



Dr. med. Carmen Escuriola Ettingshausen · Dr. med. Silvia Horneff
Dr. med. Wolfhart Kreuz · Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Die Hemmkörper- Hämophilie im Griff

Ein Ratgeber für Eltern/Patienten



TRIAS

Escuriola Ettingshausen · Horneff ·
Kreuz · Oldenburg
**Die Hemmkörper-Hämophilie
im Griff**

Die Autoren

Dr. med. Carmen Escuriola Ettingshausen

leitet das Hämophiliezentrum Rhein Main (HZRM Mörfelden-Walldorf). Sie ist spezialisiert auf die Behandlung von Patienten mit Hämophilie.

Dr. med. Silvia Horneff ist Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie und arbeitet im Hämophiliezentrum der Universitätsklinik Bonn.

Priv.-Doz. Dr. med. Wolfhart Kreuz ist ebenfalls Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Hämostaseologie und verfügt über jahrelange Erfahrung in der Behandlung von Hemmkörpern.

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg ist Direktor des Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (IHT) am Universitätsklinikum Bonn. Auch er ist spezialisiert auf die Hämostaseologie und verfügt über jahrelange Berufspraxis in diesem Bereich.

Dr. med. Carmen Escuriola Ettingshausen
Dr. med. Silvia Horneff
Dr. med. Wolfhart Kreuz
Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Die Hemmkörper- Hämophilie im Griff

Ein Ratgeber für Eltern/Patienten





8 Was ist eine Hemmkörper-Hämophilie?

Viele Eltern fragen sich, wie es zu dieser Komplikation kommen konnte und was überhaupt im Körper ihres Kindes vorgeht.



18 Behandlung von akuten Blutungen

Blutungen sind kein Grund zur Panik – durch gezieltes und schnelles Eingreifen können Langzeitschäden vermieden werden.

6 Vorwort

9 Was ist eine Hemmkörper-Hämophilie?

- 10 Hemmkörper machen Gerinnungsfaktoren unwirksam
- 10 Was sind Hemmkörper?
- 11 Wann treten Hemmkörper auf?
- 12 Wie häufig kommen Hemmkörper vor?
- 12 Anzeichen für eine Hemmkörperbildung
- 14 Wann und wie misst man Hemmkörper?
- 16 Folgen der Hemmkörperbildung
- 17 Hemmkörper bei Hämophilie B und Anaphylaxie

19 Behandlung von Blutungen

- 20 Blutungsstillung so schnell wie möglich
- 20 Bei hohen Hemmkörpertitern ≥ 5 BE/ml: Gabe von Bypassing-Präparaten
- 21 Bei niedrigem Hemmkörpertiter < 5 BE wird »überspielt«
- 22 Blutungsvorbeugende Behandlung (Prophylaxe) bei Patienten mit Hemmkörpern
- 22 Weitere Behandlungsmöglichkeiten
- 23 Sind operative Eingriffe möglich?
- 23 Was tun bei Unfällen, Stürzen und Krankheit?



26

Hemmkörper dauerhaft eliminieren

Um Hemmkörper auf lange Sicht loszuwerden, stehen Ihnen und Ihrem Kind verschiedene Möglichkeiten offen.



42

Leben mit Inhibitortherapie

Mit gut eingespielter Routine ist es für Sie und Ihr Kind kein Problem, Ihren Alltag aktiv und unbeschwert zu gestalten.

- 27 **Hemmkörper dauerhaft eliminieren**
- 28 **Durch eine Immuntoleranzinduktion (ITI) wird der Faktor wieder akzeptiert**
- 28 Dauer und Verlauf einer ITI
- 28 Behandlungsschemata: von Bonn bis Malmö
- 30 Idealer Verlauf einer ITI
- 34 Wann kommt ein zentralvenöser Katheter (z.B. Port) infrage?
- 36 Komplikationen einer ITI
- 37 Wer ist Ansprechpartner, wenn Hemmkörper vorliegen?
- 38 Was tun, wenn eine ITI nicht erfolgreich ist?
- 40 Was beeinflusst den Therapieerfolg?
- 43 **Leben mit Inhibitortherapie**
- 44 **Inhibitortherapie im Alltag**
- 44 Zweimal täglich spritzen – wann, wo, wie?
- 45 Wie häufig ist ein Arztbesuch nötig?
- 45 Dokumentationspflicht
- 48 **Inhibitortherapie in verschiedenen Lebensphasen**
- 48 Ältere Säuglinge und Kleinkinder
- 52 Kindergarten- und jüngere Schulkinder
- 55 Ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene
- 56 Unterrichtsausfall
- 57 **Aktiv trotz Inhibitortherapie**
- 57 Sport
- 57 Reisen, Auslandsaufenthalte
- 58 Der Schwerbehindertenausweis
- 61 **Service**
- 62 **Register**



Liebe Eltern,

wenn das eigene Kind die Diagnose Hämophilie erhält, kann das für Sie als Eltern anfangs sehr verunsichernd sein. Besonders dann, wenn sich in den ersten Monaten der Behandlung eine Hemmkörper-Hämophilie entwickelt, stellen sich viele neue Fragen.

Ziel dieses Ratgebers ist es, Sie umfassend über die Hemmkörper-Hämophilie, die Therapiemöglichkeiten und den Behandlungsalltag zu informieren, Ihre Fragen zu beantworten und Ihre Sorgen aufzufangen:

Warum entwickelt mein Kind Hemmkörper gegen den verabreichten Faktor? Auf die Frage der Krankheitsentstehung finden Sie hier wichtige Antworten, die Ihnen helfen, die häufigste Komplikation bei der Hämophiliebehandlung zu verstehen.

Was muss ich bei Blutungen bei meinem Kind tun? Lesen Sie alles über die Erste-Hilfe- und Prophylaxe-Maßnahmen bei Hemmkörper-Hämophilie.

Wie muss mein Kind nun behandelt werden? Die Methode der Inhibitortherapie gehört zu den wichtigsten Behandlungsmethoden. Sie erhalten detaillierte Informationen über den Behandlungsablauf, nach deren Abschluss eine »normale« Hämophiliebehandlung wieder möglich sein kann. Die Heimselbstbehandlung ist hier ganz zentral und erfordert eine Umstellung Ihres Alltags, zu der Sie in diesem Ratgeber die wichtigsten Leitlinien und Tipps erhalten.

Was sollte ich sonst noch wissen? Lesen Sie, wie Sie Ihre Urlaubsplanung gestalten können und inwieweit Ihr Kind seine Behandlung eigenverantwortlich vornehmen kann, damit es sich Stück für Stück zu einem unabhängigen Erwachsenen entwickelt.

Hilfreiche Adressen und Internetseiten helfen Ihnen darüber hinaus, weitere Informationen und Unterstützung zu erhalten, damit Sie souveräner mit der Krankheit umgehen können.



Was ist eine Hemmkörper-Hämophilie?

In diesem Buchteil erfahren Sie, wann und warum sich Hemmkörper bilden können und welche Folgen sich für den Verlauf der Hämophilie und deren Behandlung ergeben.

Hemmkörper machen Gerinnungsfaktoren unwirksam

Die Hämophilie ist heute durch die Therapie mit Gerinnungsfaktoren (Substitutionstherapie) sehr gut zu behandeln. Manche Patienten reagieren auf den Gerinnungsfaktor jedoch mit der Bildung von körpereigenen Abwehrstoffen oder Antikörpern, sogenannten Hemmkörpern, die die Wirksamkeit des Gerinnungsfaktors beeinträchtigen oder zunichte machen.

Die Komplikation der Hemmkörperbildung tritt häufig in den ersten Tagen oder Wochen der Behandlung mit Gerinnungsfaktor im Rahmen einer Blutung, bei operativen Eingriffen oder einer Prophylaxe auf. Es sind daher meist kleine Kinder betroffen. Sie zeigt sich daran, dass die Wirksamkeit des verabreichten Faktors nachzulassen scheint und Blutungen nicht mehr so schnell zu stoppen sind. Bei Patienten, die eine Prophylaxe erhalten, kann es auch wieder häufiger zu Blutungen kommen.

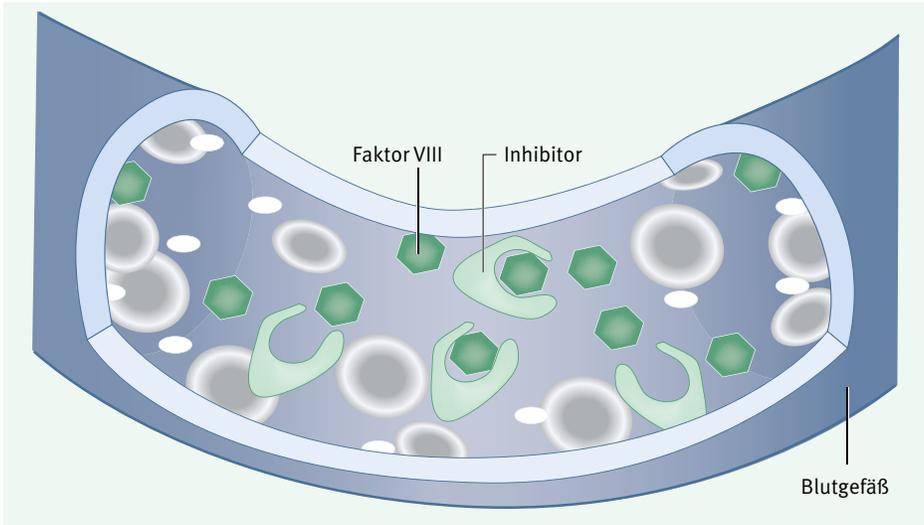
Die Hemmkörperbildung stellt gegenüber der schwerwiegendsten Komplikation

der Hämophiliebehandlung dar, weil sie vergleichsweise häufig auftritt und die Patienten wieder blutungsgefährdet sind. Die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern hat zwei Ziele: zum einen die Behandlung von Blutungen, zum anderen die möglichst dauerhafte Entfernung (Elimination) der Hemmkörper, damit eine »normale« Hämophiliebehandlung wieder möglich wird. Welche Behandlungsmöglichkeiten Ihnen zur Verfügung stehen, um beide Ziele zu erreichen, und was für Sie und Ihre Familie darüber hinaus wichtig und wissenswert für die Gestaltung Ihres alltäglichen Lebens ist, erfahren Sie in diesem Ratgeber.

Was sind Hemmkörper?

Hemmkörper, auch Inhibitoren oder Antikörper genannt, sind Eiweißstoffe im Blut des Hämophiliepatienten, die gegen die verabreichten Gerinnungsfaktoren VIII bzw. IX gerichtet sind (Antikörper) und diese teilweise oder komplett inaktivie-

ren. Normalerweise stehen Antikörper im Dienst des Immunsystems: Sie werden gegen körperfremde Stoffe (Antigene) gebildet, die sich beispielsweise an der Oberfläche von Bakterien befinden. Mithilfe von Antikörpern gelingt es dem Organis-



▲ Inhibitoren verhindern die Wirkung des Gerinnungsfaktors (Faktor VIII).

mus, Viren oder Keime zu erkennen und unschädlich zu machen. Bei der Hemmkörperbildung betrachtet das Immunsystem den gespritzten Gerinnungsfaktor als körperfremd, weil der Patient aufgrund

der Hämophilie keinen, nur einen Bruchteil oder aber einen veränderten Gerinnungsfaktor bildet (hierdurch sind übrigens die unterschiedlichen Schweregrade bedingt). Da diese Antikörper inhibitorisch (hemmend) auf die Gerinnungsfaktoraktivität wirken, nennt man sie auch »Inhibitoren«.

Wann treten Hemmkörper auf?

Eine Hemmkörperbildung tritt meist im Verlauf der ersten 50 Verabreichungen des Gerinnungsfaktors auf, wobei das größte Risiko bis zur 20. Faktorgabe gegeben ist. Nach 100 Tagen mit Faktorgabe (auch »Expositionstage« genannt) ist eine Hemmkörperbildung nur noch sehr selten. Ob man auf eine Hemmkörperbildung durch das Behandlungsschema Einfluss nehmen kann ist derzeit ein in der Wissenschaft

stark diskutiertes Thema, jedoch bisher nicht eindeutig geklärt. Vieles deutet darauf hin, dass eine intensive Behandlung, z.B. im Rahmen einer Blutung oder bei einem operativen Eingriff, zu frühem Zeitpunkt die Wahrscheinlichkeit einer Hemmkörperentwicklung etwas erhöht. Dies ist der Grund, weshalb man Operationen – sofern es möglich ist – bis nach dem 100. Behandlungstag aufschiebt.

Wann ist die Wahrscheinlichkeit, einen Hemmkörper zu entwickeln, erhöht?

Das ist der Fall bei

- Patienten mit schwerer Hämophilie A

- Patienten, deren hämophile Verwandte bereits einen Hemmkörper entwickelten
- Patienten mit genetischem Risiko

Wie häufig kommen Hemmkörper vor?

Am häufigsten treten Hemmkörper bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf. Hämophilie A und B sind Erbkrankheiten, denen ein Gendefekt (Mutation) zugrunde liegt.

Es wurden bereits viele verschiedene Mutationen (>1000) nachgewiesen, bei denen die Wahrscheinlichkeit, einen Hemmkörper zu entwickeln, unterschiedlich hoch ist. Wenn durch die Mutation z. B. gar kein Gerinnungsfaktor gebildet wird, erkennt der Körper den zugeführten Faktor eher als körperfremd; die Wahrscheinlichkeit, einen Hemmkörper zu entwickeln, ist entsprechend höher.

Etwa ein Drittel aller Patienten mit schwerer Hämophilie A entwickelt einen Hemmkörper.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und bei Patienten mit Hämophilie B kommt es deutlich seltener zur Hemmkörperbildung.

Neben den erwähnten genetischen Risikogruppen werden weitere behandlungsabhängige Ursachen einer Hemmkörperbildung diskutiert:

- Eine frühe, hochdosierte Faktorgabe, um z. B. chirurgische Eingriffe durchführen zu können oder schwerwiegende Blutungen zu behandeln.
- Entzündungssignale nach schweren Verletzungen oder bei Infektionen, die das Immunsystem stimulieren.
- Auswahl des Faktor-Konzentrates.

Anzeichen für eine Hemmkörperbildung

Der Verdacht auf eine Hemmkörperbildung liegt vor, wenn trotz prophylaktischer Gabe des Gerinnungsfaktors häufiger blaue Flecken und Blutungen auftreten, wenn Blutungen trotz Faktorgabe zunehmen oder gar nicht zu stoppen sind

und der Gerinnungsfaktor in üblicher Dosierung weniger wirksam zu sein scheint, als dies normalerweise der Fall ist.

Wie bei einer nicht behandelten Hämophilie kommt es zu Blutungen:

Anhaltende Blutungen im Mund (Gaumen, Zunge) Sie sind typische Anzeichen bei sehr kleinen Kindern, da sie viele Dinge in den Mund nehmen. Auch der Durchbruch der ersten Zähne oder Bissverletzungen der Wange oder Zunge können zu schwer stillbaren Blutungen führen.

Haut- und Weichteilblutungen Diese treten beispielsweise nach einem Stoß oder Sturz auf und sind häufiger bei Kindern, die bereits mobiler sind. Wenn sich diese Einblutungen (blaue Flecken) ausweiten, anschwellen und das Kind über Schmerzen klagt, kann das auf Inhibitorbildung hinweisen. Um zu beobachten, ob sich ein blauer Fleck ausweitet, können Sie mit einem abwaschbaren Stift einen Kreis um den Fleck ziehen, um dessen Größe zu kontrollieren.

Gelenkblutungen Sie sind die häufigste Form der Blutungen bei Hämophilie. Sie können spontan, d. h. ohne erkennbare Ursache, aber auch nach heftigen Bewegungen oder nach Überbeanspruchung auftreten. Sie verursachen meist eine Bewegungseinschränkung des betroffenen Gelenks. Weitere Hinweise sind die Erwärmung der Gelenkumgebung sowie Schmerzen bei Bewegungen, selbst wenn keine Schwellung sichtbar ist. Am häufigsten sind die großen Gelenke betroffen: Sprunggelenke (Knöchel), Knie sowie Ellbogen.

Muskelblutungen Sie können nach einem Schlag, Stoß oder nach Überlastung eines Muskels auftreten. Blutansammlungen im Muskel schränken die Beweglichkeit des

WISSEN

Bei Blutungen und blauen Flecken trotz Gabe von Gerinnungsfaktor schnell handeln!

Wenn Sie beobachten, dass trotz Gabe von Gerinnungsfaktor blaue Flecken oder andere Blutungen bei Ihrem Kind vorkommen oder größer werden, nehmen Sie bitte Kontakt mit Ihrem Hämophiliezentrum bzw. Ihrem behandelnden Arzt auf.

benachbarten Gelenks ein und führen zu Schmerzen. Hinweise auf Muskelblutungen sind Schwellungen, die bei Hemmkörperbildung trotz Faktorgabe sehr groß werden können. Verdacht auf eine Muskelblutung besteht auch, wenn die Schmerzen selbst im Ruhezustand noch zunehmen.

Häufiger auftretende Blutungen können auf eine zu niedrige Dosierung des Gerinnungsfaktors hinweisen, oder auch auf eine Hemmkörperbildung. Diese kann durch eine Blutuntersuchung mit Bestimmung folgender Werte erkannt werden:

Hemmkörpertiter Dieser Wert gibt an, wie viele Hemmkörper sich im Blut befinden, und sollte unter 0,6 BE/ml (Bethesda-Einheiten pro Milliliter) liegen. Höhere Werte weisen auf Hemmkörper hin. Es gibt einzelne Labore, in denen Hemmkörper schon ab einem Wert von 0,4 BE/ml als positiv gelten. Ein positiver Hemmkörpertest muss immer durch einen weiteren po-

sitiven Hemmkörpertest bestätigt werden. Bei grenzwertig positiven Hemmkörpertests sollten Recovery und Halbwertszeit darüber Aufschluss geben, ob ein Hemmkörper behandelt werden muss oder nicht.

Recovery (Wiederfindungsrate) Dieser Wert gibt das Ansteigen der Aktivität des Gerinnungsfaktors nach Gabe (innerhalb von 15–30 Minuten) an und sollte zwischen 66 und 80% der berechneten, erwarteten Aktivität liegen (1 Einheit Gerinnungsfaktor pro Kilogramm Körpergewicht steigert die Aktivität um 1–2%). Werden im Labor niedrigere Werte festgestellt, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen eines Hemmkörpers sein. Zur Ermittlung der Recovery wird dem Patienten Blut abgenommen, anschließend Faktor ge-

spritzt und dann erneut Blut abgenommen, um den Anstieg und Abfall des Faktors VIII bzw. des Faktors IX zu überprüfen. Gerade bei niedrig-titrigen Hemmkörpern sollte die Ermittlung der Recovery auch nach einer erfolgten ITI erfolgen.

Halbwertszeit Sie zeigt an, in welchem Zeitraum sich die Aktivität des Gerinnungsfaktors im Blut reduziert. Halbwertszeiten zwischen sieben und 22 Stunden sind normal, bei kleinen Kindern ist sie in der Regel eher kurz. Eine verkürzte Halbwertszeit bedeutet, dass der Gerinnungsfaktor schneller seine Wirkung verliert. Eine Bestimmung der Halbwertszeit sollte nach einer vollendeten ITI erfolgen (mehr erfahren sie hierzu im Buchteil »Hemmkörper dauerhaft eliminieren«, Seite 27).

Wann und wie misst man Hemmkörper?

Während der ersten Gerinnungsfaktorgaben wird das Blut Ihres Kindes regelmäßig auf eine Hemmkörperbildung untersucht. Nach den ersten 50 Behandlungen erfolgen die Tests seltener, später dann nur noch in viertel- bis halbjährigem Abstand im Rahmen der Kontrolluntersuchungen, jedoch jederzeit, wenn es Anzeichen für die Entwicklung eines Hemmkörpers gibt, d. h. ein Nichtansprechen auf Faktorgabe (mehr hierzu erfahren Sie im Kapitel »Anzeichen für eine Hemmkörperbildung«, Seite 12). Ein Hemmkörpertiter von 0,6–5 BE/ml gilt als niedrigtitrig, ein Titer über 5 BE/ml als hochtitrig. Je höher der Titer, umso mehr wird das Faktor-

konzentrat neutralisiert, also unwirksam. Erreicht ein Hemmkörperpatient einen Titer über 5 BE/ml, wird er als »High responder« (hochtitrige Hemmkörper) eingestuft. »Low responder« (niedrigtitrige Hemmkörper) bleiben auch bei wiederholter Faktorgabe mit den Hemmkörpertitern unter 5 BE/ml. Bei ihnen kann man im Blutungsfall die Wirkung des Hemmkörpers durch Erhöhung der Faktordosis »überspielen«. Sogenannte transiente Hemmkörper liegen vor, wenn die Hemmkörper ohne Therapie bzw. bei unveränderter Therapie (z. B. während einer regulären Prophylaxe) nach einer gewissen Zeit nicht mehr nachweisbar sind.

Hinweise auf lebensbedrohliche Blutungen

Gelegentlich können Blutungen bei Vorliegen von Hemmkörpern lebensbedrohlich werden, beispielsweise im Kopf-, Hals-, Brust- oder Bauchbereich. Obwohl sie selten auftreten, ist es wichtig, mögliche Anzeichen dafür zu kennen, damit Sie gegebenenfalls handeln können, es besteht jedoch kein Grund zur Übervorsichtigkeit oder gar Panik. Die Blutungen entwickeln sich nach Verletzungen oder Stürzen, können aber auch spontan auftreten, also ohne äußere Einwirkung. Dann ist eine sofortige Behandlung erforderlich.

Blutungen im Kopf- und Gehirnbereich sind besonders gefährlich, da hier alle lebenserhaltenden Körperfunktionen in Mitleidenschaft gezogen werden können. Treten folgende Anzeichen nach einem Stoß oder Sturz auf, müssen Sie sofort reagieren:

- anhaltende Kopfschmerzen,
- Verschwommen- oder Doppeltsehen,
- Übelkeit und Erbrechen, Sprachstörungen
- Gleichgewichtsstörungen,
- Störungen der Feinmotorik,
- psychische Veränderungen,
- Schläfrigkeit,
- Krampfanfälle, Lähmungserscheinungen
- Verlust des Bewusstseins

Blutungen im Halsbereich sind gefährlich, weil die Blutansammlungen im Gewebe zur Verengung oder zum Verschluss der Luftwege führen können. Darauf sollten Sie achten:

- Schmerzen oder Kloßgefühl im Hals oder in der Kehle
- Schwellungen
- Schwierigkeiten beim Schlucken und Atmen

Blutungen im Brustbereich, wo sich die Lunge, das Herz und die Hauptblutgefäße befinden, müssen unbedingt behandelt werden. Durch Blutansammlungen im Lungengewebe gelangt Blut in Bereiche, in denen sich normalerweise Luft befindet, was das Atmen erschwert. Hinweise geben:

- Brustschmerzen, Engegefühl

- Atemprobleme, Atemnot
- Abhusten von blutigem Schleim

Blutungen im Bauchbereich können alle dort befindlichen Organe (Magen, Leber, Milz, Darm, Niere, Harnwege, Blase) betreffen. Ernst zu nehmen sind folgende Symptome:

- Bauchschmerzen und Schmerzen im unteren Rücken
- Übelkeit und Erbrechen
- Blut im Urin
- Blut im Stuhl oder schwarzer Stuhl (Teerstuhl)

Weist ein Patient eines oder mehrere dieser Symptome auf, sollten Sie Kontakt mit dem Hämophiliezentrum aufnehmen und ggf. den Notarzt anrufen!

WISSEN

Low und High responder

Für die Einteilung in »High« oder »Low« responder ist nicht der aktuell gemessene, sondern der höchste Wert maßgebend, den ein Hemmkörperpatient jemals erreicht hat (»historischer« Hemmkörper-Peak). Im Extremfall können »High responder« auch Werte weit über 1000 BE/ml erreichen. Die Einteilung in niedrig- und hochtitrige Hemmkörper gibt also Auskunft, ob der Faktor VIII bzw. der Faktor XI noch eine

begrenzte Wirksamkeit hat, entscheidet aber auch über das zu verwendende Immuntoleranztherapieschema, mit dessen Hilfe der Hemmkörper beseitigt werden soll. Wird die Gerinnungsfaktorgabe beendet, fällt der Hemmkörpertiter in der Regel wieder kontinuierlich ab. Dieser Prozess kann mitunter Wochen bis Monate dauern. Eine erneute Gerinnungsfaktorgabe lässt den Hemmkörpertiter im Normalfall wieder ansteigen.

Folgen der Hemmkörperbildung

Hemmkörper fangen die verabreichten Gerinnungsfaktoren ab und machen sie unwirksam. Trotz Gerinnungsfaktorgabe kommt es immer wieder zu Blutungen, die unbehandelt Folgeschäden verursachen können.

Dies bedeutet, dass die Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Konzentrat zur Vermeidung von Blutungen nicht mehr wirksam ist. Durch häufige Blutungen in ein Gelenk kann sich bereits im Kindesalter eine Gelenkschädigung (Arthropathie) entwickeln. Das betroffene Gelenk

▼ **Physiotherapie kann das Risiko von Folgeschäden mindern.**



WISSEN

Gelenk- und Muskelblutungen

Bei Gelenk- und Muskelblutungen sollte neben der Behandlung mit speziellen Gerinnungsfaktoren und der Beachtung der PECH-Regel (Pause, Eis, Compression, Hochlagern) die Gelenk- und Muskelfunktion durch eine prompte und

konsequente krankengymnastische Behandlung verbessert werden. So können bleibende funktionelle Einschränkungen des Bewegungsapparates weitgehend verhindert bzw. in ihren Auswirkungen abgemildert werden.

(insbesondere der Gelenkknorpel) wird langsam zerstört und die Muskulatur bildet sich zurück. Es können eine erhebliche Einschränkung der Beweglichkeit und Schmerzen bestehen. Dies führt zu einer Verminderung der Lebensqualität. Studien haben gezeigt, dass sich bei Patienten,

die langfristig einen Hemmkörper aufweisen, Gelenkschäden früher und schneller entwickeln. Daher ist eine früh einsetzende ITI sinnvoll, um Blutungen und die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie zu verhindern.

Hemmkörper bei Hämophilie B und Anaphylaxie

Hämophilie B (angeborener Faktor-IX-Mangel) ist etwa fünfmal seltener als Hämophilie A. Die Symptome der Krankheit sind beinahe dieselben wie die bei Hämophilie A, es fehlt jedoch der Blutgerinnungsfaktor IX. Bei der Hämophilie B kommt es seltener zu einer Hemmkörperbildung (< 5%). Der Hauptgrund hierfür ist, dass bei einer schweren Verlaufsform der Hämophilie B schwerwiegende Genmutationen weniger häufig als bei Hämophilie A vorkommen.

Anders als bei der Behandlung von Hämophilie A können bei der Gerinnungsfaktorgabe anaphylaktische Reaktionen

wie Juckreiz, Schwellungen, Hautausschlag oder Atemnot auftreten und einen Hinweis auf die Entwicklung von Hemmkörpern geben. Bei Hämophilie B sollten daher die ersten 20 Behandlungen unbedingt unter ärztlicher Beobachtung erfolgen, da, wenn auch nur in seltenen Fällen, die anaphylaktischen Reaktionen sehr heftig bis hin zum Kreislaufversagen (anaphylaktischen Schock) verlaufen können. Diese Komplikation kann bereits im Rahmen einer geringen Hemmkörperbildung (niedrige Titer) ausgelöst werden. Die Ursache hierfür ist noch nicht eindeutig geklärt.



Behandlung von Blutungen

Bei Hemmkörperpatienten ist die Blutstillung schwieriger als bei Patienten ohne Hemmkörper. Für die Blutungsbehandlung gibt es besondere Gerinnungsfaktorkonzentrate, sogenannte Bypassing-Präparate.

Blutungsstillung so schnell wie möglich

Hemmkörper verringern die Wirksamkeit der bisher verwendeten Faktor-konzentrate oder heben sie ganz auf. Je nach Höhe des Hemmkörpertiters werden verschiedene Behandlungsstrategien eingesetzt, um Blutungen zu kontrollieren.

Gerade bei kleinen Kindern, die beginnen, die Welt zu erobern, sind kleinere Unfälle mit Beulen, blauen Flecken oder Kratzern nicht zu vermeiden. Bei »normaler« Hämophilie ohne Hemmkörper können solche kleinen Zwischenfälle durch Kühlen, einen Druckverband oder Faktor

VIII- oder IX-Gabe gut behandelt werden. Bei Patienten mit Hemmkörpern kann es vorkommen, dass auch kleinere Blutungen nicht zum Stillstand kommen. Dann ist es wichtig, mit dem behandelnden Arzt im Hämophiliezentrum Kontakt aufzunehmen, um die Behandlung abzusprechen.

Bei hohen Hemmkörpertitern ≥ 5 BE/ml: Gabe von Bypassing-Präparaten

Das englische Wort »bypass« bedeutet »umgehen«. Bypassing-Präparate umgehen im Gerinnungssystem die Schritte der Gerinnselbildung, für die Faktor VIII (bzw.

Faktor IX) benötigt wird. Sie führen nicht zu einer Normalisierung der Gerinnung wie bei der Anwendung von Faktor VIII-/IX-Konzentrate, sondern unterstützen

WISSEN

Bei Blutungen Hämophiliezentrum

Wenn bei Ihrem Kind Hemmkörper festgestellt wurden, sollten Sie bei jeder Blutung Ihr Hämophiliezentrum/ den behandelnden Arzt kontaktieren, auch wenn Sie gewohnt sind, eine Heimselbstbehandlung durchzuführen.

So tragen Sie dazu bei, Spätschäden zu vermeiden und Blutungen besser unter Kontrolle zu bekommen. Sprechen Sie auch schon im Voraus mit Ihrem Hämophiliezentrum über das Vorgehen im Blutungsfall.

die Gerinnung lediglich. Dies reicht in der Regel aber aus, um Blutungen zu behandeln und notwendige Operationen durchzuführen. In Deutschland stehen zwei Bypassing-Präparate zur Verfügung:

- Aktiviertes Prothrombinkonzentrat (aPCC) oder
- Rekombinanter Faktor VIIa.

Bypassing-Präparate werden bei akuten Blutungen oder bei operativen/invasiven Eingriffen verabreicht. Ein größerer Ausmaß der Blutung kann wiederholte Gaben erfordern. Die Behandlung sollte so lange durchgeführt werden, bis eine Rückbildung der Blutung bzw. eine Wundheilung erreicht ist. Bypassing-Präparate können auch zur Prophylaxe, d. h. Blutungsvermeidung, eingesetzt werden (s. u.).

Aktiviertes Prothrombinkonzentrat (aPCC) wird aus dem Plasma von Spendern gewonnen und enthält mehrere bereits aktivierte Gerinnungsfaktoren wie Faktor IIa, Faktor VIIa, Faktor IXa und Faktor Xa. Diese können auch ohne Faktor VIII oder IX die Gerinnung aktivieren. Bei Blutungen wird das Konzentrat mindestens zweimal täglich intravenös verabreicht. Da aPCC

auch geringe Mengen von Faktor VIII sowie hohe Mengen von FIX enthält, kann es zu einem Anstieg (Boosterung) des Hemmkörpertiters kommen. Dies ist jedoch erfahrungsgemäß mit keiner verminderten Wirkung des Präparates verbunden.

Rekombinanter Faktor VIIa ist ein gentechnisch hergestelltes (rekombinantes) Produkt und enthält daher keine Anteile aus menschlichem Blut. Es handelt sich um aktivierten Faktor VII (FVIIa). Seine Wirkung hält kürzer an als die von aPCC. Es wird in zwei Dosierungen angewendet.

In der Dosierung 90-120 µg/kg KG wird es bei größeren Blutungen alle 2–4 Stunden verabreicht. In der hohen Dosierung von 270 µg/kg KG kann eine einzige rFVIIa-Gabe (»single shot«) ausreichen, um eine Blutung zu stoppen, insbesondere, wenn die Gabe innerhalb kurzer Zeit nach Auftreten der Blutung erfolgt. Ein Vorteil von rFVIIa-Konzentrat ist, dass es keinen Faktor VIII oder Faktor IX enthält und damit die Gefahr einer Boosterung, d. h. Erhöhung des Hemmkörpertiters, entfällt.

Bei niedrigem Hemmkörpertiter < 5 BE wird »überspielt«

Bei »Low respondern« hat man bei der Behandlung von akuten Blutungen mehr Möglichkeiten als bei »High respondern«, da bei ihnen die Menge an Hemmkörpern geringer ist. Mit höheren Dosen und

häufiger aufeinanderfolgenden Gaben des üblichen Faktorkonzentrats kann eine Blutstillung erreicht werden. Dabei wird zwar ein Teil des zugeführten Faktors von den Hemmkörpern inaktiviert, aber es

verbleibt ein Teil, der die Blutgerinnung in Gang setzt. Wenn jedoch durch eine höhere Dosierung des FVIII- bzw. FIX-Konzentrats keine ausreichende Blutge-

rinnung erreicht wird, kommen auch bei Patienten mit niedrigtitrigen Hemmkörpern aPCC und rFVIIa zum Einsatz.

Blutungsvorbeugende Behandlung (Prophylaxe) bei Patienten mit Hemmkörpern

Bypassing-Präparate können auch zur Prophylaxe während der Immuntoleranzinduktion (ITI) und nach erfolgloser ITI eingesetzt werden, um Blutungen vorzubeugen. Ziel ist, insbesondere Gelenk-

blutungen zu verhindern, die zur Gelenkschädigung führen. Aufgrund der kurzen Wirkdauer sind für eine wirksame Prophylaxe allerdings meist tägliche, teilweise auch zweimal tägliche Gaben erforderlich.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten

Sollte es unter der Gabe eines Bypassing-Präparates nicht zu einer zufriedenstellenden Wirkung kommen, kann auf das jeweils andere Präparat (aPCC oder rFVIIa) gewechselt oder in seltenen Fällen beide Präparate im Wechsel oder in Kombination verabreicht werden. Bei fehlender Wirkung der Bypassing-Präparate oder in Einzelfällen auch bei Unfällen/Operationen kann es notwendig werden, den Hemmkörpertiter sehr schnell zu senken, um eine Blutung zum Stillstand zu bringen. Hier kommen Behandlungsmethoden wie Plasmapherese und Immunadsorption zum Einsatz. Beide Verfahren können nur im Krankenhaus durchgeführt werden, da sie besondere Geräte erfordern. Diese Prozeduren sind allerdings nur in sehr seltenen Fällen notwendig.

Bei der Plasmapherese wird das Blutplasma des Patienten mithilfe eines speziellen Gerätes von den Blutzellen getrennt. Aus dem Plasma des Patienten wird durch ein spezielles Verfahren (Immunadsorption) der Hemmkörper entfernt. Das hemmkörperfreie Plasma wird dem Patienten dann wieder zugeführt. Dieses Verfahren wird beispielsweise vor Notfalloperationen durchgeführt, kann aber auch Teil einer Immuntoleranztherapie sein. Durch all diese Alternativverfahren wird der Hemmkörper allerdings meist nicht dauerhaft eliminiert. Für eine kurze Zeit kann Gerinnungsfaktor jedoch wieder wirksam verabreicht werden.

Sind operative Eingriffe möglich?

Auch bei Patienten mit Hemmkörpern sind Operationen möglich. Diese sollten nicht ambulant, sondern unter stationärer Aufnahme im Krankenhaus durchgeführt werden. Es empfiehlt sich, planbare Operationen, die nicht unmittelbar notwendig sind, zu verschieben, bis die Hemmkörper eliminiert sind. Die Durchführung von

Operationen bei Patienten mit Hemmkörpern setzt Erfahrung und die Möglichkeit engmaschiger Gerinnungskontrollen voraus. Eine Zusammenarbeit von Operateur, Hämostaseologe, Hämophiliezentrum und Patient ist hier besonders wichtig.

Was tun bei Unfällen, Stürzen und Krankheit?

Wenn bei Ihrem Kind Hemmkörper festgestellt wurden, sind Blutungen nicht unbedingt häufiger als bei Hämophilie ohne Hemmkörper. Allerdings können im Falle einer Blutung für die Behandlung von Blutungen höhere Dosierungen oder häufigere Gaben von Gerinnungsfaktor/Bypassing-Präparaten erforderlich sein, auch die Behandlungsdauer kann verlängert sein. Es besteht kein Grund zur Panik, nach dem Auftreten einer Blutung bleibt genügend Zeit für überlegtes Handeln. Schwere Notfälle, die eine unmittelbare Behandlung erfordern, sind auch bei Patienten mit Hemmkörpern kaum häufiger als bei anderen Personen.

- Bei anhaltenden Blutungen und größeren Verletzungen, sowie nach einem schweren Sturz oder sonstigen Unfall sollte zeitnah Gerinnungskonzentrat verabreicht werden. Ebenso bei unklaren Krankheitsbildern, z.B. Kopf- oder Bauchschmerzen. Diese können ebenfalls blutungsbedingt sein.

- Die erste Injektion sollte bereits zuhause oder am Unfallort erfolgen, also noch vor dem Transport oder der Diagnosestellung. Rufen Sie das Hämophiliezentrum, den behandelnden Arzt oder einen Notarzt an.
- Tragen Sie die Telefon- und Handynummern bei sich, ebenso wie den Hämophilie-/Notfallausweis Ihres Kindes sowie Gerinnungsfaktorkonzentrat.
- Bei Babys ist es sinnvoll, Diagnose und Notfallkontakte am Tragesitz (Baby-schale) bzw. bei Kleinkindern am Kindersitz zu befestigen. So wissen Notärzte bei einem Unfall sofort Bescheid und können richtig reagieren.
- Für den Notfall sollte Gerinnungsfaktorkonzentrat im Kindergarten und in der Schule sowie an allen Orten, an denen das Kind betreut wird, hinterlegt sein, ebenso die Handynummern der Eltern, die Notrufnummern des Hämophiliezentrums und des Notarztes.

- Blutungen können Schmerzen verursachen. Aspirin darf bei Hämophiliepatienten jedoch auf keinen Fall eingesetzt werden. Dies trifft bedingt auch auf Ibuprofen, Diclofenac und weitere schmerz- und entzündungshemmende Mittel zu. Bei leichten Schmerzen ist Paracetamol, bei stärkeren Schmerzen Metamizol erlaubt. Bei stärkeren oder andauernden Schmerzen sollten Sie die Behandlung mit dem Arzt absprechen.
- Hämophile, insbesondere Patienten mit Hemmkörpern, sind auch bei allen Krankheiten, die mit Entzündungszeichen und Fieber einhergehen, eher blutungsgefährdet. So können beispielsweise heftiger Husten oder Halsentzündungen (Angina) Blutungen im Rachenbereich verursachen. Deshalb sollte neben der normalen Behandlung solcher Erkrankungen nach Rücksprache auch eine Behandlung mit Gerinnungsfaktor erfolgen.

WISSEN

Nehmen Sie die Signale ernst!

Bei Blutern gilt generell: Blutungen früh erkennen und frühzeitig behandeln! Schmerzen, Schwellungen und unklare Symptome sind bis zum Nachweis des Gegenteils als Blutung zu behandeln.

- Ältere Kinder spüren häufig die Zeichen für eine Gelenk- oder Muskelblutung und können dies auch benennen. Typisch sind ein »komisches Druckgefühl« und Schmerzen bei Bewegung des betroffenen Muskels oder Gelenks. Bei kleineren Kindern fallen diese oft erst durch eine Schonhaltung des betroffenen Armes oder Beines auf.



Hemmkörper dauerhaft eliminieren

Patienten mit Hemmkörpern haben ein hohes Blutungsrisiko, da die Hemmkörper, insbesondere sogenannte hochtitrige Hemmkörper, eine »normale« Hämophiliebehandlung praktisch unwirksam machen. Mithilfe einer Immuntoleranztherapie, auch Immuntoleranzinduktion (ITI) genannt, gelingt es jedoch meist, die Hemmkörperproduktion dauerhaft zu stoppen und das Immunsystem wieder an die Faktoren zu gewöhnen.

Durch eine Immuntoleranzinduktion (ITI) wird der Faktor wieder wirksam

Um die Hemmkörper dauerhaft zu eliminieren, hat sich die Immuntoleranzinduktion (ITI) bewährt. Diese Therapie hat eine sehr hohe Erfolgsrate von 60–90% bei Hämophilie A, aber nur 25% bei Hämophilie B. Sie wird in der Regel durch ein Team mit Behandlungserfahrung durchgeführt.

Ziel der Therapie ist es, die Produktion der Hemmkörper durch über einen längeren Zeitraum erfolgende höhere Faktorgaben vollständig zu beseitigen. Das Immunsystem soll wieder »tolerant« gegenüber Faktor VIII bzw. IX werden, ohne weitere Hemmkörper zu bilden. Ziel der

Therapie ist es, dass wieder eine reguläre Therapie mit Faktor VIII- bzw. IX-Konzentrat im Blutungsfall, bei operativen Eingriffen und auch zur Prophylaxe verabreicht werden kann. Um zu sehen, ob die Therapie anschlägt, erfolgen die Gerinnungskontrollen anfangs engmaschig.

Dauer und Verlauf einer ITI

Die Durchführung einer Immuntoleranzinduktion erfolgt nach bestimmten Behandlungsschemata (Protokollen). Je nach Höhe des Hemmkörpertiters kommen unterschiedliche Protokolle zum Einsatz. Alle Protokolle sind empirisch, d.h. durch Beobachtung und Versuch, entwickelt worden. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig verstanden. Die hohe Erfolgsrate hat aber zu einer weltweiten

Anwendung dieser Protokolle geführt. Bei Patienten mit einem sehr niedrigen Hemmkörpertiter und fehlenden Blutungssymptomen kann zunächst eine abwartende Haltung eingenommen werden, da bei einigen Patienten auch ohne eine spezielle Therapie unter regulärer Faktorgabe im Blutungsfall oder als Prophylaxe die Hemmkörper wieder verschwinden (sog. »transiente Hemmkörper«).

Behandlungsschemata: von Bonn bis Malmö

Low responder Bei einem niedrigtitrigen Hemmkörpertiter unter 5 BE/ml kann zunächst ein Niedrigdosischema

angewendet werden. Bei diesem Behandlungsschema wird der Gerinnungsfaktor üblicherweise mindestens dreimal

pro Woche in einer Dosis von 25-50 IE/kg Körpergewicht gespritzt, bis wieder eine normale Aktivität des Gerinnungsfaktors nach der Gabe messbar ist. War die Therapie erfolgreich, wird wieder eine reguläre Prophylaxe durchgeführt. Zeigt sich mit dem Niedrigdosisschema kein Erfolg bzw. steigt der Hemmkörpertiter sogar an, wird in der Regel auf das Bonn-Protokoll mit höherer Dosierung des Faktorenkonzentrats gewechselt.

High responder In Deutschland wird bei hochtitrigen Hemmkörpern über 5 BE/ml überwiegend das sogenannte Bonn-Protokoll angewendet, da es sehr gute Erfolgsaussichten hat (bis zu 90%) und schneller zum Erfolg führt. Bei diesem Behandlungsschema bekommen Kinder und Erwachsene zweimal am Tag, möglichst im Abstand von zwölf Stunden, eine große Menge an Gerinnungsfaktor VIII in die Vene injiziert (100–150 IE/kg KG). Dies wird so lange fortgesetzt, bis die Aktivität des Gerinnungsfaktors VIII wieder messbar ist und der Hemmkörpertiter auf <0,6 BE/ml abgefallen ist. Die Behandlung dauert im Mittel 15 Monate. Nach einer erfolgreichen ITI kann langsam wieder auf eine Dauerprophylaxe mit Faktor VIII übergegangen werden. Das Dosierungsschema der Prophylaxe wird individuell festgelegt.

Ist diese Behandlung nicht erfolgreich, können bei älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen weitere Behandlungsschemata versucht werden wie z. B. das *modifizierte Bonn-Malmö-Protokoll* (MBMP). Hierbei wird die Hochdosisthe-

WISSEN

Passgenaue Therapie

Die Therapie der Hemmkörper-Hämophilie wird individualisiert durchgeführt, d.h., sie ist auf den jeweiligen Patienten »zugeschnitten«. Ergeben sich Veränderungen im Krankheitsverlauf, bei den Laborwerten oder der Lebenssituation, wird die Therapie entsprechend angepasst, um immer die bestmögliche Behandlung zu gewährleisten.

rapie nach dem Bonn-Protokoll noch mit zusätzlichen Verfahren kombiniert. Dabei werden auch Immunsuppressiva eingesetzt. Eine weitere Option ist ein Protokoll, das die Gabe von Immunsuppressiva und Faktor VIII vorsieht. Dieses Protokoll, das erst in den vergangenen Jahren entwickelt wurde, konnte bei therapieresistenten Patienten zur kompletten Hemmkörperbeseitigung führen. Aufgrund möglicher Nebenwirkungen ist es jedoch nur in speziellen Fällen indiziert.

Bei *Hämophilie B* mit Hemmkörpern besteht die Gefahr einer Anaphylaxie (starken allergischen Reaktion), außerdem sind die Erfolgsaussichten einer ITI viel geringer als bei Hämophilie A. Deshalb wird die ITI nach dem Bonn-Protokoll mit hohen Faktordosierungen durchgeführt und zusätzlich mit einer Immunsuppression und Immunglobulingabe kombiniert, um die Hemmkörperbildung durch das Immunsystem zu unterdrücken.

Idealer Verlauf einer ITI

Ziel einer erfolgreichen Immuntoleranztherapie ist die komplette Beseitigung des Hemmkörpers. Das ist dann erreicht, wenn der Hemmkörper wiederholt negativ gemessen wird und der zugeführte Faktor VIII nach dem Spritzen normal anflutet (Recovery/Wiederfindung) und lange genug im Körper verweilt (Halbwertszeit). Unter diesen Voraussetzungen ist eine reguläre Verabreichung von Faktor VIII möglich. Eine Immuntoleranzinduktion bei einem Patienten mit hochtitrigen Antikörpern bei Hämophilie A verläuft idealerweise so, wie auf der Abbildung rechts dargestellt.

- Die erste Zeitspanne t_1 ist die Zeit zwischen dem Auftreten des Hemmkörpers und dem Beginn der Immuntoleranzinduktion.
- Die zweite Zeitspanne t_2 beschreibt die Therapiephase, in der zweimal täglich hohe Dosen an Faktor VIII verabreicht werden, also die Zeit zwischen dem Beginn der Immuntoleranzinduktion bis zur ersten Dosisverminderung. Zu Beginn der Therapie kann der Hemmkörpertiter ansteigen, was als »Boosterung« bezeichnet wird. Im weiteren Verlauf sinkt der Hemmkörpertiter idealerweise wieder kontinuierlich unter 0,6 BE/ml ab. Er wird also wieder negativ. Diese Phase kann je nach Patient unterschiedlich verlaufen. Manchmal kann es auch wieder zu einem kurzfristigen Anstieg des Hemmkörpers z.B. nach dem Auftreten von Blutungsereignissen oder Infektionen kommen. Wichtig ist

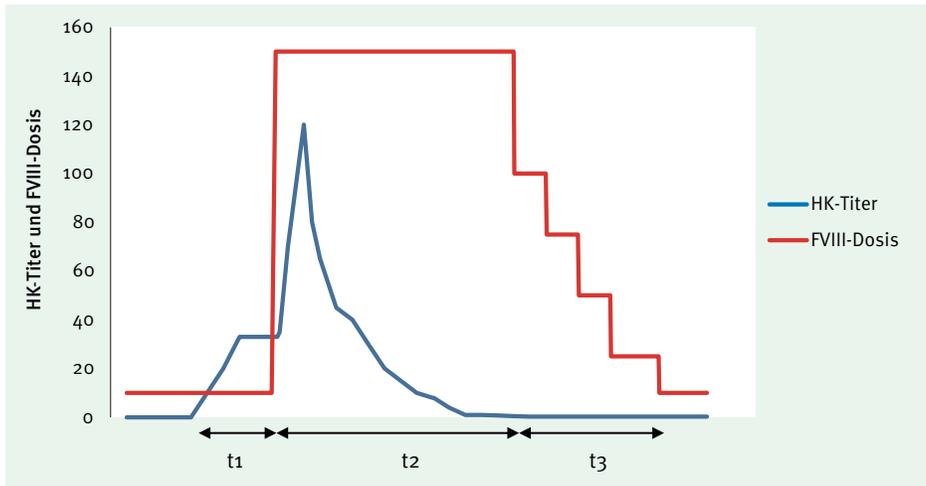
hier, in Absprache mit dem Behandler die Therapie konsequent weiterzuführen. Wenn dann ein negativer Hemmkörper erreicht ist, sind Recovery und Halbwertszeit üblicherweise noch nicht normal. Die Therapie sollte so lange zweimal täglich weitergeführt werden, bis ausreichend hohe Talspiegel (12 Stunden nach letzter Faktor VIII-Gabe) erreicht werden.

- Die dritte Zeitspanne t_3 , nämlich ab der ersten Dosisverminderung, reicht bis zum Ende der Immuntoleranzinduktion. In dieser »Ausschleichphase« wird die Faktor-VIII-Dosis und auch die Häufigkeit der Verabreichung stufenweise vermindert, bis ein prophylaktisches Therapieregime erreicht wird: Hier erhält der Patient dann alle 2 Tage Gerinnungskonzentrat.

WISSEN

Der Booster-Effekt: kein Grund zur Sorge!

Als Booster-Effekt bezeichnet man einen sprunghaften Anstieg des Hemmkörpers während der ersten 1-4 Wochen nach Beginn der Therapie. Auch Blutungen, Operationen oder Infektionen können durch ihren Einfluss auf das Immunsystem einen Wiederanstieg des Hemmkörpers zur Folge haben.



▲ **Hemmkörperverlauf und Faktor VIII-Dosierung im Rahmen einer Immuntoleranztherapie**

Gerinnungsfaktorgabe, sollte zwischen 66 und 80 % der erwarteten Aktivität liegen. Dies ist im Durchschnitt nach etwa einem halben Jahr der Fall.

Wann war die ITI erfolgreich und kann beendet werden?

Halbwertszeit Sie sollte sich ebenfalls normalisiert haben und mindestens 6–7 Stunden betragen. Dies dauert in der Regel über ein Jahr.

Der Erfolg der Therapie wird anhand von Laborwerten beurteilt. Die Immuntoleranztherapie gilt als erfolgreich, wenn die folgenden drei Meilensteine erreicht werden:

Sind alle drei Therapieziele erfüllt, ist die ITI erfolgreich verlaufen und es kann nach einer langsamen Dosisreduktion wieder eine Dauerprophylaxe mit regulärem Faktorkonzentrat durchgeführt werden. Sind nur ein oder zwei Therapieziele erfüllt, spricht man von einem partiellen Erfolg (Teilerfolg). Teilerfolg ist nach der ITI ebenfalls eine Prophylaxe mit Faktorkonzentrat möglich. Es sind jedoch höhere Dosierungen und häufigere Faktorgaben erforderlich. Die besten Chancen auf Erfolg haben Sie bei Erstdurchführung der ITI.

Hemmkörper titer Es sollten keine Hemmkörper mehr nachweisbar sein, der Bethesda-Test sollte bei wiederholten Kontrollen unter 0,6 BE/ml liegen. Dies tritt im Durchschnitt nach ca. 4–6 Monaten der Immuntoleranzinduktion unter der Verwendung des Bonn-Protokolls ein.

Recovery (Wiederfindungsrate) Dieser Wert, gemessen ca. 30 Minuten nach der

Was sind »Protokolle«?

Protokolle sind Behandlungspläne für die Immuntoleranzinduktion, die von Ärzten und Wissenschaftlern aufgrund von Erfahrungen und Beobachtungen entwickelt wurden. Je nach Protokoll werden unterschiedlich hohe Dosierungen von FVIII oder Faktor IX verabreicht. Einige Protokolle sehen außerdem die Gabe von Medikamenten vor, die das Immunsystem unterdrücken. Dabei kommt es zu einer Abwehrschwäche, sodass zum Schutz vor Infektionen zusätzlich Medikamente verabreicht werden, die gegen Viren, Bakterien und Pilze schützen.

Das *Bonn-Protokoll* mit hohen Dosierungen zweimal täglich wird in Deutschland für die meisten Immuntoleranztherapien angewendet. Es hat hohe Erfolgsraten, auch bei ungünstigen Voraussetzungen wie einem hohen Hemmkörpertiter > 10 BE/ml unmittelbar vor Therapiebeginn und einem hohen maximalen Hemmkörpertiter von > 200 BE. Zudem führt es im Vergleich zu niedriger dosierten Protokollen schneller zum Erfolg. Allerdings ist es aufgrund der hohen Faktormengen auch am teuersten. Bei Patienten mit ausgeprägter Blutungsneigung werden begleitend Bypassing-Präparate verabreicht, um das Auftreten weiterer Blutungsereignisse zu verhindern. Die Geburtsstunde des Bonn-Protokolls war 1974, als ein eineinhalbjähriger Junge mit schwerer Hämophilie A notfallmäßig im Universitätsklinikum Bonn aufgenommen wurde. Der Junge hatte lebensbedrohliche Blutungen und wies einen Hemmkörpertiter von > 500 BE/ml auf. Um die Blutung zu kontrollieren, erhielt der Patient eine Kombinationstherapie aus Prothrombinkomplex und hohen Dosen Faktor VIII. Damit bekam man

die Blutungen in den Griff, sodass der Junge nach drei Wochen aus dem Krankenhaus entlassen werden konnte. Als unerwarteter Nebeneffekt stellte sich heraus, dass der Hemmkörpertiter von den anfänglichen 500 BE auf etwa 40 BE/ml gesunken war. Der Junge musste jedoch nach kurzer Zeit erneut wegen einer Blutung eingewiesen werden, auch der Hemmkörpertiter war wieder gestiegen. Daraufhin entschied man sich, die Behandlung mit hochdosiertem Faktor-VIII-Konzentrat dauerhaft beizubehalten. Nach einigen Monaten war der Titer dann auf null gesunken.

Das ursprüngliche Bonn-Protokoll bestand aus einer Kombinationstherapie von Faktor VIII und aktiviertem Prothrombinkomplex. Etwas später beschränkte man sich bei Patienten, die eine geringe Blutungsneigung hatten, auf die alleinige Gabe von Faktor VIII.

1986 versuchte man in den Niederlanden eine Therapie, die mit niedrigeren Dosierungen zum Erfolg führt. Hieraus entwickelte sich das *Van-Crefeldt-Protokoll*, bei dem der

Patient 3 × pro Woche 25 bis 50 IE Faktor-konzentrat pro kg Körpergewicht erhält. Bei Patienten mit günstigen Ausgangswerten wie einem niedrigen Titer (< 10 BE/ml) vor Therapiebeginn und einem niedrigeren Hemmkörper-Peak (< 200 BE/ml) hat es ebenfalls eine hohe Erfolgsrate. Neben dem Hochdosis-Bonn-Protokoll und dem Niedrigdosis-van-Creveldt-Protokoll gibt es noch sogenannte Intermediate-Dosis-Protokolle (mittlere Dosis). Hier erhält der Patient üblicherweise 1 × täglich 100 IE FVIII pro kg Körpergewicht.

Ein weiteres Protokoll ist das *Malmö-Protokoll*, das aus einer Kombination verschiede-

ner Verfahren besteht: Mittels einer speziellen Maschine wird das Blut des Patienten gefiltert, um die Hemmkörper aus dem Blut zu entfernen. Dieses Vorgehen bezeichnet man als Immunadsorption. Zusätzlich wird das Immunsystem durch Gabe von immunsuppressiven Medikamenten unterdrückt, um eine weitere Hemmkörperbildung zu verhindern. Durch Gabe von Immunglobulinen (Antikörpern) und hochdosiertem Faktor VIII versucht man, die Hemmkörper dauerhaft aus dem Blut zu eliminieren. Dieses Protokoll kommt z.B. bei Jugendlichen und Erwachsenen zum Einsatz, um nach einer erfolglosen ITI nochmals eine Eliminierung des Hemmkörpers zu versuchen.

Wann kommt ein zentralvenöser Katheter (z.B. Port) infrage?

Bei einer schweren Hämophilie A ohne Hemmkörper werden bei der Prophylaxe normalerweise drei Injektionen, bei der Hämophilie B zwei Injektionen, pro Woche durchgeführt. Dies geschieht durch Punktion einer Vene, beispielsweise in der Ellenbeuge oder am Handrücken mithilfe einer Einmalnadel (Flügelkanüle). Bei einer Immuntoleranzinduktion sind jedoch wesentlich mehr Injektionen erforderlich, beim Bonn-Protokoll meist 2 pro Tag. Da es sich bei Hemmkörperpatienten häufig um sehr kleine Kinder handelt, bei denen die Venenverhältnisse häufige Punktionen nicht immer zulassen, kann ein dauerhafter Venenzugang (zentral venöser Katheter) in Erwägung gezogen werden. Hierbei gibt es verschiedene Möglichkeiten (Portkatheter, Hickman-Katheter).

Bei diesen dauerhaften Venenzugängen kann es in seltenen Fällen zu Infektionen kommen. Die geringste Infektionsgefahr

WISSEN

Bleiben Sie dran!

Ca. 50% der Patienten, die sich einer Immuntoleranzinduktion unterziehen, erreichen nach etwa 15 Monaten die angestrebten Therapieziele nicht, die einen Erfolg definieren. Es ist daher wichtig, bereits im Vorfeld eine mögliche längere Behandlungszeit einzuplanen.

bei Kathetersystemen haben Portkatheter, da der Anschluss hier unter der Haut liegt, weshalb diese bevorzugt eingesetzt werden sollten. Es gibt aber auch andere Kathetersysteme wie z.B. den Hickman-Katheter, bei diesem liegt der Anschluss über der Haut. Sobald die Venen an Hand oder Arm sichere Punktionen zulassen, wird der Katheter wieder entfernt.

Ein Portkatheter-System besteht aus dem Katheter und einer kleinen Kammer aus Metall, Kunststoff oder Keramik. Die Kammer ist mit einer selbstschließenden Silikonmembran verschlossen, durch die mit speziellen Nadeln Medikamente verabreicht werden können. Auch Blutentnahmen können über den Portkatheter erfolgen. Die Kammer sitzt hierbei unter der Haut. Beim Hickman-Katheter hingegen tritt ein Schlauch aus dem Körper aus. Ohne Stich kann Faktorkonzentrat verabreicht werden. Allerdings ist die Infektionsgefahr bei alltäglichen Tätigkeiten wie z.B. Duschen oder Baden höher, der Katheter muss mitunter abgeklebt werden. Daher sind Portkatheter allgemein alltagstauglicher. Beide erwähnten Katheter-Typen werden im Rahmen eines kleinen operativen Eingriffs gelegt.

Neben Infektionen können sich auch Blutgerinnsel (Thromben) im Katheter an der Katheterspitze bilden und den Zugang verschließen. Die Hochdosis-Hemmkörpertherapie erfordert es, dass zweimal

täglich Faktor-Konzentrat gespritzt wird. Keine Gabe darf ausgelassen werden, der Abstand der Gaben muss annähernd gleich sein. Einen so häufigen Zugang durch die Vene zuverlässig zu gewährleisten kann äußerst schwierig sein. Hinzu kommt, dass bei Kleinkindern die Venen oft schwer zu punktieren sind.

Hemmkörperpatienten sind häufig kleine Kinder im Alter von ein bis zwei Jahren, da eine Hemmkörperbildung in der Regel innerhalb der ersten 10–15 Faktor-Substitutionen auftritt. Unter dem Druck der notwendigen Punktionen können sich die Fehlversuche häufen und dann auch die Erwachsenen unter Druck geraten. Dadurch kann ein Teufelskreislauf von Angst und Misserfolg entstehen. Um einen solchen Teufelskreislauf zu vermeiden, gilt es, Stressfaktoren so weit wie möglich zu beseitigen, das Kind – und natürlich auch die Eltern – zu beruhigen und psychologische Strategien zu Angstvermeidung und Angstbewältigung anzuwenden.

Es ist durchaus möglich, eine Hemmkörpertherapie mithilfe der Venenpunktion durchzuführen. Dazu muss man kein Profi sein, auch Eltern können das schaffen. Nach einer gewissen Übungszeit beherrschen gerade Eltern die Venenpunktion bei ihrem Kind besonders gut, denn sie kennen ihr Kind und seine Venen und können bei sich zu Hause eine sichere geborgene Atmosphäre schaffen.

Wenn allerdings die Bedingungen ungünstig sind, kann die Implantation eines Portsystems ein Ausweg sein, trotz der

WISSEN

Ein Portkatheter hilft, wenn häufige Injektionen nötig sind

Die Eltern werden im sicheren Umgang mit dem Portkatheter geschult. Sie lernen, wie man unter sterilen Bedingungen den Faktor spritzt und was bei der Pflege des Portkatheters zu beachten ist. Dadurch kann das Auftreten von Infektionen und Blutgerinnseln vermieden werden.

damit verbundenen Nachteile: Portsysteme müssen operativ eingepflanzt werden, haben ein gewisses Infektionsrisiko und stellen hohe Anforderungen an die Hygiene. Portsysteme ermöglichen aber vor allem eine sichere Verabreichung des Faktorkonzentrats.

Aufgrund der Nachteile eines Ports ist es sinnvoll, so bald wie möglich wieder in die Venenpunktion einzusteigen. Mit dem sicheren Zugang durch den Port wird die Punktion der Venen entspannter, man hat die Möglichkeit, nur in günstigen Momenten zu punktieren, und das Kind lernt von Anfang an, dass auch diese Variante der Behandlung »normal« ist. Wenn die Substitution des Faktors auch über die Venen klappt, kann der Port geschont werden und irgendwann bei sicherer Venenpunktion ganz wegfallen. Schneller und unkomplizierter ist die Punktion der Venen ohnehin.

Komplikationen einer ITI

Allergische Reaktionen Als weitere Nebenwirkung können allergische Reaktionen auftreten. Allerdings sind diese bei den modernen, hochgereinigten Gerinnungspräparaten selten. Die ersten Behandlungen im Rahmen einer Hemmkörpertherapie erfolgen daher unter Aufsicht im Hämophiliezentrum, damit schnell geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können. Besondere Aufmerksamkeit ist gefordert, wenn bei Patienten mit Hämophilie B und Hemmkörpern allergische Reaktionen vorbeschrieben sind. Dann ist mit einer erneuten allergischen Reaktion bei hochdosierter Faktorgabe zu rechnen.

Katheter-bedingte Komplikationen Wenn es bei der Heimselbstbehandlung zu Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost, Benommenheit, Übelkeit oder Schwindel kommt, muss die Injektion abgebrochen und das Hämophiliezentrum angerufen werden. Blutgerinnsel (Thromben) im Schlauchsystem oder an der Katheterspitze können zu einer Verlegung des Portkathetersystems führen. In einigen Fällen gelingt es, das Kathetersystem wieder durchgängig zu machen, indem Urokinase oder andere gerinnungsaflösende Medikamente in geringer Dosierung in das Schlauchsystem gespritzt werden. Ist diese Maßnahme nicht erfolgreich, wird der Portkatheter entfernt und ggfs. ein neuer eingesetzt. Außerdem kann es zu Infektionen des Portkatheters kommen. Werden Keime mit der Infektion in den

Körper gespült, kann es zu Fieber, Schüttelfrost oder einer Sepsis kommen.

Nephrotisches Syndrom Bei der Behandlung von Hemmkörpern bei Hämophilie B kann es durch die Faktor-IX-Gabe neben allergischen Reaktionen auch zu einem nephrotischen Syndrom kommen. Hierbei handelt es sich um eine Nierenerkrankung, die mit einem Eiweißverlust einhergeht und zu Wassereinlagerungen (Ödemen) führt. Durch regelmäßige Blut- und Urinuntersuchungen kann diese Nebenwirkung rasch erkannt werden. Die Ursache ist nicht vollständig geklärt. Durch eine zusätzliche Immunsuppression bei der ITI der Hämophilie B mit Hemmkörpern können diese Nebenwirkungen zum Teil verhindert werden. Nach Absetzen des Faktorkonzentrates bildet sich das nephrotische Syndrom normalerweise zurück.

Venenbeanspruchung Durch die zweimal tägliche Injektion werden die Venen stärker beansprucht als bei der wöchentlich mehrfach durchgeführten Dauerprophylaxe. Hier kann es hilfreich sein, Venen an unterschiedlichen Stellen zu punktieren und nach jeder Venenpunktion nach ausreichender Druckausübung zur äußerlichen Venenpflege ein Salbenverband angelegt werden, insbesondere über Nacht. Hierzu eignen sich entzündungshemmende Wund- und Heilsalben. Bei einer Entzündung der Vene (Rötung, Schwellung, Schmerz) sollten Sie Kontakt

mit dem behandelnden Arzt/Hämophiliezentrum aufnehmen.

Es ist wichtig, nach jeder Punktion lange genug Druck auf die punktierte Stelle auszuüben, um Blutungen vorzubeugen.

Wer ist Ansprechpartner, wenn Hemmkörper vorliegen?

Es ist sinnvoll, die ITI an einem Hämophiliezentrum durchzuführen, das Erfahrung hat mit der Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern hat. Ein kompetentes Team und ein Gerinnungslabor sollten möglichst rund um die Uhr erreichbar sein, damit auch im Notfall eine Versorgung sichergestellt ist. Hier werden auch regelmäßig Kontrolluntersuchungen durchgeführt, die therapiebegleitend notwendig sind. Auch Auffälligkeiten an den Gelenken z.B., die nicht immer mit Schmerzen verbunden sind, können rascher erfasst werden, ebenso Auffälligkeiten des Kathetersystems. Gerinnungskontrollen und Hemmkörpertiterbestimmungen erlauben eine individuelle Anpassung der Behandlung. Ein vertrauter Kontakt in Routine-situationen bietet auch die Möglichkeit eines besseren Überblicks und engerer Zusammenarbeit in schwierigeren Situationen. Dies ist auch hilfreich, wenn sich beim Heranwachsen des Kindes Veränderungen ergeben, beispielsweise durch einen Schulwechsel oder wenn der Wunsch aufkommt, eine neue Sportart auszuüben. In Hämophiliezentren erhalten Familien zudem wertvolle Tipps, wenn sie weiter-

führende Behandlungen wie Ergo- oder Physiotherapie benötigen oder auf der Suche nach einer Selbsthilfegruppe sind. Daneben ist das Zentrum Ansprechpartner für den Kinderarzt und mitbehandelnde Ärzte, wenn etwa ein operativer Eingriff durchgeführt oder das Kind zahnärztlich behandelt werden muss. Eine weitere wichtige Aufgabe des Hämophilie-zentrums ist die Erfassung/Dokumentation der Hämophiliebehandlung. Dadurch ist jederzeit der aktuelle Stand der Therapie erkennbar wie aktuelle Dosierung, Hemmkörpertiter oder Impfstatus. Die Eltern von Hämophiliepatienten werden im Rahmen der Heimselbstbehandlung in der sorgfältigen Dokumentation von Blutungsepisoden und Faktorgaben geschult. Dadurch lässt sich beispielsweise leichter eine erhöhte Blutungsfrequenz eines Gelenks feststellen, was ein Hinweis auf die Entwicklung einer Gelenkentzündung sein könnte. Mithilfe einer genauen Dokumentation lässt sich der Verlauf einer Hämophilie verfolgen, was auch für die Beratung und Behandlung weiterer Patienten von hohem Interesse ist.

WISSEN

Ansprechpartner Hämophiliezentrum

Hämophiliezentren gibt es in ganz Deutschland. Welches sich in Ihrer Nähe befindet, erfahren Sie beispielsweise auf der Internetseite der Deutschen Hämophiliegesellschaft. Auch über die Internetseite

m.faktormap.de

lassen sich Hämophilietherapeuten sowie Hämophiliezentren in Ihrer Nähe finden. Für das Smartphone erhalten Sie Faktormap auch als App kostenlos zum Herunterladen.

Was tun, wenn eine ITI nicht erfolgreich ist?

Die Erfolgsrate einer Immuntoleranzinduktion bei Hämophilie A ist sehr hoch. Im Idealfall erfolgt nach wenigen Monaten ein deutlicher Rückgang des Hemmkörpertiters auf unter 1 BE/ml. Nach etwa 12 bis 15 Monaten befinden sich weitere Laborwerte wie Recovery und Halbwertszeit im Normalbereich. Ein Titer, der dauerhaft unter 5 BE/ml bleibt, wird als Teilerfolg gewertet, wenn sich die anderen Werte noch nicht normalisiert haben. In diesem Fall ist ein Ansprechen auf die Therapie mit Faktor VIII erkennbar. Wenn diese Ziele später oder gar nicht erreicht werden, kann dies unterschiedliche Gründe haben. Therapieunterbrechungen, Infektionen, Blutungsereignisse und Operationen können zu einem erneuten Anstieg des Hemmkörpers oder zu dessen Resistenz führen, auch ein zu frühes Beenden der Therapie. Gelegentlich ist auch eine ITI ohne Komplikationen erfolglos. In diesen Fällen gibt es Möglichkeiten, die Hemmkörper doch noch zu eliminieren und die ITI erfolgreich abzuschließen:

- Erhöhung der Faktor-VIII-Dosis auf zweimal täglich 150 IE/kg Körpergewicht. Umstellung auf ein plasmatisches Gerinnungsfaktorkonzentrat mit einem Von-Willebrand-Faktoranteil.
- Zusätzliche Immunsuppression z.B. mit Rituximab, Prednison, Cyclophosphamid sowie Immunmodulation mit Immunglobulinen.
- Immunapherese zur Entfernung der Hemmkörper aus dem Blut.

Bleibt die ITI dennoch erfolglos, kann eine Dauerbehandlung (Prophylaxe) mit Bypassing-Präparaten durchgeführt werden, um Blutungen zu vermeiden. Akute Blutungen können durch Erhöhung der Dosierung behandelt werden. Aufgrund der kurzen Wirkdauer dieser Präparate sind für eine effektive Prophylaxe bis zu zweimal tägliche Gaben notwendig. So treten weniger Gelenkblutungen auf und Gelenkveränderungen können zwar nicht ganz vermieden, aber erheblich abgemildert und verzögert werden.

Das folgende Fallbeispiel zeigt, dass eine Immuntoleranzinduktion nicht immer wie im Lehrbuch verlaufen muss, um

dennoch durch entsprechende Therapieanpassungen am Ende zum Erfolg zu führen.

Lukas, 1 Jahr alt

» Unser Sohn konnte durch eine individuelle Therapie erfolgreich behandelt werden

Lukas war zehn Monate alt, als er nach einem Sturz in eine Universitätsklinik eingeliefert werden musste, weil er Schleimhautblutungen im Mundbereich hatte, die wir nicht mehr stillen konnten. Es gab zu diesem Zeitpunkt keinen Hinweis darauf, dass Lukas Bluter sein könnte, da es in unserer Familie keine Bluter gibt. Es wurde dann eine schwere Form der Hämophilie A festgestellt. Die Ursache war eine Spontanmutation im Faktor-VIII-Gen. Die Diagnose traf uns völlig unvorbereitet und wir machten uns große Sorgen.

Zur Behandlung der akuten Blutung erhielt Lukas einmal täglich ein Faktor-VIII-Konzentrat, bis die Verletzung vollständig ausgeheilt war. Da unser Knirps noch nicht sehr mobil war, war noch keine prophylaktische FVIII-Substitution nötig. Darüber waren wir sehr froh, denn die zeitweise täglichen Spritzen waren für Lukas und uns eine große Belastung.

Zwei Monate später verletzte sich Lukas am Knie und musste wegen einer Kniegelenkblutung schon wieder ins Krankenhaus. Wieder wurde er mit Faktor-VIII-Konzentrat behandelt, diesmal leider ohne Erfolg. Der Verdacht, dass sich ein Hemmkörper entwickelt haben könnte, bestätigte sich durch den Hemmkörpertest: Nach insgesamt 16 Behandlungstagen mit Gerinnungsfaktor war der Titer immer noch sehr hoch. Wir hatten große Angst, dass Lukas' Hemmkörper nicht in den Griff zu bekommen wäre.

Gleich nach dem positiven Hemmkörpertest führte man in der Klinik eine Immuntoleranzinduktion durch. Diese Therapie orientiert sich an einem bestimmten Behandlungsschema, dem sogenannten Bonn-Protokoll. Wir erfuhren, dass es hierzu nötig war, Lukas zweimal täglich 100 E/kg FVIII-Konzentrat in die Venen zu spritzen. Diese Mitteilung erschreckte uns, da ja bereits das einmal tägliche Spritzen eine Belastung war. In der Klinik beruhigte man uns, denn für solch häufige Injektionen wird ein dauerhafter Venenzugang gelegt, ein Port. Damit können Medikamente intravenös verabreicht werden, ohne die Kleinen immer wieder mit Stichen traktieren zu müssen. Wir waren sehr froh, als der Hemmkörpertiter nach kurzer Zeit unter die Nachweisgrenze gesunken war.

Allerdings mussten wir einen ersten Rückschlag verkraften, denn der Hemmkörpertiter erhöhte sich im weiteren Verlauf wieder, was uns sehr beunruhigte.

Daraufhin beschlossen die Ärzte, zu einem anderen Faktorkonzentrat zu wechseln, das den Von-Willebrand-Faktor enthielt. Kurz danach sank der Titer dann auch tatsächlich. Nach einiger Zeit mussten wir noch einen weiteren Rückschlag verkraften, denn durch den Port hatte sich Lukas eine Infektion zugezogen. Diese bekamen die Ärzte aber durch Gabe von Antibiotika schnell in den Griff. Es dauerte dann noch fast ein Jahr, bis der Titer wieder unter die Nachweisgrenze gesunken war. Seitdem erhält Lukas eine »normale« Hämophilietherapie alle zwei Tage. Mittlerweile ist er vier Jahre alt und wir sind sehr glücklich, dass er demnächst einen Kindergarten besuchen kann. ■

Was beeinflusst den Therapieerfolg?

Die Immuntoleranzinduktion nach dem Bonn-Protokoll hat sehr gute Aussichten auf Erfolg, wenn sie regelmäßig durchgeführt wird. Dies erfordert große Disziplin von Patienten und Eltern.

Sie werden zweimal pro Tag intravenöse Injektionen vornehmen – und dies mitunter über ein Jahr lang. Dabei sollte die Faktorgabe möglichst im Abstand von zwölf Stunden (mindestens zehn, maximal 14 Stunden) erfolgen, damit immer genügend Faktor vorhanden ist, um das Immunsystem an den Faktor zu gewöhnen. Dies ist bei unregelmäßiger Gabe oder Unterbrechung der Behandlung nicht mehr gegeben. Die Injektionen sollten protokolliert werden, dies erhöht die Therapiesicherheit und ermöglicht einen besseren Überblick über den Verlauf der Behandlung. Auch Anpassungen der Therapie werden einfacher. Aber keine Sorge: Wenn Sie sich zur Durchführung einer Immuntoleranzinduktion entschlossen haben, erhalten Sie alle Unterstützung, die Sie brauchen. Damit sind Sie in der

Lage, eine Immuntoleranzinduktion daheim durchzuführen.

Wichtig: Einhaltung des Therapieplans

Die wichtigste Voraussetzung für eine erfolgreiche ITI ist die regelmäßige Gerinnungsfaktorgabe nach einem festgelegten Therapieplan. Die Faktor-VIII-Injektionen sollten möglichst jeden Tag zur gleichen Zeit erfolgen.

Die Punktion und Faktorgabe über die Vene bzw. den Portkatheter erfordern genügend Zeit. Planen Sie diese ein, auch für das Ausfüllen der Behandlungsprotokolle.

Portinfektionen vermeiden

Kathetersysteme können bei häufigen Injektionen, wie sie bei der Immuntoleranzinduktion nötig sind, vorübergehend sehr nützlich sein. Sie haben jedoch auch Ri-

siken. Auch Portkatheterinfektionen, die im Rahmen einer ITI auftreten, können zu einer Erhöhung des Hemmkörpertiters führen und so die Behandlung verlängern und den Erfolg beeinträchtigen. Daher ist es notwendig, Kathetersysteme hygienisch einwandfrei zu handhaben. Da Sie eine umfassende Schulung und Unterstützung durch das Hämophilieteam erhalten, werden Sie alle wichtigen Schritte erlernen können.

Das sterile Arbeiten ist bei der Nutzung des Portkatheters das A und O. Die Desinfektion von Händen und Haut sowie das Anziehen steriler Einmalhandschuhe werden für Sie schnell zur Routine werden. Da für die Pflege des Katheters und das sterile Arbeiten einige Materialien notwendig sind, sollten Sie einen festen Platz für deren Lagerung einrichten.

Wenn Sie Ihrem Kind Gerinnungsfaktoren und andere Medikamente über einen Portkatheter verabreichen, werden Sie frühzeitig erkennen, wenn Auffälligkeiten auftreten. In diesen Fällen sollten Sie sich mit Ihrem Hämophiliezentrum in Verbindung setzen:

- Schwellung der Portregion,
- Druckgefühl und Schmerzen bei der Verabreichung von Gerinnungsfaktor,
- Rötung der Punktionsstelle,
- größere Hautdefekte über dem Port oder
- Fieber, Schüttelfrost nach Gabe des Faktorkonzentrats.

Bei einer Infektion wird versucht, die Keime mit Antibiotika zu behandeln. Gelingt dies nicht, wird das Kathetersystem wieder entfernt und gegebenenfalls erneuert.

Neben Infektionen stellen Verstopfungen des Systems ebenfalls eine Komplikation dar. Sie machen sich durch erschwertes oder nicht mehr mögliches Spritzen bemerkbar. Die Ursache für die Verlegung des Kathetersystems sollte geklärt werden.

Blutungen schnell behandeln

Bei Hemmkörperpatienten kann es auch während einer Immuntoleranzinduktion zu Blutungen kommen. Diese sollten schnellstmöglich behandelt werden, um eventuelle Therapiebeeinträchtigungen und Folgeschäden zu vermeiden.

Bei Patienten mit niedrigtitrigen Hemmkörpern besteht die Möglichkeit, die Hemmkörper durch eine weitere Dosiserhöhung des während der Immuntoleranzinduktion verabreichten Faktor VIII zu »überspielen«.

Bei hohen Hemmkörpertitern müssen Bypassing-Präparate im Blutungsfall verabreicht werden. Außerdem können zu Beginn der Immuntoleranzinduktion zusätzlich neben dem Faktor VIII auch Bypassing-Präparate zur Blutungsprophylaxe zum Einsatz kommen.



Leben mit Inhibitortherapie

Auch wenn es eine konsequente Inhibitortherapie benötigt, darf Ihr Kind dennoch Kind bleiben. Durch einen geregelten Alltag und gute Vorbereitung erhalten Sie Ihre Lebensqualität.

Inhibitortherapie im Alltag

Die ITI wird in der Klinik oder im Behandlungszentrum begonnen. Hier erhalten die Eltern eine Schulung, sodass sie die Injektionen, falls ein Portkatheter gelegt wurde, nach kurzer Zeit auch zuhause durchführen können.

Zweimal täglich spritzen – wann, wo, wie?

Für die Injektionen sollte im Tagesablauf einige Zeit eingeplant werden. Die Gerinnungsfaktorgaben erfolgen zweimal täglich im Abstand von zwölf Stunden. Daher ist es sinnvoll, eine Uhrzeit auszuwählen, zu der dies regelmäßig möglich ist. Falls die 12-stündlichen Abstände einmal nicht eingehalten werden können, kann in Ausnahmefällen ein Spritzenabstand von 10-14 Stunden erlaubt werden.

Es sollte ein geeigneter Platz ausgesucht werden, an dem auch alle Utensilien für die Injektion verfügbar sind. Dies gilt vor allem, wenn die Gerinnungsfaktoren über einen Portkatheter verabreicht werden.

Zu Beginn einer ITI sind für die Injektionen meist zwei Personen nötig: Eine Person verabreicht die Medikamente, die zweite hält das Kind, damit es sich entspannt und möglichst ruhig verhält. Da das Halten des Kindes entscheidend für den Erfolg der Punktion ist, sollte dies von einer Vertrauensperson übernommen werden. Das Kind ist dann entspannter.

Zuhause führen die Eltern die Injektionen zunächst gemeinsam durch.

Es ist hilfreich, nach einiger Zeit weitere Personen in die Behandlung mit einzubeziehen, beispielweise die Oma, eine Freundin, eine Nachbarin oder eine Pflegekraft. Diese kann dann im Notfall einspringen, wenn ein Elternteil verhindert ist. Später, wenn das Kind angstfrei ist und stillhalten kann und Routine in der sterilen Handhabung eingehalten wird, kann das Spritzen auch von nur einer Person durchgeführt werden.

Während einer Immuntoleranzinduktion werden zweimal täglich Injektionen verabreicht, also wesentlich mehr als bei der normalen Hämophiliebehandlung (Prophylaxe). Der Zeitaufwand ist dementsprechend höher. Dies sollte bei der Planung des Tagesablaufs berücksichtigt werden. Für den Erfolg einer ITI ist es wichtig, dass die Injektionen nicht ausfallen und auch während eines Urlaubs, an Feiertagen und bei Erkrankungen jeden Tag regelmäßig durchgeführt werden.

Wie häufig ist ein Arztbesuch nötig?

Eine Inhibitorthherapie erfolgt in enger Zusammenarbeit mit Ihrem Behandlungszentrum. Dies ist wichtig für die Überprüfung der Sicherheit, der Verträglichkeit und der Wirksamkeit der Behandlung. Probleme, die durch die Erkrankung oder bei der Therapie entstehen, können schneller erfasst werden. Anfangs werden die Kontrollen 1–2 Mal pro Woche durchgeführt. Dies wird so lange beibehalten, bis sich der Hemmkörpertiter unter der

Nachweisgrenze befindet und seinen maximalen Wert erreicht hat. Danach erfolgen weiter regelmäßige 2-4-wöchige Kontrollen, bis der Hemmkörpertiter unter die Nachweisgrenze fällt. Da der Verlauf einer ITI sehr individuell sein kann, sollten Kontrollen auch individuell angesetzt werden. Bei Blutungen und bei Anpassungen der Dosis können häufigere Kontrollen erforderlich sein.

Dokumentationspflicht

Der Gesetzgeber schreibt vor, dass die Verabreichung von Gerinnungsfaktoren dokumentiert werden muss.

Hierfür stellt Ihnen Ihr Behandlungs-/Hämophiliezentrum Dokumentationshilfen, sogenannte Substitutionstagebücher und Protokolle, zur Verfügung.

Bitte unterstützen Sie Ihren Arzt/Ihr Zentrum bei der gesetzlich vorgeschriebenen Dokumentationspflicht sowie bei den Meldungen ans deutsche Hämophileregister (DHR). Erfasst werden müssen Tag und Uhrzeit der Faktorgabe, das Präparat, die Menge des Gerinnungsfaktors und Chargennummer, Anlass der Behandlung

(Blutung, Prophylaxe, Operation) sowie bei Blutungen die Körperstelle und die Schwere der Blutung.

Dies ist während einer Inhibitorthherapie durch die zweimal tägliche Gerinnungsfaktorgabe zeitaufwendiger als bei der Hämophiliebehandlung ohne Hemmkörper. Durch die Dokumentation kann die Behandlung gut verfolgt werden. Auch Nebenwirkungen können leichter erfasst werden, was die Behandlung sicherer macht. Nützlich ist ein elektronisches Patiententagebuch, das dem Zentrum einen einfachen und schnellen Blick auf den aktuellen Stand der Behandlung verschaffen kann.

So funktioniert das Spritzen

Beim Spritzen sollten Sie einige Punkte beachten, die die Durchführung der ITI erleichtern.

1. Wann wird gespritzt?

Die Gerinnungsfaktorgaben sollten möglichst genau alle 12 Stunden erfolgen. Hierfür sollten Uhrzeiten festgelegt werden, die regelmäßig eingehalten werden können. Dies ist im Alltag nicht immer einfach, insbesondere wenn Kindergarten und Schulbesuch und eigene Arbeitszeiten berücksichtigt werden müssen. Mit der Zeit stellt sich jedoch eine Routine ein, die Ihnen den Ablauf erleichtert.

2. Welcher Platz ist für das Spritzen geeignet?

- Zum Spritzen im Liegen ist eine feste Unterlage geeignet, auch ein Tisch. Gute Beleuchtung ist sehr wichtig.
- Die benötigten Materialien sollten an einem festen Platz bereitstehen. So haben Sie auch im Notfall alle Materialien schnell zur Hand.

3. Tipps für die Portkatheterpunktion

- Steriles Arbeiten ist die wichtigste Voraussetzung zur Vermeidung von Infektionen. Die Person, die das Gerinnungspräparat verabreicht, sollte Schmuck und Uhr an den Händen ablegen und gegebenenfalls lange Haare zurückbinden. Auch alle weiteren Accessoires oder Kleidungsstücke, die zu weit in den Arbeitsbereich herab-

hängen könnten, sollten abgelegt werden.

- Die Hände sollten gründlich gewaschen und desinfiziert werden, außerdem sollten sterile Handschuhe getragen werden. Falls Sie einmal erkältet sein sollten, ist es ratsam, bei der Faktorgabe einen Mundschutz zu tragen.
- Um dem Kind das Spritzen etwas angenehmer zu machen, bietet es sich an, es in eine stabile, aufrechte Position, angelehnt an den Oberkörper der Hilfsperson, zu bringen. So kann das Kind den Vorgang des Spritzens beobachten und fühlt sich weniger machtlos. Bei kleinen Kindern ist die Portpunktion im Liegen auf einer festen Unterlage oft einfacher.
- Rituale und regelmäßige Abläufe können dem Kind helfen, sich auf das Spritzen einzustellen und es gut durchzuhalten.

4. Was ist bezüglich der Gerinnungsfaktoren und der Materialien noch zu beachten?

- Sie können das Haltbarkeitsdatum der Faktoren und der Materialien mit einem farbigen Stift markieren. So haben Sie einen besseren Überblick, welches Konzentrat als nächstes verspritzt werden sollte.
- Für das Spritzen und für eine Blutungsbehandlung brauchen Sie einen ausreichend

- großen Vorrat an Materialien und Gerinnungspräparaten.
- Spitze und scharfe Gegenstände wie Glasampullen und Kanülen sollten vor der Entsorgung sicher verstaut werden. Hierzu bieten sich spezielle Entsorgungsbehälter, verschließbare Gläser oder beispielsweise leere Tetrapacks oder große Weichspüler- und Waschmittelflaschen an.
 - Erfahrungsgemäß erhöht sich das Müllaufkommen während einer Inhibitortherapie erheblich, denn neben den vielen leeren Konzentratflaschen fallen Kanülen, Überleitungsgeräte, Alkoholtupfer und Verpackungsmüll an.

Inhibitortherapie in verschiedenen Lebensphasen

Auch Kinder mit Hämophilie und Hemmkörpern können einen Kindergarten und eine Regelschule besuchen sowie unter entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen normal spielen und Sport treiben.

Bei Kindern mit einer schweren Form der Hämophilie kann es bereits im ersten Lebensjahr zu Blutungen kommen, meist, wenn die Kinder mobiler werden und bei ersten Steh- und Gehversuchen hinfallen. Dann wird eine blutungsvorbeugende Behandlung mit Gerinnungsfaktoren durchgeführt (Prophylaxe).

Wenn während der ersten Behandlungen Hemmkörper gebildet werden, wird meist unmittelbar darauf die Immuntoleranztherapie begonnen. Es gibt aber auch ältere Kinder, Jugendliche und Erwachsene, bei denen eine Immuntoleranztherapie aufgeschoben wurde oder die eine erneute ITI durchführen.

Ältere Säuglinge und Kleinkinder

Da eine Hemmkörperentwicklung am häufigsten während der ersten 20 Faktorgaben auftritt, sind die Kinder oft noch sehr jung, wenn eine Hemmkörpertherapie nötig wird. Die Eltern fragen sich verständlicherweise, wie ihre Kinder mit den häufigen Injektionen zurechtkommen.

Wie kann das Spritzen gelingen?

Injektionen sollten grundsätzlich so achtsam und kompetent wie möglich durchgeführt werden, um die Venen und die Psyche des Kindes zu schonen. Die ersten Injektionen erhält Ihr Kind daher

von entsprechend geschulten Krankenschwestern bzw. Ärzten im Hämophiliezentrum. Sie als Eltern sind dabei immer dabei und werden miteinbezogen, indem Sie das Kind halten und es gegebenenfalls trösten. Parallel werden Sie gründlich in allen Belangen der Hämophilie- bzw. Hemmkörpertherapie und der Faktorverabreichung geschult, damit Sie bei Ihrem Kind die Heimselbstbehandlung so bald wie möglich selbst durchführen können. Daneben erhalten Sie auch psychologische Unterstützung und lernen, wie sie ihr Kind seelisch unterstützen können. Mit Ihrer Hilfe wird Ihr Kind das Spritzen früher oder später als Teil seines Alltages

akzeptieren und es wird auch für Sie einfacher, die Dosen zu verabreichen.

Beim Spritzen zuhause werden Sie zunächst zu zweit sein – eine Person hält das Kind, die andere verabreicht die Injektion. Es sollte daher genügend Platz für alle vorhanden sein und das Licht sollte gut sein. Auch beim Spritzen zuhause ist es wichtig, eine angenehme, entspannte Atmosphäre zu schaffen. Machen Sie das Spritzen zu einem selbstverständlichen Teil Ihres Alltags. Vertraute, vorhersehbare Abläufe vermitteln ein Gefühl von Sicherheit und verringern einen möglichen Widerstand beim Kind. Anfangs ist es sinnvoll, dem Kind mitzuteilen, was gemacht wird. Sehr bald werden ihm die Abläufe vertraut sein. Binden Sie Ihr Kind altersentsprechend in das Geschehen ein. Es kann dem Kind z. B. helfen, selbst die

Haut zu desinfizieren oder den Spritzstempel aufzusetzen. Aktives Mitarbeiten stärkt die Selbstsicherheit und beugt Angst- und Hilflosigkeitsgefühlen vor.

Für Menschen mit Hämophilie ist das Spritzen ein Vorgang, der zu ihrem Leben gehören wird und für den sie nach und nach Verantwortung übernehmen werden. Belohnungen sollten daher allenfalls bei besonderen emotionalen Anstrengungen oder Lernfortschritten gegeben werden und sind ansonsten nicht zu empfehlen.

Der Umgang mit Gefühlen

Natürlich ist es für ein Kind hilfreich, wenn die Eltern ausgeglichen und angstfrei sind. Das ist im Alltagsstress aber nicht immer möglich und die Hemmkörperbehandlung

WISSEN

Wie erkläre ich meinem Kind »Hämophilie« und die Faktorbehandlung?

Kleine Kinder haben Vertrauen zu ihren Eltern und akzeptieren vieles, ohne es wirklich zu verstehen. Das gilt auch für die Hämophiliebehandlung. Dennoch ist es gut, den Kindern so einfach und so konkret wie möglich zu erklären, was Sie machen und warum Sie es tun. Sie können z. B. sagen: »Du bekommst jetzt den Klebstoff, der in deinem Blut fehlt«, oder: »Die Medizin hilft dir, gesund zu bleiben.« Das Kind sollte seine Erkrankung zunehmend verstehen. Erwarten Sie aber nicht, dass die vernünftige

Einsicht einen nennenswerten Einfluss auf die Mitarbeit des Kindes hat. Wichtiger sind hier das Vertrauen in die Eltern und deren sichere Entschlossenheit. Auch Kinder mit Hemmkörpern haben heute nur noch selten Blutungen. Ein Zusammenhang zwischen Spritze und Blutungsvermeidung ist für sie daher kaum noch erlebbar. Nur in den seltenen Fällen ausgeprägter Blutungen macht es daher Sinn, dem Kind zu sagen, dass der Faktor gegen die Schmerzen und gegen die Schwellung hilft.

ist natürlich eine zusätzliche Belastung. Ärgerliche und ängstliche Gefühle kann man vor Kindern nur sehr eingeschränkt verbergen. Zumeist spüren sie solche Gefühle und sind verunsichert, wenn sie nicht wissen, was dahintersteckt. Dann ist

eine einfache Erklärung meist erleichternd. Weil Kinder dazu neigen, sich selbst für negative elterliche Gefühle verantwortlich zu machen und sich dann schuldig zu fühlen, ist es wichtig, Ihrem Kind zu sagen, dass Sie ihm nicht böse sind.

Marc, vier Jahre

»Der Port war für das Spritzen während der ITI eine große Erleichterung.«

Unser Sohn Marc war acht Monate alt, als wir die Diagnose erhielten, dass er Bluter ist. Zu dieser Zeit wurde Marc immer mobiler und hatte auf einmal überall blaue Flecken. Wir brachten ihn deswegen zu unserem Kinderarzt, der das Blut auf Gerinnungsfähigkeit überprüfen ließ. Da die Gerinnungsparameter auffällig waren, wurde ein Termin in einem Hämophiliezentrum vereinbart. Dabei erfuhren wir, dass unser Sohn eine schwere Hämophilie A hat. Wie sich herausstellte, war ich Konduktorin, das heißt, ich trug das Gen mit der geschädigten Erbanlage. Ich war vollkommen überrascht, denn in meiner Familie waren bisher keine Bluter bekannt. Diese Diagnose bestürzte uns sehr und wir hatten große Angst um das Leben unseres Kindes.

Im Hämophiliezentrum begann man sofort mit der FVIII-Prophylaxe und Marc erhielt zur Blutungsvermeidung zweimal in der Woche 500 Einheiten Faktor VIII. Zu diesen Behandlungen mussten wir immer ins Zentrum fahren, denn wir konnten Marc die Spritzen noch nicht selbst geben. Die ersten Behandlungstage lief auch alles gut an, aber nach ein paar Wochen hatte er wieder Blutergüsse! Nach einer heftigen Blutung in die Wade, die schwer in den Griff zu bekommen war, wurde dann ein Hemmkörper diagnostiziert. Obwohl wir in der Packungsbeilage des Gerinnungsfaktors gelesen hatten, dass es zu solch einer Hemmkörperbildung kommen kann, war dies ein erneuter Schlag für uns.

Im Hämophiliezentrum begann man dann unmittelbar nach der Diagnose des Hemmkörpers mit der Hochdosistherapie, bei der Marc zweimal am Tag gespritzt werden musste. Das war für uns am Anfang eine große Belastung, da wir Marc ja noch nicht selbst spritzen konnten. Morgens musste ich Marc daher immer zum Kinderarzt bringen, der ihn zum Glück gut spritzen konnte. Abends war aber die Kinderarztpraxis zu, also fuhren wir für die zweite Spritze in eine nahe gelegene Klinik. Mit einem Kleinkind von 18 Monaten spät abends in der Klinik, das war oft nervenaufreibend, denn manchmal mussten wir lange warten, wenn es dort einen Notfall gab.

Deshalb entschieden wir uns trotz anfänglicher Bedenken – insbesondere wegen der Infektionsgefahr – für einen Port. Im Hämophiliezentrum hat man uns intensiv vorbereitet und erklärt, was man dabei beachten muss. Beispielsweise haben wir mit einem Dummy geübt, wie man in den Port spritzen muss, wie man richtig desinfiziert und wie man die Faktorgabe vorbereitet. Allerdings ist es etwas anderes, an einem Dummy zu üben, als das eigene Kind zu stechen! Man muss wirklich senkrecht mit dieser speziellen Nadel in den Port reinstechen. Ich habe die ersten Male Blut und Wasser geschwitzt und dachte, das schaffst du nie. Anfangs hat daher mein Mann das Spritzen übernommen. Als er dann aber übers Wochenende weg musste, ging es nicht anders: Seitdem spritzen wir beide.

Zum Port würde ich jederzeit raten: Damit gewinnt man einfach eine große Freiheit – wieder Freunde besuchen können, Urlaub machen – es war so eine Erleichterung! Wir haben auch nie Probleme mit einer Infektion gehabt. Allerdings haben wir immer peinlich genau die Hygienevorschriften beachtet, man muss ja absolut steril arbeiten, wie im OP. Die Routine, die man gewinnt, kann natürlich dazu führen, dass man mal ein Auge zudrücken will, wenn man beispielsweise versehentlich etwas berührt hat. Aber man darf nicht nachlassen und muss eben neu beginnen, Disziplin ist da unglaublich wichtig.

Auch wenn die Therapie ganz gut anschluss, hat es doch fast drei Jahre gedauert, bis Marc wieder auf normale Prophylaxe umsteigen konnte. Wir mussten die Operation zum Herausnehmen des Ports sogar einmal verschieben, so hat er sich anfangs gegen das Spritzen in die Vene gestraubt. Schließlich fanden wir heraus, dass er den Port nicht weghaben wollte. Er war ja noch so klein, er kannte sich gar nicht anders, den Port hat er praktisch als einen Teil von sich wahrgenommen. Wir haben den Port nach der Operation mit nach Hause genommen – so war es für ihn in Ordnung. Darauf mussten wir erst einmal kommen. ■

Was ist im Wohnumfeld zu beachten?

Hämophile Kinder müssen nicht in Watte gepackt werden, auch nicht, wenn sie Hemmkörper gebildet haben.

Im Gegenteil – Mitleid und übermäßiges Beschützen vor jeglicher Gefahr nehmen den Kindern das Selbstvertrauen und hindert sie daran, Erfahrungen zu sammeln,

die für ihre Entwicklung wichtig sind. Versuchen Sie, die Fähigkeiten Ihres Kindes zu stärken und zu fördern. Der beste Schutz für Ihr Kind ist die Übung im Umgang mit den alltäglichen Gefahren.

Stürze lassen sich auch mit diesen Maßnahmen nicht vermeiden, aber mit kleinen Veränderungen im Wohnumfeld können Sie die Gefahr, dass es dabei zu Blutungen kommt, signifikant verringern.

Für Krabbel- und Kleinkinder mit Hämophilie und Hemmkörpern gelten die gleichen Vorsichtsmaßnahmen wie für Hämophile ohne Hemmkörper!

- Schützen Sie Ihr Kind vor gefährlichen Ecken und Kanten.
- Entfernen Sie Gegenstände oder Möbel, die leicht umfallen können, oder befestigen Sie diese gut an der Wand.
- Bringen Sie Schutzgitter an Treppen an.
- Bleiben Sie bei Ihrem Kind, wenn es auf dem Wickeltisch liegt, auf dem Hochstuhl sitzt oder auf Möbel klettert.
- Spielzeug sollte keine scharfen Kanten und herausragende Teile haben.
- Sie können Ihrem Kind zwei Windeln anziehen, um Blutungen im Gesäßbereich zu vermeiden.
- Als Knieschützer eignen sich Schaumstoffpolster, die mit Klettbindern an den Innenseiten der Hosenbeine befestigt werden.

Kindergarten- und jüngere Schulkinder

Der Kindergarten- bzw. Schulbesuch ist auch Kindern mit Hämophilie und Hemmkörpern möglich. Durch die Immuntoleranztherapie selbst oder die zusätzliche Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten können Blutungen weitgehend vermieden werden oder durch eine häufigere und höhere Dosierung behandelt werden. Eine Notfallration des Bypassing-Präparates sollte im Kindergarten oder in der Schule aufbewahrt werden. Zudem ist es wichtig, Erzieher und Lehrer über die Erkrankung zu informieren. Bei einer Verletzung sollten die Eltern sofort benachrichtigt

werden, je nach Schwere der Verletzung auch der Notarzt und das Hämophiliezentrum. In Abhängigkeit von der Situation in der Klasse können entweder die Kinder selbst ihre Mitschüler informieren oder die Lehrer informieren die Schüler. Kinder mit gutem Gelenkstatus und effektiver Blutungsprophylaxe unter ITI dürfen durchaus am Kindergarten- oder Schulsport teilnehmen. Dies sollte aber immer in enger Absprache zwischen Eltern und Erzieher oder Lehrer stattfinden, bei Bedarf auch unter Einbezug des Hämophilie-zentrums.

Jan, acht Jahre

»Bei unserem Sohn war die erste ITI erfolglos, nun erhält er aPCC als Prophylaxe.«

Die Diagnose »Hämophilie« erhielten wir, als Jan etwa ein halbes Jahr alt war. Das war erst einmal ein Schlag. Wir bekamen einen Haufen Bücher mit, die es durchzuarbeiten galt. Ich weiß noch, wie mein Mann und ich uns in der ersten

Nacht fast an die Gurgel gegangen wären, wer denn wohl »schuld« ist. Wir wussten noch nicht, dass es auch oft Spontanmutationen sind, die die Hämophilie in die Familie bringen, und das keiner von uns wissentlich das Gen in seiner Familie getragen haben musste. In der ersten Zeit war der vorherrschende Gedanke: Was wird mein Kind denn überhaupt jemals können? Im Nachhinein haben wir gelernt: (fast) alles!

Gleich nach der Diagnose wurde mit einer niedrigen Prophylaxe begonnen (einmal pro Woche 250 Einheiten). Die Entscheidung für einen Port haben wir schon während der ersten Behandlungen getroffen, denn das Spritzen war für Jan wirklich traumatisch. In einer Klinik hatte er so ziemlich alle Ärzte durch, die Kleinkinder spritzen konnten, bis es einer Ärztin gelang. Ich habe das Portstechen im Hämophiliezentrum an einem Dummy geübt, das klappte auch gut. Als ich jedoch beim ersten Mal den Faktor meinem Kind spritzen sollte und es wie am Spieß schreiend vor mir lag, ging es nicht. Die Schwester musste meine Hand führen, um den Port zu durchstechen.

Mein Mann ist oft beruflich unterwegs, sodass ich das Spritzen zuerst gelernt habe und es dann auch zu Hause übernommen habe. Am Anfang brauchte ich jemanden, der mir morgens um halb sieben half, Jan festzuhalten. Meist waren das meine Mutter oder eine Hilfe der Caritas, manchmal auch die Nachbarin. Das Spritzen fiel mir anfangs wirklich schwer; ich habe so geschwitzt, dass ich danach erst einmal duschen musste. Dennoch war der Port trotz anfänglicher Schwierigkeiten für uns eine sehr große Erleichterung: Endlich konnten wir wieder Besuche machen und sogar auf Reisen gehen – der Port gab uns wieder viel Freiheit!

Leider hatte Jan bereits kurz nach den ersten Prophylaxebehandlungen einen Hemmkörper entwickelt. Deshalb haben wir zwischen dem zweiten und dritten Lebensjahr die erste Immuntoleranzinduktion durchgeführt. Die hatte jedoch keinen Erfolg, da immer noch Hemmkörper nachweisbar waren. Seitdem erhält Jan eine Prophylaxebehandlung mit aPCC.

Rückblickend war die erste Zeit die schwierigste. Mittlerweile sind das Spritzen und der Port für Jan ganz normal geworden. Als er noch kleiner war, hat er sich sogar gewundert, dass nicht jeder so einen »Knopf« hat. Er erklärt auch anderen Kindern gerne, was es damit auf sich hat. Im Kindergarten hat man Jan sehr gerne genommen – wobei ich das auch schon anderes gehört habe, da wollte man kein »schwerbehindertes Kind« aufnehmen. Wir haben für Jan früh einen Schwerbehindertenausweis beantragt. Der steht einem als Bluter ohnehin zu. Im Fall Jans, also bei bestehenden Hemmkörpern, beträgt die Schwerbehinderung sogar 100%. Aber Jan wirkt eben nicht »schwerbehindert«, denn er ist körperlich extrem mobil und auch sonst ganz normal. Daher können viele diese Schwerbehinderung nicht so richtig einschätzen.

Anfangs gab es seitens des Kindergartens viele Nachfragen, bis sich das eingespült hat. Natürlich haben wir die Kindergärtnerinnen in mehreren Gesprächen gründlich informiert. Sie wussten, was im Falle eines Sturzes oder einer Verletzung zu tun ist und wen sie in welcher Reihenfolge anrufen sollten – praktisch während sie das Gelenk noch gekühlt haben, riefen sie uns schon an. Wir hatten natürlich immer das Handy dabei. Wäre es etwas Schlimmeres gewesen, hätten sie beim Notarzt oder im Hämophiliezentrum angerufen.

Auch später in der Schule haben wir alle wichtigen Telefonnummern hinterlegt, und zwar beim Klassenlehrer ebenso wie im Sekretariat. In der Schule sind wir als Eltern eines Bluters ja in der Rolle derjenigen, die informieren und erklären müssen. So habe ich dann auch vor allen Lehrern eine Ansprache gehalten. Das klappt aber alles ganz gut. Wir sind der Meinung, dass jeder, der Jan kennt, gut über seine Erkrankung Bescheid wissen sollte.

Jan ist ein ganz normaler Junge, der gerne tobt und mit dem Fahrrad durchs Dorf fährt. Sein Freund lebt im Nachbardorf und hätte gerne, dass Jan ihn dort mit dem Fahrrad besucht – aber das erlaube ich nicht. Jan und er sollen lieber in unserem Dorf herumfahren, wo jeder über Jan Bescheid weiß und reagiert, wenn etwas passieren sollte.

Inzwischen geht Jan auch zum Reiten bzw. Voltigieren. Das haben wir mit unserem Arzt im Hämophiliezentrum vorher abgesprochen. Natürlich ist er dabei mit Protektoren und Helm ausgerüstet. Wenn ich ihm beim Reiten zusehe, fällt mir oft ein, was sich anfangs noch dachte: Was wird mein Kind überhaupt jemals können ...? Nach der Diagnose der Hämophilie habe ich mich auch oft gefragt, ob ich es wohl je wieder schaffe, als Lehrerin berufstätig zu sein. Die Ärztin im Zentrum hat mich dahingehend ermutigt: »Ein hämophiles Kind ist kein Grund, die Arbeit aufzugeben.« Inzwischen ist Jan acht Jahre alt und spritzt sich selbst. Er hat nämlich ein großes Ziel: Nächstes Jahr möchte er gerne mit auf die Klassenfahrt. Da er inzwischen wieder messbare FVIII-Aktivitäten hat, ist bei ihm im nächsten Jahr auch eine zweite ITI geplant, bei der man ein anderes Faktorpräparat versuchen will. ■

Wie viele Fehltage stehen den Eltern zu?

Auch bei optimaler Behandlung und Sorgfalt können bei Hämophilen Blutungen oder anderweitige Erkrankungen und Probleme auftreten, die einen ungeplanten Arzt- oder Klinikbesuch nötig machen

oder den Besuch des Kindergartens und der Schule unmöglich. In diesen Fällen ist der Arbeitgeber dazu verpflichtet, Ihnen eine gewisse Anzahl von Fehltagen einzuräumen. Bei gesetzlich Versicherten sind dies bis zu zehn Tage pro Elternteil, bei mehreren Kindern sogar bis zu 25 Tage. Wenn beide Eltern Kassenpatienten sind,

dürfen sie sich die Fehltagge gegenseitig übertragen, sodass beispielsweise der berufstätige Vater eines hämophilen Kindes 20 Fehltagge in Anspruch nehmen kann.

Bei privat Versicherten gilt die 10-Tage-Regel nicht, da die meisten privaten Krankenversicherer keine Lohnersatzleistung für pflegende Eltern übernehmen.

Ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene

Ist die erste ITI erfolglos verlaufen, besteht die Möglichkeit einer weiteren ITI. Oft haben die Kinder dann schon das Schulkindalter erreicht. Die Venensituation hat sich meist gebessert, sodass die Benutzung eines Portkatheters nicht mehr nötig ist und die Gerinnungsfaktoren über

periphere Venen gespritzt werden können.

Hierzu sind einige Patienten nach entsprechender Anleitung selbst in der Lage. Besonders ältere Kinder übernehmen diese Aufgabe meist gerne selbst.

Tobias, 16 Jahre

»Man darf die Geduld einfach nicht verlieren!«

Ich weiß aus eigener Erfahrung, dass es nach einer erfolglosen ITI immer noch Möglichkeiten gibt, das Ziel einer Immuntoleranz zu erreichen. Es besteht also kein Grund, die Geduld oder die Hoffnung zu verlieren. Man kann entweder einen erneuten Therapieversuch mit einem anderen Gerinnungskonzentrat starten oder zusätzlich zu einer hochdosierten Gerinnungsfaktorgabe eine Behandlung erhalten, die die immunologischen Prozesse der Hemmkörperbildung unterdrückt (Immunsuppression) und die bereits gebildeten Hemmkörper (Antikörper) durch eine Blutwäsche (Immunadsorption) aus der Blutbahn entfernt. Genau diese Behandlung wurde auch bei mir durchgeführt.

Wie fing alles bei mir an? Als ich zwei Jahre alt war, wurde bei mir eine schwere Hämophilie A diagnostiziert. Schon bald wurde ich mit Gerinnungsfaktor behandelt. Ich hatte einen niedrigtitrigen Hemmkörper, der unter einer hochdosierten Dauerprophylaxebehandlung rückläufig war. Auch Recovery und Halbwertszeit normalisierten sich. Zwei Jahre später, als ich vier Jahre alt war, kam es aber wieder zu einem Hemmkörperanstieg und verkürzter Halbwertszeit. Außerdem hatte ich immer wieder Blutungen in Gelenken und Muskeln. Mit 5 Jahren bekam ich dann eine ITI (Hochdosistherapie mit zweimal täglicher FVIII-Gabe). Das Faktor-VIII-Konzentrat enthielt zusätzlich Von-Willebrand-Faktor. Zur Vorbeugung von Blutungen bekam ich außerdem zweimal täglich, ein

aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat. Der Hemmkörpertiterverlauf war aber sehr wechselhaft, ich bekam immer wieder Einblutungen. Die ITI war leider am Ende erfolglos.

Doch dann wurde ein neuer Versuch gestartet: Ich erhielt mit 9½ Jahren eine »Rescue«-ITI, eine kombinierte Behandlung aus Hemmkörperentfernung (Immunadsorption), Unterdrückung der Hemmkörperproduktion (Immunsuppression mit Cyclophosphamid und Prednison) sowie Immunglobulinen zusätzlich zur Hochdosisfaktor-VIII-Gabe (das ist das sogenannte modifizierte Bonn-Malmö-Protokoll). Zunächst war die Behandlung teilweise erfolgreich, d. h., der Hemmkörpertiter fiel ab, der Gerinnungsfaktor war wieder messbar und ich hatte weniger Blutungen.

Zwischen 11 und 14 Jahren stieg bei mir der Hemmkörpertiter aber wieder, deshalb musste ich die Rescue-Therapie weiter fortsetzen. Mit Erfolg! Nach dem dritten Behandlungszyklus ist bei mir seitdem kein Hemmkörper nachweisbar. Die Rescue-Therapie war für mich und meine Familie sehr belastend. Sie war aufwendig und mit mehrwöchigen Krankenhausaufenthalten verbunden. Aber es hat sich gelohnt! Durch sie konnte eine weitere Hemmkörperbildung erfolgreich verhindert werden. Die Behandlung mit dem Gerinnungsfaktor ist jetzt wieder effektiv und ich kann eine Dauerprophylaxe mit Faktor-VIII-Konzentrat durchführen. ■

Unterrichtsausfall

Bei Blutungen kann ein Schulbesuch vorübergehend nicht mehr möglich sein. Insbesondere Gelenk- und Muskelblutungen erfordern anfangs eine kurzfristige Ruhigstellung und Schonung. In diesen Fällen sollten die Lehrer angesprochen werden, damit eine Hausaufgaben- und Unterrichtsstoffübermittlung geregelt werden kann. Dies kann beispielsweise über das Internet oder einen Mitschüler geschehen.

Sollte ein längerer Krankenhausaufenthalt nötig werden, wird der Unterricht durch Lehrer der Krankenhausschule erteilt. Bei längerer Krankheit (mehr als 6 Wochen) gibt es außerdem die Möglichkeit, zuhause unterrichtet zu werden. Im Internet finden Sie unter »Bildungsportal« des Landes Nordrhein-Westfalen, »Hausunterricht«, hierzu weiterführende Informationen.

Aktiv trotz Inhibitortherapie

Aktivität fördert die Lebensqualität und erhält die Funktionsfähigkeit der Gelenke.

Sport

In welchem Umfang sportliche Aktivitäten bei Patienten mit Hemmkörpern möglich sind, sollte mit dem Hämophiliezentrum abgesprochen werden. Auch hier ist zu berücksichtigen, ob bereits Gelenkveränderungen vorliegen, wie ausgeprägt die individuelle Blutungsneigung ist und wie wirksam eine blutungsvorbeugende Behandlung mit Bypassing-Präparaten ist.

Im Verletzungsfall und bei Blutungen reicht die ITI mit der üblichen Dosis der Gerinnungsfaktorkonzentrate in der Regel nicht aus. Dann sind Erhöhungen der Dosis, häufigere Faktorgaben oder die Gabe von Bypassing-Präparaten erforderlich.

Reisen, Auslandsaufenthalte

Bei der Planung von Reisen oder Auslandsaufenthalten sollten einige Überlegungen berücksichtigt werden.

Besonders in der Anfangsphase der ITI ist eine Urlaubsplanung schwierig, da häufige Kontrollen der Behandlung nötig sind, das Spritzen noch keine Routine ist und die Eltern oft noch ambulant geschult werden.

Hier bietet es sich an, zunächst nur ein Wochenende auf Probe im Inland zu planen, gegebenenfalls sogar in erreichbarer

Nähe Ihres Behandlungs-/Hämophilie-zentrums.

Bei Reisen mit größeren Entfernungen und Auslandsaufenthalten sollte Ihre Planung berücksichtigen, dass im Notfall ein Hämophiliezentrum in der Nähe des Urlaubsortes erreichbar ist.

Außerdem sind eine gute Infrastruktur und gute Rückreisemöglichkeiten zu beachten (Flug-/Fährverbindungen). Für die großen Faktormengen der Hemmkörpertherapie und der Blutungsbehand-

lung sowie für das Zusatzmaterial für den Portkatheter oder venöse Punktionen ist ausreichend Stauraum erforderlich. Einige Gerinnungsfaktorkonzentrate sollen gekühlt transportiert und gelagert werden.

Auch eine Kühlmöglichkeit im Blutungsfall, insbesondere bei Gelenkblutungen, ist sinnvoll. Hierzu eignen sich z.B. Ice-Sprays und Einmalkühlpacks.

Der Notfallausweis, die Telefonnummer des behandelnden Arztes/Zentrums sowie

ein Arztbrief mit der Diagnose (Hämophilie und Inhibitor), der Dosierung für die aktuelle Behandlung und für die Notfalltherapie bei akuten Blutungen sollten mitgeführt werden

Der »travel-guide« ist ein Verzeichnis von Behandlungszentren mit Adressen und Telefonnummern in Deutschland und im Ausland. Informationen über Behandlungszentren und Patientenorganisationen weltweit erhalten Sie außerdem auf www.wfh.org.

Der Schwerbehindertenausweis

Menschen mit Blutgerinnungsstörungen sind chronisch krank und erleiden dadurch Nachteile, die man in unserer Gesellschaft durch Vergünstigungen auszugleichen versucht. Um diese Vergünstigungen zu erhalten, muss der Betroffene über einen Schwerbehindertenausweis verfügen. Auch wenn »behindert sein« in den Ohren der meisten Menschen hart klingt, raten Ärzte und Patientenorganisationen wie die Deutsche Hämophiliegesellschaft Blutern bzw. Hämophilen dazu, einen Schwerbehindertenausweis zu beantragen.

Als schwerbehindert gilt ein Mensch, wenn bei ihm ein Grad der Behinderung (GdB) von wenigstens 50% vorliegt. Bei Hämophilie wird der Grad der Behinderung nach der Restaktivität des Gerinnungsfaktors sowie der Häufigkeit von Blutungen festgelegt. Die meisten Kinder

mit einer schweren Form der Hämophilie haben einen GdB von mindesten 80%, bei bestehenden Hemmkörpern beträgt der GdB bis zu 100%.

Der GdB gibt u. a. an, welcher Behinderungenpauschbetrag steuerlich geltend gemacht werden kann, um die Bemessungsgrundlage für die Einkommenssteuer zu mindern. Schon allein deshalb kann es auch bei leichten Hämophilieformen Sinn machen, einen Ausweis zu beantragen.

Neben dem Grad der Behinderung enthält der Ausweis sogenannte Merkzeichen, die entscheidende Vorteile bringen können – detaillierte Informationen finden Sie beispielsweise auf der Website www.berufehaemophilie.de.

»H« wie hilflos

Als hilflos gelten Menschen, die infolge ihrer Behinderung im täglichen Leben dauernd fremder Hilfe bedürfen, was bei Kindern mit Hämophilie meist der Fall ist. Mögliche Vergünstigungen sind:

- Unentgeltliche Benutzung der Bahn,
- Befreiung von der Kfz-Steuer,
- Behindertenpauschbetrag und Pflegepauschbetrag können steuerlich geltend gemacht werden.

»B« wie Begleitperson

Dieses Merkzeichen wird Personen zuerkannt, die bei der Benutzung öffentlicher Verkehrsmittel regelmäßig auf fremde Hilfe angewiesen sind. Dies gilt insbesondere für junge Hämophiliepatienten, die wegen einer Hemmkörperbildung häufig zu Therapien gebracht werden müssen:

- Die begleitende Person kann in ganz Deutschland kostenlos öffentliche Verkehrsmittel benutzen.

- Der Eintritt in Museen und bei kulturellen Veranstaltungen ist teilweise ermäßigt oder kostenlos.

»G« wie gehbehindert

Als gehbehindert werden Menschen eingestuft, die nicht ohne erhebliche Schwierigkeiten und Gefahren übliche Wegstrecken zu Fuß zurücklegen können. Das gilt beispielsweise für Säuglinge und Kleinkinder mit Hämophilie und kann folgende Vorteile haben:

- Unentgeltliche Benutzung der Bahn,
- Kfz-Steuererleichterungen,
- Fahrtkostenpauschbetrag.

Den Antrag auf einen Schwerbehindertenausweis stellt man in den meisten Bundesländern bei Versorgungsämtern, in einigen Bundesländern auch bei Landratsämtern. Auf der Internetseite www.versorgungsaeemter.de erfahren Sie, welche Behörden in Ihrem Bundesland für den Schwerbehindertenausweis zuständig sind.

WISSEN

Wichtig für den Schwerbehindertenausweis

Wenn Sie die Absicht haben, einen Antrag zu stellen, wenden Sie sich vorher an Ihr Hämophiliezentrum oder Ihren behandelnden Arzt. Dies hat den Vorteil, dass Sie dem Antrag einen entsprechend aussagekräftigen Arztbericht beifügen können. Allerdings genügt

dieser Bericht oft nicht, um die tatsächlichen Einschränkungen im Leben Ihres Kindes zu beschreiben. Daher sollten Sie auf einem Beiblatt schildern, welche Auswirkungen die Krankheit auf den Tagesablauf und das Leben Ihres Kindes hat.

Wenn der Bescheid nicht so ausfällt wie erhofft, kann innerhalb eines Monats Widerspruch eingelegt werden. Wird der Antrag im Anschluss abgelehnt, besteht noch die Möglichkeit, Klage beim Sozialgericht einzureichen. Spätestens dann

empfiehlt es sich auch, einen spezialisierten Rechtsanwalt zu beauftragen. Fachanwälte für Sozialrecht finden Sie beispielsweise unter www.anwaltsauskunft.de.

Service

Adressen

Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. (DHG)

Interessengemeinschaft für Patienten, die an einer angeborenen oder erworbenen Blutungskrankheit leiden, deren Angehörige und ihre medizinischen Betreuer.
Neumann-Reichhardt-Straße 34
22041 Hamburg
Tel. 040 6722970
Fax 040 6724944
www.dhg.de

Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. (IGH)

Bundesweit tätiger Patientenverband, der die Interessen der Menschen, die an einer angeborenen Blutungskrank-

heit leiden, sowie ihrer Angehörigen, vertritt. Die Mitglieder der IGH e.V. sind Betroffene, Angehörige, Freunde, Förderer, Ärzte und Wissenschaftler. Zu finden sind Diskussionsforen, Themengebiete, News und Hämophiliezentren.
Remmingsheimer Str. 3
72108 Rottenburg am Neckar
Tel. 07472 22648
www.igh.info

World Federation of Hemophilia

www.wfh.org

Österreichische Hämophiliegesellschaft

www.bluter.at

Schweizerische Hämophiliegesellschaft

www.shg.ch

Hämophilieportal

www.faktorviii.de

Weitere Informationen für Betroffene und Fachkreise

www.haemophilie.org

Weitere hilfreiche Internetadressen

www.berufe-haemophilie.de

www.versorgungsaeemter.de

www.anwaltsauskunft.de

Register

Blutungen 15

- Blutungen im Bauchbereich 15
- Blutungen im Brustbereich 15
- Blutungen im Halsbereich 15
- Blutungen im Kopf- und Gehirnbereich 15
- Blutungen im Mund 13
- Gelenkblutungen 13
- Gelenk- und Muskelblutungen 17
- Haut- und Weichteilblutungen 13
- Muskelblutungen 13
- Hemmkörper 10
 - Gerinnungsfaktor 11
 - Halbwertszeit 14
 - Hemmkörpertiter 13
 - Recovery 14
- Immuntoleranzinduktion 28
- Inhibitortherapie 44
- Spritzen 48
- Jugendliche 55
- Kindergarten 52
- Reisen 57
- Schulbesuch 52
 - Unterrichtsausfall 56
- Schwerbehindertenausweis 58
- Sport 57

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Umschlaggestaltung und Layout:
CYCLUS Visuelle Kommunikation, Stuttgart

Bildnachweis:

Umschlagfoto: Fotolia/nata_zhekova
Fotos im Innenteil: Fotolia/nata_zhekova
Zeichnungen: S. 11: Christine Lackner, Ittlingen
Die abgebildeten Personen haben in keiner Weise etwas mit der Krankheit zu tun.

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse. Ganz besonders gilt das für die Behandlung und die medikamentöse Therapie. Bei allen in diesem Werk erwähnten Dosierungen oder Applikationen, bei Rezepten und Übungsanleitungen, bei Empfehlungen und Tipps dürfen Sie darauf vertrauen: Autoren, Herausgeber und Verlag haben große Sorgfalt darauf verwandt, dass diese Angaben dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes entsprechen. Rezepte werden gekocht und ausprobiert. Übungen und Übungsreihen haben sich in der Praxis erfolgreich bewährt.

Eine Garantie kann jedoch nicht übernommen werden. Eine Haftung des Autors, des Verlags oder seiner Beauftragten für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden ist ausgeschlossen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen®) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

1. Auflage

© 2017 TRIAS Verlag in Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart

Printed in Germany

Satz und Repro: Fotosatz Buck, Kumhausen
gesetzt in: Adobe InDesign CS6
Druck: AZ Druck und Datentechnik GmbH,
Kempten

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier



Besuchen Sie uns auf facebook!
[www.facebook.com/
trias.tut.mir.gut](http://www.facebook.com/trias.tut.mir.gut)



Lassen Sie sich inspirieren!
[www.pinterest.com/
triasverlag](http://www.pinterest.com/triasverlag)