December 1999.

Größte Übersicht zu weltweit zugelassenen Gerinnungsfaktorenkonzentraten.

World Federation of Hemophilia: *A Global Treatment Centre Directory: A Resource for Travellers with Hemophilia*. World Federation of Hemophilia, 2000, [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

Ein Atlas mit Verzeichnissen aller der WFH bekannten Hämophilie-Behandlungszentren, Notfalltelefonnummern und Namen der Ansprechpersonen, sowie Hinweisen und Daten zu nationalen Hämophilie Gesellschaften. Kann auch über das Internet eingesehen oder kopiert werden.

Mueller-Eckhardt, C. (Hrsg.): *Transfusionsmedizin*. 2. Auflage, Springer Verlag Berlin, Heidelberg New York, 1996, 650 Seiten

Lehrbuch, deckt alle Bereiche, Grundlagen, Therapie und Methodik der Transfusionsmedizin ab.

Schramm, W. (Hrsg.): *CHRONOLOGIE zu Hämophilie und Aids in den Hamburger Hämophilie-Symposien 1983–1993*. München, 1994, 898 Seiten.

Eine Sammlung von Vorträgen zu behandlungsbedingten Virusinfektionen und Todesursachen bei Hämophilen aus den Hamburger Hämophilie-Symposien.

Lusher, J. M.; Kessler, C.M. (Hrsg.): *Hemophilia and Von Willebrand's Disease in the 1990s*. Excerpta Medica, Amsterdam-New York-Oxford, 1991, 515 Seiten.

Beiträge zur Hämophilie, HIV, Hepatitis C (Non-A-Non-B) vom 19. Kongreß der World Federation of Hemophilia, 1990, Washington D.C., USA.

Beutler, E.; Lichtman, M. A.; Coller, B. S.; Kipps, T. J. (Hrsg.): *Williams HEMATOLOGY 5<sup>th</sup> Edition*. McGraw-Hill Inc., Health Professions Division, 1995, 1700 Seiten.

Hämatologisches Lehrbuch

Lee, C. A. (Hrsg.): Bailliere's CLINICAL HAEMATOLOGY International Practice and Research – HAEMOPHILIA. Bailliere Tindall, London Philadelphia Sydney, Tokyo, Toronto, W. B. Saunders Company, 1996, 400 Seiten.

Sehr übersichtliches Buch zur Hämophilie aus hämatologischer Sicht mit einem Kapitel zur Hepatitis C bei Hämophilen.

Kurme A.: ICH BIN DER MARTIN – eine Hämophilie Fibel für Kinder und Erwachsene. Umfassendes Buch zum klinischen und sozialen Bild der Hämophilie, zweigeteilt für Kinder und Erwachsene. Umfangreiche Informationen zu Urlaub, rechtlichen Aspekten, etc., 1995, 90 Seiten, [www.bluter.at](http://www.bluter.at)

Pfizer Corporation Austria G.m.b.H. (Hrsg.): ICH BIN NICHT KRANK, ICH BIN NUR VORSICHTIG! Silvia Eschig Verlag, [www.leben-mit-haemophilie.at](http://www.leben-mit-haemophilie.at)  
Aufklärungsbuch von Mitgliedern des Wissenschaftlichen Beirates der ÖHG für Kinder mit Hämophilie, besondere Bearbeitung der sportlichen Aktivitäten, Porth-a-Cath-System, Kindergarten und Schule, ÖHG-Sommerlager, 4. Oktober 2011

## Periodika

### Haemophilia

Offizielles Journal der World Federation of Hemophilia (WFH). Es finden sich reviewte wissenschaftliche Arbeiten zu Diagnostik, Therapie und Management von Erscheinungsbild und Komplikationen der Hämophilie. Erscheint in zweimonatigen Abständen.  
Herausgeber: Blackwell Science, [www.blackwell-science.com](http://www.blackwell-science.com)

### Belonging: Hemophilia

Beiträge über Hämophilie und andere Gerinnungsstörungen unter besonderer Berücksichtigung der Heimbehandlungsaspekte. Erscheint vierteljährlich. Herausgeber: Caremark Therapeutic Services, Inc.; [www.caremark.com](http://www.caremark.com)

### Hemalog

Veröffentlicht werden vor allem medizinische Neuigkeiten und Trends in der Hämophilie, aber auch „national events“ in den USA. Erscheint monatlich. Herausgeber: Hemoalog, finanziell unterstützt durch Centeon Pharma (heute: Aventis-Behring); [mmca@earthlink.net](mailto:mmca@earthlink.net)

### HemAware

Zielgruppe sind die Behandler, Übersichten zur aktuellen Literatur, neuen Produkten und Therapieformen, Veranstaltungen und Informationsquellen. Erscheint vierteljährlich.  
Herausgeber: National Hemophilia Foundation, [www.hemophilia.org](http://www.hemophilia.org)

### Hemophilia World

Newsletter mit Neuigkeiten von nationalen Hämophiliegesellschaften und andere spezifische Informationen, inklusive Übersichten zu neuer Literatur. Erscheint monatlich.  
Herausgeber: World Federation of Hemophilia, [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

### Hemophilia Reports

Kommentare und Zusammenfassungen zu aktuellen wissenschaftlichen Ergebnissen bei Gerinnungsstörungen. Kostenloses Angebot für Betroffene und Behandler. Erscheint vierzehntägig. Herausgeber: Multimedia Healthcare/Freedom LLC, unterstützt durch Bayer Pharmaceutical Division, [info@mmhc.com](mailto:info@mmhc.com)

### The International Monitor on Hemophilia

Ein review Journal mit der Zielgruppe Ärzte zu allen Hämophilie-spezifischen Publikationen.  
Herausgeber: Medicom Publishing, UK. E-Mail [Hemophilia.monitor@eu.pnu.com](mailto:Hemophilia.monitor@eu.pnu.com)

### EHC Newsletter

Information von und für die 36 Mitgliedsgesellschaften des European Haemophilia Consortium. Berichte über Tätigkeiten, Kongresse und Medizinisches. Erscheint vierteljährlich;  
Herausgeber: European Haemophilia Consortium, [ehc@haemophilia.org.uk](mailto:ehc@haemophilia.org.uk)

## Nationale Hämophilie Gesellschaften

Praktisch alle nationalen Hämophilie-Gesellschaften geben Mitgliederinformationsschriften, Magazine oder Newsletter, Rundbriefe etc. heraus (exemplarisch angeführt sind die deutschsprachigen Zeitschriften). Adressen der NMOs unter [www.wfh.org](http://www.wfh.org)

### Bulletin:

Informationsbulletin der Schweizerischen Hämophilie Gesellschaft: (deutsch/französisch), halbjährlich, [www.shg.ch](http://www.shg.ch)  
Faktor Magazin: Die Publikation der Österreichischen Hämophilie Gesellschaft; vierteljährlich; [www.bluter.at](http://www.bluter.at)

Hämophilie Blätter:

Mitteilungen der Deutschen Hämophilie Gesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V., vierteljährlich, [www.dhg.de](http://www.dhg.de)

IGH:

Interessensgemeinschaft Haemophiler e.V., vierteljährlich, [www.igh-bonn.de](http://www.igh-bonn.de)

## Videos, CDs und DVDs

Selbstinfusion und Heimtherapie:

Ein Lehrfilm über die Technik der Selbstinfusion zur Heimbehandlung der Hämophilie (adaptiert nach dem US-amerikanischen Original), mit freundlicher Unterstützung von Fr. Univ.-Prof. Dr. Ingrid Pabinger, Vorsitzende des Wissenschaftlichen Beirates der ÖHG, Centeon Pharma GmbH, 25 min., Österreich 1997, [www.centeon.at](http://www.centeon.at)

Restaktivität:

ein Film über den Alltag, Sport, Beziehungen und andere psychosoziale Aspekte der Hämophilie bei Jugendlichen, Biotest Pharma AG, Deutschland 1997, 30 min., [www.biotest.com](http://www.biotest.com)

Bewegungstraining für Hämophilie-Patienten:

Einführung zu allgemeinen Aspekten von Bewegung und Sport bei Hämophilen mit anschließendem 15-minütigem Trainingsprogramm. Octa Pharma und FERRING Arzneimittel, Deutschland, 20 min.

Hämophilie und Orthopädie:

ein interaktives Lehrbuch auf CD – anschaulich, verständlich, interaktiv; Basiswissen und Krankheitsbild; Leben mit Hämophilie; Diagnostik und Therapie; Überzeugende Didaktik

Hemophilia in Perspective:

Interviews mit Bluterkranken aller Altersstufen, Ärzten und medizinischem Personal zu allen relevanten Themen (Gerinnung, Blutungen, Fortschritte und Perspektiven); Canadian Hemophilia Society, [chs@odysee.net](mailto:chs@odysee.net)

Learning about Hemophilia:

Allgemeine Informationen zu Diagnose, Behandlung und Lebensqualitätsaspekten, unter besonderer Berücksichtigung von Heim-(Selbst-)behandlung. Caremark Therapeutic Services, Inc., [www.caremark.com](http://www.caremark.com)

30 Jahre Sommerlager:

Eine Dokumentation des weltweit einzigartigen 30 Jahre Rehabilitationssommerlagers der ÖHG; 40 min., Österreichische Hämophilie Gesellschaft 2001, [office@bluter.at](mailto:office@bluter.at)

## Treffen, Konferenzen

International:

- die Dachverbände, World Federation of Hemophilia (WFH), EAHAD in zweijährigen Intervallen und das European Haemophilia Consortium (EHC) jährlich. [www.wfh.org](http://www.wfh.org); [www.eahad.org](http://www.eahad.org); [www.ehc.eu](http://www.ehc.eu)
- Kongress der American Society of Hematology (ASH) [www.hematology.org](http://www.hematology.org)
- Kongress der International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) [www.isth.org](http://www.isth.org)
- Tagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) [www.gth-online.org](http://www.gth-online.org)

National:

- die Österreichische Hämophilie Gesellschaft (ÖHG) veranstaltet jährlich eine Generalversammlung (Mitgliederversammlung) und in zweijährigen Abständen ihren Bundeskongress (2009, 2011, 2013, ...). Darüber hinaus werden zu aktuellen Anlässen regionale oder zentrale Veranstaltungen organisiert.



## SEHR GEEHRTE DAMEN UND HERREN!

Mit diesem Informationsblatt wollen wir Ihnen ein besseres Verständnis für Kinder mit Hämophilie (Bluter) vermitteln. Es soll Ihnen diese Krankheit erklären und über richtiges Verhalten im Schulalltag informieren. Gerade für ein chronisch krankes Kind ist es sehr wichtig, schon frühzeitig mit gesunden Kindern in Kontakt zu kommen und rechtzeitig zu lernen, sich ohne Hilfe der schützenden Eltern durchzusetzen. Eine Isolierung würde schaden.

### 1. DAS KRANKHEITSBILD

Bei Hämophilen ist die Blutgerinnung gestört. Es ist ein bestimmter Faktor im Blut vermindert und dadurch verzögert sich die Blutgerinnung. Es handelt sich um eine Erbkrankheit (Hämophilie A, den Faktor VIII Mangel, und Hämophilie B, den Faktor IX Mangel). Bei schwerer Hämophilie können Blutungen ohne ersichtliche Ursachen auftreten. Blutungen in Gelenken und Muskulatur sind sehr schmerzhaft. Blutungen in innere Organe können lebensbedrohlich sein. Jede Blutung hat Folgen, z. B. Gelenkschränkungen und Muskelschädigungen.

### 2. VERHALTEN GEGENÜBER DER KRANKHEIT UND DEM HÄMOPHILEN

Hämophilie ist noch nicht heilbar. Blutungen werden durch Injizieren des fehlenden Faktors behandelt. Man kann durch Vorsichtsmaßnahmen und richtiges Verhalten der Umwelt die Blutungsgefahr herabsetzen. Dass Raufereien, Rempelen und „Haxelstellen“ sehr gefährlich werden können, sollten Bluter und Mitschüler wissen. Spontane (ohne Fremdeinwirkung auftretende) Blutungen sind allerdings nicht zu vermeiden. Ist eine Blutung aufgetreten, muss der hämophile Schüler unverzüglich einer Behandlung zugeführt werden. Folgeschäden am Patienten können durch rasche Hilfe vermieden werden. Das Fehlen im Unterricht wird dadurch verringert.

Der Turnunterricht wird von ärztlicher Seite prinzipiell befürwortet. Der jeweilige Umfang muss individuell mit den Eltern und/oder mit dem behandelnden Arzt abgesprochen werden. Das Kind sollte durch seine Blutgerinnungsstörung auf keinen Fall eine Sonderstellung einnehmen. Behandeln Sie es, wo immer es geht, wie jeden anderen Schüler.

Bei Auftreten einer Blutung, bei Gewalteinwirkungen auf den Kopf oder den Bauchbereich oder bei Veränderungen im Befinden des Kindes, die durch eine Blutung hervorgerufen sein können, müssen, auch im Verdachtfall (!), Eltern oder der behandelnde Arzt verständigt werden. Blutungen in diesen Körperteilen sind oft lebensbedrohend und müssen so schnell wie möglich behandelt werden. Sofortmaßnahmen sollten mit den Eltern abgesprochen werden.

Für jede weitere Information steht die Österreichische Hämophilie Gesellschaft gerne zur Verfügung.  
Tel.: +43 (0) 676/530 3000, +43 (0) 1/595 37 33 (Mo 10–12 Uhr), [www.bluter.at](http://www.bluter.at)

.....  
Vorname/Name

.....  
geboren am

.....  
leidet an

Das Kind hat einen Bluterausweis bei sich, im Notfall sind zu verständigen:

.....  
Eltern

.....  
Adresse

.....  
Telefonnummer

.....  
Telefon am Arbeitsplatz/ Mutter

.....  
Telefon am Arbeitsplatz /Vater

.....  
Handy-Nr. der Mutter

.....  
Handy-Nr. des Vaters

Hausarzt

Behandlungszentrum

Mit freundlicher Unterstützung durch



Impressum: 3. Auflage 2013

ISBN 978-3-200-03020-6

Layout: swot Werbeagentur GesmbH.,  
1040 Wien, Schaumburgergasse 11/4

Alle Rechte der Verbreitung durch Print, visuelle Medien, Tonträger jeder Art sowie auszugsweiser oder ganzer Nachdruck nur mit schriftlicher Genehmigung.

Copyright-Inhaber:  
Pfizer Corporation Austria G.m.b.H.  
Floridsdorfer Hauptstraße 1, 1210 Wien

Wir bedanken uns sehr herzlich bei den Verfassern des Vorwortes und den Autoren der jeweiligen Beiträge, sowie für die fachliche Bearbeitung einzelner Abschnitte.

Die Inhalte dieses Buches sind von den Autoren und Pfizer Corporation Austria G.m.b.H. sorgfältig erwogen und geprüft, dennoch kann eine Garantie nicht übernommen werden.

Eine Haftung der Autoren bzw. von Pfizer Corporation Austria G.m.b.H. und seiner Beauftragten für Personen-, Sach- und Vermögensschäden ist ausgeschlossen.