

Aus dem Institut für Klinische Hämostaseologie  
und Transfusionsmedizin  
Universität des Saarlandes, Campus Homburg  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler

**Modellprojekt zur Verbesserung der Lebensqualität und  
Behandlungszufriedenheit von Hämophilie-Patienten durch eine mobile ambulante  
Versorgung**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
der Medizinischen Fakultät  
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES  
2024**

vorgelegt von: Christian Schleicher  
geb. am: 29.12.1976 in Ingelheim am Rhein

Tag der Promotion:

26. Juli 2024

Dekan:

Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter:

Prof. Dr. Hermann Eichler

Prof. Dr. Johannes Jäger

## Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung .....	1
1.2 Summary .....	2
2. Einleitung .....	4
2.1 Vorstellung des Krankheitsbildes der Hämophilie .....	4
2.2 Behandlung der Hämophilie in der Historie bis heute .....	7
2.3 Bedeutung der Hämophilie-Zentren in der Behandlung.....	13
2.3.1 Aufbau und Art der Hämophilie-Zentren in Deutschland und Europa.....	15
2.3.2 Aufbau des Hämophilie-Zentrums am UKS .....	19
2.4 Fragestellung der Promotion .....	20
2.5 Ziele des Projektes.....	21
2.6 Planung und Vorbereitung des Projektes .....	22
2.7 Ablauf des Projektes.....	22
3. Material und Methodik.....	25
3.1 Fragebogen zur Erfassung klinischer Daten.....	25
3.2 Fragebögen zur Erhebung soziodemographischer Daten (Fragen zur persönlichen Lebenssituation) .....	26
3.3 Messung der Patientenadhärenz .....	26
3.4 Fragebögen zur Messung der Lebensqualität von Hämophilen .....	28
3.5 Fragebögen zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit (Hemo-Sat <sub>A</sub> und Hemo-Sat <sub>P</sub> ).....	29
3.6 Fragebogen zur MHA.....	30
3.7 Statistische Analyse.....	32
4. Ergebnisse .....	33
4.1 Klinische Daten .....	33
4.2 Soziodemographische Daten .....	39
4.3 Adhärenz .....	42
4.3.1 Adhärenz (Erwachsene).....	42
4.3.2 Adhärenz (Kinder und Jugendliche).....	43
4.3.3 Vergleich Adhärenz in Subgruppen und zwischen erster und zweiter Befragung .....	43
4.4 Lebensqualität (Haem-A-QoL, Haemo-QoL) .....	44
4.4.1 Lebensqualität der Erwachsenen (Haem-A-QoL) .....	44
4.4.2 Vergleich der Behandlungszufriedenheit in Subgruppen bei den Erwachsenen .....	45
4.4.3 Lebensqualität der Kleinkinder (4-7 Jahre), Kinder (8-12 Jahre) und Jugendlichen (13-17 Jahren) (Haemo-QoL) .....	53
4.4.4 Vergleich Selbsteinschätzung/Fremdeinschätzung der Lebensqualität durch die Kinder/Jugendlichen und ihrer Eltern .....	55
4.4.5 Vergleich der Lebensqualität zwischen erster und zweiter Befragung .....	57
4.5 Behandlungszufriedenheit .....	61
4.5.1 Vergleich Behandlungszufriedenheit Erwachsene und Eltern .....	61
4.5.2 Vergleich Behandlungszufriedenheit erste und zweite Befragung.....	63
4.5.3 Vergleich Behandlungszufriedenheit einzelner Subgruppen .....	64

4.6 Aktivitäten der MHA.....	67
4.6.1 Ergebnisse der Befragungen zu Beginn des Projektes .....	67
4.6.2 Ergebnisse der Befragungen am Ende des Projektes.....	74
4.6.3 Vergleich der Daten zwischen beiden Befragungen.....	77
5. Diskussion .....	79
5.1 Klinische Daten .....	79
5.2 Soziodemographie .....	81
5.3 Adhärenz .....	82
5.4 Lebensqualität .....	85
5.5 Behandlungszufriedenheit .....	89
5.6 Mobile Hämophilie-Ambulanz.....	91
5.7 Vergleichbare Projekte einer Mobilen Hämophilie-Ambulanz.....	93
5.8 Einfluss der Telemedizin auf die zukünftige Hämophiliebehandlung .....	94
5.9 Bedeutung der Zentren und der Spezialisten für die Hämophilie .....	96
5.10 Zusammenfassende Beurteilung der Mobilen Hämophilie-Ambulanz .....	97
6. Verzeichnis.....	99
6.1 Literaturverzeichnis.....	99
6.2 Tabellenverzeichnis.....	115
6.3 Abbildungsverzeichnis .....	116
6.4 Abkürzungsverzeichnis .....	116
7. Publikationen mit direktem Bezug zum Promotionsprojekt .....	118
7.1 Danksagung.....	118
8. Lebenslauf .....	119

## 1. Zusammenfassung

Eine der wesentlichen Voraussetzungen für einen dauerhaften Behandlungserfolg bei Patienten mit Hämophilie ist eine enge Bindung an ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum. Erstmals wurde mit der Implementierung einer mobilen Hämophilie-Ambulanz (MHA) des Haemophilia Comprehensive Care Centres (HCCC) am Universitätsklinikum des Saarlandes eine externe ambulante Versorgungsmöglichkeit für Hämophile und ihre Familien eingerichtet, welche die ländliche Region des Bundeslandes Saarland versorgen sollte. Neu an diesem Projekt war, dass ein Mitarbeiter des Hämophilie-Zentrums direkt zu dem Patienten nach Hause kam. Der Hämophile konnte somit in seiner häuslichen Umgebung näher kennengelernt werden. Mögliche Probleme und Schwierigkeiten der Patienten sollten frühzeitig erkannt werden, um gegebenenfalls zeitnah Hilfsangebote anbieten zu können.

Ziel des Projektes war es herauszufinden, ob die zusätzlichen Leistungen einer MHA zu einer Verbesserung der Lebensqualität, der Behandlungszufriedenheit und der Therapie-Adhärenz führen und letztendlich dadurch ein positiver Effekt auf die jährliche Blutungsrate erzielt wird.

Es handelte sich dabei um ein zeitlich befristetes Modellprojekt zur Optimierung der Versorgung von Hämophilie-Patienten. Die Laufzeit betrug drei Jahre und wurde durch finanzielle Unterstützung der Firma Baxter Deutschland GmbH ermöglicht. Die Hausbesuche im privaten Umfeld wurden mit einem Projekt-PKW durchgeführt.

Bei den Studienteilnehmern wurden während des Projektes zwei Interviews im Abstand von mindestens zwölf Monaten durchgeführt. In den Befragungen wurden klinische und soziodemographische Daten erhoben. Zur Messung der Lebensqualität und zur Behandlungszufriedenheit wurden die etablierten Fragebögen Haem-A-QoL und Hemo-QoL sowie Hemo-Sat<sub>A/P</sub> verwendet. Die erwachsenen Patienten und Eltern wurden über ihre Bedürfnisse und Erwartungen an eine MHA befragt. Die Therapie-Adhärenz wurde anhand definierter Kriterien von den Hämophiliebehandlern beurteilt.

In die Studie wurden 79 Patienten eingeschlossen. Es waren 56 erwachsene Hämophile mit einem durchschnittlichen Alter von 37,4 Jahren ( $SD = 16,4$ , Spannweite 17 bis 78 Jahre) und 23 Kinder und Jugendliche ( $MW = 9,8 \pm 4,2$  Jahre, Spannweite 3-16 Jahre). Insgesamt hatten 62 % der Patienten eine schwere Form einer Hämophilie und 48,1 % waren auf eine Faktor-Prophylaxe eingestellt. Eine Heimselbstbehandlung wurde von 79,4 % aller Studienteilnehmer durchgeführt. Die Erwachsenen hatten zu Beginn des Projektes eine mittlere Anzahl an Gelenkblutungen pro Jahr von 2,5 ( $SD = 5,4$ ) und die Kinder und Jugendlichen von 0,4 ( $SD = 1,7$ ). Die Entfernung zum Hämophilie-Zentrum lag im Median bei 43,5 km (Spannweite 3-200 km).

Zusammenfassend berichteten die erwachsenen Hämophilen ( $MW = 23,1 \pm 17,1$ ) und die Kinder und Jugendlichen ( $MW = 24,3 \pm 11,1$ ) über eine bereits sehr hohe Lebensqualität in der ersten Befragung. Die gemessene Behandlungszufriedenheit wurde bereits zu Beginn des Projektes von den Erwachsenen ( $MW = 11,2 \pm 9,5$ ) und den Eltern ( $MW = 14,3 \pm 7,4$ ) als sehr hoch angegeben und einem Großteil der Studienteilnehmer wurde von den Behandlern eine gute Adhärenz bescheinigt.

Die zweite Befragung ergab bei den Erwachsenen eine signifikante Verbesserung in den Dimensionen 'Arbeit' ( $p < 0,028$ ), 'Zurechtkommen' ( $p < 0,001$ ) und im 'Gesamtergebnis des Haem-A-QoL' ( $p < 0,033$ ). Die Eltern beurteilten die Lebensqualität ihrer Kinder in einigen Bereichen signifikant besser als in der ersten Befragung. Die Behandlungszufriedenheit war bei der Zweitbefragung ähnlich hoch wie zu Beginn des Projektes ohne signifikante Veränderungen. In der Adhärenz konnte bei den Studienteilnehmern eine Verbesserung mit einer geringen Effektstärke nach Cohen nachgewiesen werden ( $p < 0,015$ ;  $d = -0,29$ ). Eine Änderung der Anzahl der jährlichen Blutungsrate und der jährlichen Anzahl an Gelenkeinblutungen konnte jedoch nicht aufgezeigt werden.

Die Einrichtung einer MHA wurde von den erwachsenen Hämophilen und den Familien hämophiler Kinder sehr gut angenommen. Es hielten 92,4 % aller Studienteilnehmer eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum für 'ziemlich/sehr wichtig'. Das Konzept einer MHA wurde von 88,6 % als 'ziemlich/sehr wichtig' angesehen. Ein Großteil der Studienteilnehmer nahm während des Projektes bereits Leistungen der MHA in Anspruch. Diese betrafen hauptsächlich professionelle und patientenspezifische Informationen für die Lehrer und Ärzte der Patienten sowie die Beratung der Patienten bei sozialrechtlichen Fragen und Unterstützung bei Behördengängen.

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass das Konzept einer MHA von den Patienten sehr gut angenommen und genutzt wurde. Eine MHA erweitert das Spektrum der Behandlungsoptionen eines HCCC und ist eine sinnvolle Ergänzung in der Versorgung dieser Patienten. Insbesondere junge Familien mit Kindern, ältere Hämophile mit körperlichen Einschränkungen sowie Patienten mit fehlender Transportmöglichkeit zum Hämophilie-Zentrum und schlechter Anbindung an öffentliche Verkehrsmittel profitieren von einer MHA.

## **1.2 Summary**

For persons with haemophilia (PWHs) a close tie to a specialized centre is an essential key for a lasting treatment success. For the first time, with the implementation of a mobile haemophilia outpatient care (MHOC) at the Haemophilia Comprehensive Care Centre (HCCC) of the Saarland University Hospital, an external outpatient care option for persons with haemophilia and their families was set up, which was intended to provide care in the rural region of the federal state of Saarland. The novelty of this project

was that a staff member of the haemophilia centre came directly to the patients' homes. Persons with haemophilia could thus be got to know more closely in their home environments. Possible problems and difficulties should be identified at an early stage in order to offer help promptly if necessary.

The aim of the project was to find out whether the additional services of a mobile haemophilia outpatient care (MHOC) lead to an improvement in quality of life, treatment satisfaction and therapy adherence and ultimately have a positive effect on the annual bleeding rate.

This was a temporary model project to optimize the care of hemophilia patients. The duration of the project was three years and has been made possible through financial support from Baxter Germany GmbH. The home visits were done by a project car.

During the project, two interviews were carried out with the study participants at least twelve months apart. Clinical and sociodemographic data were collected. Quality of life and treatment satisfaction were measured by established and validated questionnaires (Haem-A-QoL/Haemo-QoL and Hemo-Sat<sub>A</sub>/Hemo-Sat<sub>P</sub>). The adults and parents were interviewed about their needs and expectations towards a mobile haemophilia outpatient care. Therapy adherence was assessed by the haemophilia physicians using defined criteria.

Seventy-nine patients were included in the study (56 adults, 23 children), with a mean age of  $37.4 \pm 16.4$  years (range 17-78) and  $9.8 \pm 4.2$  years (range 3-16). In total, 62 % of the patients were severely affected and 48.1 % received a permanent prophylaxis. Home treatment was done by 79.4 % of all study participants. At the beginning of the project, the adults had a mean number of annual joint bleeds of 2.5 ( $SD = 5.4$ ) and the children and adolescents 0.4 ( $SD = 1.7$ ). Median travel distance to the Haemophilia treatment centre was 43.5 km (range 3-200).

In summary, the adults ( $M = 23.1 \pm 17.1$ ), the children and adolescents ( $M = 24.3 \pm 11.1$ ) reported a good quality of life in the first survey. The treatment satisfaction measured was already stated to be very high by the adults ( $M = 11.2 \pm 9.5$ ) and parents ( $M = 14.3 \pm 7.4$ ) at the beginning of the project. The majority of study participants were evaluated to have a good treatment adherence.

After one year follow-up of the mobile haemophilia outpatient care, a significant improvement was seen in the haemophilia-related quality of life in the domains 'work' ( $p < 0.028$ ), 'dealing' ( $p < 0.001$ ) and 'total score' ( $p < 0.033$ ) by the adults. Parents rated their children's quality of life significantly better in some areas in the second interview. Treatment satisfaction was similar to the results at the beginning of the project. There were seen no significant changes. An improvement in adherence was demonstrated in the

study participants with a small effect size according to Cohen ( $p < 0,015$ ;  $d = -0,29$ ). However, no change in the number of annual bleeding rate and the annual number of joint bleeds could be seen.

The establishment of a mobile haemophilia outpatient care was well accepted by the adults and families of a child with haemophilia. 92.4 % of all study participants considered an intense binding to the Haemophilia Treatment Centre as 'rather/very important' and 88.6 % saw the concept of a mobile haemophilia outpatient care as 'rather/very important'. A large part of the study participants already used services during the project. These mainly concerned professional and patient-specific information for the patients' teachers and physicians as well as advice on social law issues and support in dealing with authorities.

The results of this study show that the concept of a mobile haemophilia outpatient care was very well received and used by the patients. A mobile haemophilia outpatient care expands the spectrum of treatment options at a Haemophilia Comprehensive Care Centre (HCCC) and is a meaningful supplement in the care of people with haemophilia. In particular, young families with children, elderly with physical restrictions as well as patients with limited access to the Haemophilia Treatment Centre profit from the concept of a mobile haemophilia outpatient care.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Vorstellung des Krankheitsbildes der Hämophilie**

Die Hämophilie ist eine schon im Altertum beschriebene Gerinnungsstörung, welche mit einer verstärkten Blutungsneigung einhergeht. Die wahrscheinlich frühesten schriftlichen Erwähnungen einer Hämophilie finden sich im Talmud im 2. Jahrhundert vor Christus und in alten hebräischen Schriften (Katzenelson, 1958; Rosner, 1969). Es wurde überliefert, dass nach einer Anordnung des Rabbiners Judah die Beschneidung des dritten Sohnes einer Frau untersagt wurde, nachdem die ersten beiden Söhne nach der Beschneidung an einer Blutung verstarben.

Die Bezeichnung „Hämophilie“ bedeutet wörtlich aus dem Griechischen übersetzt „Liebe zum Blut“ und wurde 1828 erstmals durch Hopff, einem Schüler Schönleins in Zürich, in seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen“ verwendet (Hopff, 1828; Seitz, 2006).

Es litten mehrere Mitglieder des europäischen Hochadels und der Herrscherfamilien an einer Hämophilie. Die wohl bekannteste Überträgerin (Konduktorin) für Hämophilie war Queen Victoria. Die Hämophilie wurde deshalb auch als „Krankheit der Könige“ bezeichnet. Bekannteste Beispiele sind das



englische und spanische Königshaus sowie die russische Zarenfamilie (Maclean, 1968; Destaing, 1971; Aronson, 2000). Genetische Untersuchungen ergaben, dass es sich bei der „Krankheit der Könige“ um eine Hämophilie B handelte (Lannoy und Hermans, 2010; Rogaev et al., 2009).

Die Hämophilie ist eine plasmatische Gerinnungsstörung und geht mit einer verstärkten Blutungsneigung einher, die abhängig ist von dem Schweregrad der Erkrankung. Man unterscheidet als wesentliche Formen die Hämophilie A von der Hämophilie B. Der Vererbungsmodus ist bei beiden Erkrankungen X-chromosomal rezessiv. Bei der Hämophilie A ist die Faktor VIII-Aktivität im Plasma vermindert und bei der Hämophilie B die Faktor IX-Aktivität. Die Inzidenz der Hämophilie A wird auf 1:5000 Knabengeburt geschätzt. Die Hämophilie B kommt seltener mit einer geschätzten Inzidenz von 1:30.000 Knabengeburt vor (Mannucci und Tuddenham, 2001). Die Hämophilie A ist für ca. 80 % - 85 % aller Hämophiliefälle weltweit verantwortlich, die restlichen 15 % - 20 % verteilen sich auf die Hämophilie B (Srivastava et al., 2020). Die Hämophilie kommt in allen Ethnien und auf allen Kontinenten vor (Mannucci und Tuddenham, 2001). Es wurden in den Datenbanken über 3000 verschiedene Varianten in dem Faktor VIII-Gen und über 1000 verschiedene Mutationen in dem Faktor IX-Gen, welche verantwortlich für die Hämophilie A und B sind, beschrieben (Pezeshkpoor et al., 2022). Die häufigste Mutation bei der schweren Hämophilie A mit einem Anteil von 30 % - 45 % ist die Intron 22-Inversion (Lakich et al., 1993; Naylor et al., 1993). Es kommen jedoch auch Missense-Mutationen, Nonsense-Mutationen, Inversionen, Deletionen, Duplikationen und Insertionen als genetische Ursache einer Hämophilie A vor (Pezeshkpoor et al., 2022). Punktmutationen sind die häufigste Ursache einer Hämophilie B (Rallapalli et al., 2013). Zwei von drei Fällen einer Hämophilie werden in der Familie vererbt, während ein weiteres Drittel aufgrund einer spontanen Neumutation auftritt (Srivastava et al., 2020). Beide Hämophilie-Formen werden aktuell in drei Schweregrade eingeteilt (siehe Tabelle 1). Die milde Form der Hämophilie wurde in der Vergangenheit noch in eine milde ( $>5 \leq 15$  %) und in eine Subhämophilie (15-50 %) unterteilt (siehe Querschnittsleitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 2014).

**Tabelle 1: Schweregrade der Hämophilien A und B (nach dem Faktor VIII und Faktor IX Subcommittee der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase, siehe White et al., 2001)**

Bezeichnung des Schweregrades	Faktor 8-/9-Ausgangsaktivität (%)
Schwere Hämophilie	< 1%
Mittelschwere Hämophilie	1 - 5%
Milde Hämophilie	> 5% - < 40%

In Deutschland waren 2020 laut dem Jahresbericht des Deutschen Hämophileregisters (DHR) 4701 Menschen mit einer Hämophilie gemeldet. Von diesen hatten 2981 Personen eine schwere Form der Hämophilie. In den Vereinigten Staaten von Amerika waren ca. 20000 Menschen von einer Hämophilie betroffen (Hartmann und Croteau, 2016). Weltweit wurde im Jahr 2019 die Anzahl an hämophilen Patienten auf 1.125.000 Patienten geschätzt, wovon 418.000 von einer schweren Form betroffen sein sollten (Iorio et al., 2019).

Die drei Schweregrade der Hämophilie sind klinisch mit einer unterschiedlich ausgeprägten Blutungsneigung verbunden. Patienten mit einer schweren Form haben eine Neigung zu Spontanblutungen, vor allem im muskuloskeletalen Bereich (Oldenburg et al., 2018). Besonders Blutungen in die Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenke kommen häufig vor. Es entsteht dann das Bild einer Hämophilen Arthropathie. Diese werden durch rezidivierende Blutungen in das gleiche Gelenk verursacht (Valentino, 2010). Es entwickelt sich eine reaktive, chronische Arthritis mit Entzündung und Proliferation der Synovia, welche zu einer Schädigung des Knorpels mit subchondralen Erosionen, Zystenbildung und Knorpelverlust führt und letztendlich zu einer Zerstörung mit vollständigem Funktionsverlust des Gelenkes führt. Dabei fördern sich die Gelenkeinblutungen und die pathologischen Veränderungen des Gelenkes gegenseitig, so dass sich ein sogenannter „circulus vitiosus“ ausbildet (Knobe und Berntorp, 2011). Historische Daten ergaben, dass 90 % aller Hämophilen mit einer schweren Form der Hämophilen Arthropathie betroffen waren in einer Anzahl von 1-6 Gelenken (Aledort et al., 1994). Bei Patienten mit einer schweren Hämophilie, welche mit einer Bedarfstherapie behandelt wurden, sind die häufigsten betroffenen Lokalisationen einer Arthropathie das Kniegelenk (45 %), das Ellbogengelenk (30 %), das Sprunggelenk (15 %), das Schultergelenk (3 %) und die Handgelenke (2 %) (Knobe und Berntorp, 2011). Heute sind bei Patienten mit einer Regelsubstitution hauptsächlich die Sprunggelenke von einer Blutung betroffen (Stephenson et al., 2009; Oldenburg et al., 2015).

Bei der mittelschweren Hämophilie ist die Blutungsneigung weniger stark ausgeprägt. Es kommt zu gelegentlichen spontanen Blutungen sowie zu verlängerten Blutungen nach kleinen Traumata oder Operationen (Srivastava et al., 2020). Gelenkeinblutungen kommen nur sehr selten vor. Es gibt jedoch auch sehr große individuelle Unterschiede in der Blutungsneigung bei den einzelnen Hämophilen. Bei der milden und der Subhämophilie ist die Faktor VIII-/IX-Aktivität zumeist ausreichend für die Aufrechterhaltung einer suffizienten Hämostase, so dass normalerweise keine spontanen Blutungen beobachtet werden. Im Falle eines Traumas oder bei invasiven oder operativen Eingriffen kann es jedoch auch hier zu schweren Blutungskomplikationen kommen (Benson et al., 2018). Es können bei allen Schweregraden der Hämophilie auch lebensbedrohliche Blutungen auftreten. In diesen Fällen sind besonders Hirnblutungen, Einblutungen im Bereich Hals/Rachen und gastrointestinale Blutungen zu nennen (Srivastava et al., 2020).

Die Hämophilie führt nach der irreversiblen Zerstörung der Gelenke zu einer bleibenden körperlichen Behinderung (Srivastava et al., 2020). Vor dem Beginn der modernen Substitutionstherapie mit Faktorenpräparaten führte die Hämophilie zu schweren körperlichen Behinderungen bereits in jungen Jahren und häufig zu einem vorzeitigen Tod. Die Teilnahme am vollwertigen sozialen Leben war begrenzt oder nicht vorhanden (Holstein et al., 2014). Hämophile hatten schlechtere Bildungschancen aufgrund häufiger schulischer Fehltage. Sie waren häufig von Schmerzmitteln abhängig und arbeitsunfähig (Aledort, 2016). Die familiären Bedingungen waren durch den erhöhten Pflegebedarf der betroffenen Kinder schwierig. Auch Schuldgefühle der Mutter wegen der erblichen Weitergabe konnten die familiäre Situation zusätzlich erschweren. Insbesondere das gleichzeitige Vorliegen einer HIV-Infektion des Kindes neben der Hämophilie konnte die psychische Belastung der Mütter bei einem negativen Lebensereignis verstärken (Drotar et al., 1997). Erwachsene mit einer schweren Hämophilie A haben mehr Fehltage im Beruf, sind seltener vollzeitbeschäftigt und häufiger von einer Berufsunfähigkeit als die Allgemeinbevölkerung betroffen (Cassis et al., 2012; Brown et al., 2020).

Zusammenfassend führt eine Hämophilie zu klinischen (Behandlungskomplikationen, Bildung eines Hemmkörpers, Schmerzen und Arthropathie), psychologischen (Stress, Ängste, Depressionen, Stigmatisierung und Diskriminierung) und zu ökonomischen (Behandlungskosten, zusätzliche Kosten bei Reisen, Fehltage bei der Arbeit) Belastungen der Betroffenen und ihrer Familien (von Mackensen und Gringeri, 2010).

## **2.2 Behandlung der Hämophilie in der Historie bis heute**

Einer der ersten beschriebenen Fälle einer erfolgreich behandelten vital bedrohlichen Blutung bei einer Hämophilie durch eine Bluttransfusion wurde im August 1840 durch den englischen Anatomen und Chirurgen Samuel Lane beschrieben (Farr, 1981).

1946 beschrieb der amerikanische Chemiker Edwin J. Cohn (1892-1953) die sogenannte Cohn-Plasmafraktionierung (Cohn et al., 1946). In diesem Verfahren werden Plasmaproteine durch Fällung unter anderem mit Ethanol gewonnen. Dabei werden in der sogenannten Cohn-Fraktion 1 vorwiegend Plasmaproteine der Gerinnung wie Fibrinogen und Faktor VIII gewonnen. Obwohl die gewonnenen Dosen an Faktor VIII eher gering waren, wurde das Verfahren bei der Therapie von Hämophilen angewendet. Diese Entwicklung führte 1958 zu ersten Anwendungen einer prophylaktischen Faktorsubstitution in Schweden, dem sogenannten "Malmö Protokoll" (Schramm, 2014). Dr. Inga Marie Nilsson und ihre Arbeitsgruppe konnten bereits Anfang der 1960iger Jahre erstmals durch Einführung einer regelmäßigen prophylaktischen Gabe von Faktor VIII eine Reduktion der Frequenz schwerer Blutungsereignisse zeigen, indem eine schwere Form der Hämophilie A in eine mildere Form durch die Substitution umgewandelt wurde (Nilsson et al., 1962; Ahlberg, 1965). Obwohl die Verfügbarkeit und

Sicherheit der Blutprodukte die breite Anwendung einschränkte, begann Dr. Nilsson eine frühzeitige prophylaktische Gabe von Faktor VIII bei jungen Kindern in Schweden mit einer Hämophilie A (Nilsson et al., 1970). So konnte sie mit ihrer Arbeitsgruppe in Beobachtungsstudien sowohl eine physikalische als auch eine radiologische Verbesserung der Gelenkfunktion zeigen (Nilsson et al., 1992).

Die Entwicklung von Kryopräzipitaten durch Dr. Judith Graham Pool (1919-1975) führte in den 1960er Jahren zu einer weiteren deutlichen Verbesserung der Therapie Hämophiler. Bei der Kryopräzipitation wird tiefgefrorenes Plasma langsam aufgetaut, dabei lösen sich nicht alle im Plasma enthaltenen Proteine sofort auf. Es bildet sich ein trüber Niederschlag, das sogenannte Kryopräzipitat. In diesem Kompartiment sind hohe Dosen des Faktors VIII enthalten, welche im Notfall den Patienten verabreicht werden können (Pool et al., 1964; Pool, 1970). Durch diese Entdeckung waren erstmals durch Infusion eines Kryopräzipitates notfallmäßige und elektive operative Eingriffe möglich (Pool und Shannon, 1965).

Die moderne Behandlung der Hämophilie begann Ende der 1960er Jahre und in den 1970er Jahren, als die ersten gefriergetrockneten Konzentrate in ausreichenden Mengen auf den Markt kamen, welche hohe Dosen Faktor VIII und IX enthielten. Diese Faktorenkonzentrate konnten leicht gelagert werden. Dies ermöglichte den Beginn der Heimselbstbehandlung (Franchini und Mannucci, 2014). Pionierarbeit wurde in dieser Zeit wieder von Dr. Nilsson und Ake Ahlberg in Schweden geleistet. Durch einen frühzeitigen regulären Beginn einer Gabe von Faktor VIII vor Beginn der ersten schweren Blutungen konnte eine schwere Hämophilie in eine moderate bis milde Form umgewandelt werden (Nilsson, 1993). Diese sogenannte Primärprophylaxe verhinderte einen Großteil der Blutungen und führte zu einer Verbesserung der Gelenkfunktionen. Ab 1971 wurde von Prof. Dr. Egli und Dr. Brackmann das Prinzip der Heimselbstbehandlung im Hämophilie-Zentrum an der Universität Bonn begonnen. Die ersten Berichte zur Heimselbstbehandlung in Deutschland an 130 Patienten wurden im Jahr 1972 veröffentlicht (Egli und Brackmann, 1972). Auch in den USA starteten in den frühen Siebzigern amerikanische Ärzte erstmals damit, Hämophilie-Patienten in Heimselbstbehandlung mit Plasmakonzentraten erfolgreich zu behandeln (Rabiner und Telfer, 1970; Aledort, 1996). Internationale Empfehlungen zur Heimselbsttherapie wurden erstmals 1977 veröffentlicht (Allain et al., 1977). Die Implementierung der Heimselbstbehandlung führte zu einem früheren Beginn der Therapie von Blutungen. Dies machte sich in einer Verringerung von muskulo-skeletalen Schäden und einer Reduktion von Krankenhausbesuchen bemerkbar, welches dann zu einer Verbesserung der Lebensqualität und letztendlich der Lebenserwartung führte (Aledort, 2016). Auch ergab in den USA der Bericht des Centers for Disease Control Surveillance Project 2001 eine Reduktion der Hospitalisierungen aufgrund von Blutungsereignissen, was jeweils auf die Heimselbstbehandlung zurückgeführt wurde (Soucie et al., 2001). Eine Regelprophylaxe mit rekombinanten Faktor VIII kann Gelenkschäden verhindern und vermindert die Anzahl von Gelenkeinblutungen und sonstiger Blutungen bei Kindern und Jugendlichen

mit einer schweren Hämophilie A (Marco-Johnson et al., 2007). Eine spätere Analyse ergab, dass nur der Beginn einer Regelprophylaxe vor dem vierten Lebensjahr und ein normales Körpergewicht die Gelenkbeweglichkeit erhalten konnte (Manco-Johnson et al., 2017). Ein frühzeitiger Beginn einer Prophylaxe vor Auftreten der ersten Blutung bei einem Kind mit einer schweren Form war zu dem Zeitpunkt des Projektes der Goldstandard in der Behandlung der Hämophilie (Oldenburg, 2015).

Mit der Entwicklung von Desmopressin im Jahr 1977 wurde eine neue, kostengünstige Behandlungsalternative für Patienten mit einer mittelschweren und milden Hämophilie verfügbar. Bis zu diesem Zeitpunkt gab es nur aus Blutplasma gewonnene Faktorenkonzentrate, welche nicht virusinaktiviert waren. Desmopressin konnte zur Behandlung von Blutungen bei dieser Gruppe von Hämophilen verwendet werden (Mannucci et al., 1977).

Die deutlichen Fortschritte in der Therapie der Hämophilie wurde zu Beginn der 1980er Jahre durch das Auftreten der ersten Infektionen mit HIV sowie Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Virus bei Hämophilen durch verunreinigtes Spenderblut in den 1980er Jahren unterbrochen (Mannucci, 2002; Aledort, 2016). Die damals gewonnenen Faktor-VIII-/IX-Konzentrate stammten von tausenden Blutspendern und virusinaktivierende Verfahren wurden zu diesem Zeitpunkt noch nicht eingesetzt. Ein Teil der HIV-Übertragungen wäre wohl vermeidbar gewesen, wenn frühzeitiger und konsequenter auf die Warnungen vor HIV-Infektionen durch Blutprodukte reagiert worden wäre. Im Jahr 1981 war das pasteurisierte Faktor VIII/von Willebrand-Faktor Konzentrat Haemate<sup>®</sup> in Deutschland bereits zugelassen, welches von den Behringwerken hergestellt wurde (Schramm, 2014). Bei der Pasteurisierung wird das Blutplasma mit den enthaltenen Gerinnungsfaktoren auf mindestens 60°C (klassisches Verfahren von Pasteur) erwärmt, um Krankheitserreger, in diesem Fall zum Beispiel das HI-Virus, abzutöten. Neben der Pasteurisierung wurden weitere Verfahren zur Virusinaktivierung wie die Nanofiltration oder das sogenannte "solvent-detergent Verfahren" entwickelt und verwendet. Durch Einführung neuer Labormethoden (Franchini und Mannucci, 2014) konnten infizierte Blutspender immer früher identifiziert werden (Antikörpernachweis gegen Virusbestandteile sowie Nachweis viraler Nukleinsäuren). Die heute hergestellten plasmatischen Faktorenpräparate, welche nach GMP-Standards hergestellt werden, gelten durch die Anwendung einer Kombination von Virusinaktivierungsverfahren und der neuen diagnostischen Testverfahren bei Blutspendern aber als sicher (Srivastava, 2020).

Im Jahr 1984 gaben zwei verschiedene Arbeitsgruppen die erfolgreiche Klonierung und Expression des Faktor VIII-Gens an (Wood et al., 1984; Toole et al., 1984). Das Faktor IX-Gen wurde bereits im Jahr 1982 komplett entschlüsselt (Kurachi und Davie, 1982; Choo et al., 1982). Durch das Klonen der Gene der Faktoren VIII und IX wurde die industrielle Produktion von Faktorenpräparaten aus tierischen Zelllinien ermöglicht. Diese sogenannten rekombinanten Faktorenkonzentrate sind frei von menschlichem Blutplasma und somit virussicher. Die ersten klinischen Studien mit einem

rekombinanten Faktor VIII begannen im Juni 1988 (Schwartz et al., 1990). Im Jahr 1992 kamen die ersten zwei gentechnisch hergestellten (rekombinanten) Gerinnungsfaktoren VIII auf den Markt und in den weiteren Jahren folgten weitere (Lusher et al., 1993; Bray et al., 1994; White, 1997). Der erste Bericht über eine erfolgreiche Gabe eines rekombinanten Faktor IX-Präparates stammte aus dem Jahr 1989 (White et al., 1989). Doch erst im Jahr 1998 kam das erste rekombinante Faktor IX-Präparat auf den Markt (Franchini et al., 2013). Die Entwicklung der Forschung an rekombinanten Faktorenpräparaten ging weiter. Mittlerweile gibt es bereits die 3. Generation an rekombinanten Faktor VIII-Präparaten, welche sowohl im Kulturmedium als auch im Endprodukt frei von humanen und tierischen Proteinen sind (Pipe, 2008).

Im Jahr 2014 wurden Faktorenpräparate mit einer verlängerten Halbwertszeit eingeführt. (Schwartz et al., 2018). Diese führen aufgrund der Verlängerung einer wirksamen Faktoraktivität zu einer geringeren Anzahl an intravenösen Injektionen des Faktorenpräparates in der Woche und somit zu einer Reduktion der Therapiebelastung (Mannucci, 2015). Auch konnte in den ersten Zulassungsstudien eine geringe jährliche Blutungsrate sowohl für die Hämophilie A als auch für die Hämophilie B dokumentiert werden (Mahlangu et al., 2014; Powell et al., 2013). Von vielen Hämophilen, insbesondere von den Kindern und ihren die Injektion durchführenden Familienangehörigen wird die intravenöse Injektion als große Belastung empfunden. Durch die Einführung der halbwertszeitverlängernden Faktorenpräparate konnte in ersten Untersuchungen bereits eine Verbesserung der Belastung der Angehörigen erzielt werden. In Deutschland sind aktuell nach Information der Deutschen Hämophiliegesellschaft als Faktorenkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit fünf Faktor VIII-Präparate und drei Faktor IX-Präparate zugelassen.

Im Jahr 2018 kam ein neues bahnbrechendes Medikament zur Behandlung einer Hämophilie A auf den Markt. Der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>, Roche, USA) der IgG-Klasse imitiert die Funktion des aktivierten Faktor VIII-Moleküls nach, indem er jeweils an die Bindungsstellen für Faktor IXa und Faktor X bindet und so den Faktor X aktiviert (Sampei et al., 2015). In zahlreichen Phase 3 Studien zeigte sich ein guter Wirkeffekt mit Reduktion von Blutungen und ein gutes Sicherheitsprofil bei Patienten mit einer Hämophilie A sowohl mit als auch ohne einen Hemmkörper (Oldenburg et al., 2017; Mahlangu et al., 2018; Pipe et al., 2019; Young et al., 2019). Emicizumab wurde von der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) im Januar 2018 (Hemlibra Marketing Authorisation 2018) und in den USA im Oktober 2018 von der amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA (Hemlibra approval 2018) zur Behandlung der Hämophilie A zugelassen. Es wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie A mit Faktor VIII-Hemmkörpern und ohne Faktor VIII-Hemmkörper. Emicizumab kann in allen Altersgruppen angewendet werden (Fachinformation Emicizumab). Die Umstellung der Therapie von Faktor VIII-Präparaten auf Emicizumab erfolgte weltweit in hoher

Geschwindigkeit. Im dritten Quartal 2021 hatte Emicizumab die Zulassung für die Hämophilie A mit Hemmkörper in 107 Ländern und die Zulassung für die Hämophilie A ohne Hemmkörper in 95 Ländern (Mahlangu et al., 2022). Der große Vorteil der Emicizumabgabe im Vergleich zu der Regelsubstitution mit Faktorenkonzentraten ist die subkutane Applikation und die sehr lange Halbwertszeit von 4-5 Wochen (Klamroth, 2017). Es kann je nach Dosierung die Gabe von Emicizumab jede Woche, alle 2 Wochen oder alle 4 Wochen durchgeführt werden. Durch diesen neuen Therapieansatz wird aktuell diskutiert, ob die über Dekaden etablierte Regelsubstitution des fehlenden Faktors bei der Hämophilie A ersetzt werden kann. Die World Federation of Haemophilia (WFH) erklärte in ihren Leitlinien, dass Emicizumab zu einer Neubewertung der Konzepte und Definitionen der Prophylaxe führt (Srivastava et al., 2020). Eine Prophylaxe mit Emicizumab führte bei Hämophilen ohne einen Faktor VIII-Hemmkörper zu einer anhaltenden und bedeutenden Verbesserung in der Lebensqualität (gemessen durch Haemo-QoL-Fragebögen) sowie weniger Arbeitsfehltag als die bisherige Substitutionstherapie mit Faktorenkonzentraten (Skinner et al., 2021). In einem Fallbericht aus Chile konnte bei einem Kind mit einer schweren Hämophilie A und einem Hemmkörper nach einem Jahr Behandlung mit Emicizumab auch eine Besserung in der Lebensqualität sowie in klinischen Parametern nachgewiesen werden (Abarca-Villaseca V. und Soto-Arellano V., 2021). Die Lebensqualitätsverbesserung wird hauptsächlich durch die subkutane Gabe von Emicizumab statt der schmerzhaften wiederholten Punktionen der Venen bei der Faktorapplikation erzielt. In einer kürzlich publizierten Studie wurde Emicizumab erfolgreich auch bei Hämophilen mit einer moderaten und leichten Form angewendet (Négrier et al., 2023).

Aktuell gibt es weitere Medikamente in klinischen Studien zur Therapie der Hämophilie. Es wurden in der Vergangenheit mehrere Fallberichte veröffentlicht, in denen bei gleichzeitigem Vorhandensein von prothrombotischen Genpolymorphismen, wie zum Beispiel Faktor V-Mutation Typ Leiden G1691A, Prothrombin (Faktor II) -Genpolymorphismus G20210A, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Antithrombin Mangel, eine klinische Besserung der Blutungsneigung bei Hämophilie Patienten beobachtet wurde (Sehgal et al., 2015). Dies wurde damit erklärt, dass die prothrombotischen Genpolymorphismen die Gerinnung positiv unterstützen, und somit die Blutungsneigung der Hämophilie ein wenig abgeschwächt wird. Diese Beobachtungen führten zur Entwicklung von Therapieansätzen, welche in die Regulation der Gerinnung eingreifen. Es wurden Medikamente entwickelt, welche die Bildung von TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) hemmen oder die Synthese von Antithrombin vermindern.

Concizumab (mAb 2021) ist ein monoklonaler Antikörper, welcher selektiv die Faktor Xa-Bindungsstelle gegen des TFPI („Tissue Factor Pathway Inhibitor“) blockiert. Dies führt zu einem Anstieg der Produktion von Faktor Xa (Eichler et al., 2018). Es konnte eine erhöhte und effektive Thrombinbildung im Blutplasma nach subkutaner Gabe von Concizumab bei hämophilen Patienten und

bei Gesunden nachgewiesen werden (Waters et al., 2017; Eichler et al., 2019). In Phase 2 und Phase 3 Studien konnte ein gutes Sicherheitsprofil und eine gute Wirksamkeit bestätigt werden (Shapiro et al., 2022; Matsushita et al., 2023). In diesen Studien konnte auch eine Verbesserung in den Punkten körperliche Gesundheit und Schmerzen in Patientenbezogenen Fragebögen gezeigt werden. Der große Vorteil von Concizumab ist die subkutane Gabe im Vergleich zu der intravenösen Faktorapplikation und die Einsatzmöglichkeit bei der Hämophilie A und B (Pasca, 2022). In Kanada wurde Concizumab (Alhemo™) im März 2023 zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter ab 12 Jahren und bei Erwachsenen mit einer Hämophilie B und nachgewiesenen Faktor IX-Hemmkörper zugelassen (Keam, 2023). Ein Antrag zur Behandlung einer Hämophilie A und B mit Hemmkörpern wurde in den USA, Japan und Europa für Concizumab bei den zuständigen Aufsichtsbehörden von dem pharmazeutischen Hersteller Novo Nordisk eingereicht (Keam, 2023). Weitere Phase 3 Studien laufen aktuell noch (explorer 7, 8 und 10).

Ein weiterer Behandlungsansatz ist ein Molekül, welches die Bildung von Antithrombin in den Leberzellen unterdrückt (Sehgal et al., 2015). Dieses Molekül ist eine siRNA („small interfering ribonucleic acid“) und heißt Fitusiran. Diese künstliche Nukleinsäure gelangt nach subkutaner Applikation in die Leberzellen und bildet dort zusammen mit der mRNA für Antithrombin an den Ribosomen einen Komplex, so dass kein Antithrombin gebildet werden kann. Es wurde im Januar 2014 eine multizentrische, internationale, offene Studie mit Fitusiran in unterschiedlichen Dosierungen und Intervallgaben bei gesunden Probanden und Teilnehmern mit einer Hämophilie A oder B begonnen (Pasi et al., 2017). Es konnte in dieser Studie ein Abfall von Antithrombin und ein Anstieg der Thrombinbildung bei den Teilnehmern mit Hämophilie A und B nachgewiesen werden. Es fanden sich auch Hinweise für eine niedrigere Blutungsrate bei den hämophilen Teilnehmern verglichen mit der Situation vor der Studienrekrutierung. Weitere Phase 3 Studien bei Teilnehmern mit einer Hämophilie A und B mit und ohne Hemmkörper ergaben eine Reduktion der jährlichen Blutungsraten verglichen mit einer Kontrollgruppe, welche eine Substitution bei Bedarf durchführte (Young et al., 2023; Srivastava et al., 2023). Es fanden sich jedoch in den Studien unter Fitusiran als Nebenwirkung ein Anstieg der Alaninaminotransferase. Auch wurden mehrere schwere Nebenwirkungen im Sinne einer venösen Thrombose berichtet, weswegen das inzwischen modifizierte klinische Studienprogramm noch nicht abgeschlossen ist.

Nach der kompletten Kodierung der Gene der Faktoren VIII und IX wurden große Hoffnungen in die Gentherapie gesteckt. Hoffnung der Gentherapie war es, die Hämophilie nicht nur zu behandeln, sondern diese zu heilen. Zunächst konnten in mehreren Tiermodellen Erfolge in der Gentherapie gezeigt werden (Nienhuis et al., 2017). Die Hämophilie ist eine sehr gut geeignete Erkrankung für den Einsatz der Gentherapie, da bereits ein geringer Anstieg der Faktoraktivität um nur wenige Prozent bei der schweren Form der Hämophilie bereits zu einer deutlichen Besserung der klinischen Blutungsneigung



führt (Nathwani et al., 2014; Cafuir und Kempton, 2017). Es konnten ab 2003 erste Erfolge in der Gentherapie für die Hämophilie A und Hämophilie B in kleinen Patientenstudien erzielt werden (Manno et al., 2003; Nathwani et al., 2014; Rangarajan et al., 2017). Das jeweilige Gen wurde meist mit einem als Vektor dienenden Adenovirus in den Organismus transferiert. Zuletzt konnte nach einer Gentherapie ein signifikanter andauerender Anstieg der Faktor VIII- (Ozelo et al., 2022) und Faktor IX-Spiegel (De Wolf et al., 2023) dokumentiert werden. Es kam zu einer Abnahme von Blutungen unter gleichzeitiger Reduktion der Faktorengabe bei den meisten Patienten. Letztendlich führten diese Ergebnisse vor kurzem zu den ersten Zulassungen. Das Gentherapeutikum Roctavian® (Valoctogen Roxaparvovec) für die Hämophilie A erhielt im August 2022 die Zulassung in der Europäischen Union (Blair, 2022). In den USA erfolgte die Zulassung im Juni 2023 (Bell, 2023; Philippidis, 2023). Ende November 2022 genehmigte die US-amerikanische Aufsichtsbehörde Food and Drug Administration (FDA) die erste Gentherapie für die Hämophilie B (Heo 2023). Am 20.02.2023 erhielt Hemgenix® (Eltranacogen dezaparvovec) auch von der Europäischen Union die Zulassung. Die Gentherapie ist mit ca. 1-1,5 Millionen Euro noch sehr teuer, die Kostenverhandlungen mit den Kostenträgern sind aktuell noch nicht abgeschlossen. Der große Vorteil einer erfolgreichen Gentherapie ist die phänotypische Heilung der Hämophilie, möglicherweise über mehr als 5 Jahre. Es wäre somit keine weitere Therapie erforderlich und würde mit einem enormen Einsparungspotential an Kosten einhergehen. Limitierende Faktoren einer Gentherapie sind immunologische Abwehrreaktionen des Organismus gegen den Virusvektor und den Faktor, was sich in einem Verlust der Faktoraktivität auswirken kann (Nienhuis et al., 2017). Da es aktuell keine vollständigen Daten zur Langzeitsicherheit der Gentherapie gibt, muss man die möglichen mutagenen Nebenwirkungen einer Gentherapie als nicht unerhebliches Risiko im Auge behalten (Cafuir und Kempton, 2017).

### **2.3 Bedeutung der Hämophilie-Zentren in der Behandlung**

Angeborene Blutgerinnungsstörungen sind selten und die Behandlung ist sehr komplex. Um die wirksamste und kosteneffektivste Therapie ermöglicht zu bekommen, sollten daher Hämophile an einem Zentrum behandelt werden. Das primäre Ziel eines Hämophilie-Zentrums ist die Therapie durch ein erfahrenes mutidisziplinäres Spezialistenteam, damit eine optimale und eine auf dem neuesten wissenschaftlichen Stand bestehende Behandlung der Patienten gewährleistet werden kann. Dies fördert die körperliche Gesundheit, das psychosoziale Wohlbefinden, die Lebensqualität von Hämophilen und reduziert die Morbidität sowie die Mortalität (Srivastava et al., 2020).

Alle Fortschritte in der medizinischen Behandlung der Hämophilie, welche auch mitentscheidend durch gegründete Hämophilie-Zentren vorangetrieben wurden, führten zu einer Verbesserung der Situation von Hämophilen und wird durch eine Verlängerung der Lebenserwartung und Verbesserung der Lebensqualität gezeigt (Aledort, 2016). Während noch 80 Jahre zuvor ein Neugeborenes mit einer

schweren Hämophilie kaum das 2. Lebensjahrzehnt erreichte, haben heute diese Kinder erfreulicherweise eine normale Lebenserwartung mit einer ausgezeichneten gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Manco-Johnson et al., 2003).

In den USA ergab der Bericht des CDC Surveillance Project eine Verminderung der Mortalität um 60 % an staatlich-finanzierten Hämophilie-Zentren (Soucie et al., 2000). In dieser Beobachtung zeigte sich auch eine Reduktion der Hospitalisierungen um 40 % aufgrund von Blutungsereignissen, welche jeweils auf die Heimselbstbehandlung und die Einrichtung der Zentren zurückgeführt wurden (Soucie et al., 2001).

Die ersten Ideen zur Bildung von speziellen Hämophilie-Zentren kamen aus Großbritannien Ende der 1940 Jahre, als erkannt wurde, dass die Entwicklung und Verfügbarkeit neuer Therapien das Vorhandensein spezieller Zentren mit erfahrenen ärztlichem Personal erforderte. Biggs und Macfarlane untersuchten im Jahr 1958 die Daten von 187 Hämophilen, welche in Oxford behandelt wurden (Biggs und Macfarlane, 1958). Sie erarbeiteten erstmals Empfehlungen, wie Hämophile bei Blutungen oder chirurgischen Eingriffen behandelt werden sollten. Dabei konnten sie nachweisen, dass Hämophile, welche in Oxford behandelt wurden, weniger Komplikationen erlitten und ein besseres klinisches Endergebnis zeigten bei gleichzeitigem geringeren zeitlichen personellen Aufwand, als wenn sie in kleineren Kliniken behandelt wurden (Biggs und Macfarlane, 1966). Das Zentrum sollte auch im Notfall 24 Stunden erreichbar sein (Biggs, 1969). Das Konzept wurde seit 1970 durch Gründung sogenannter Comprehensive Care Centres in den USA weiterentwickelt (Aledort, 2016). Das erste Comprehensive Hämophilie Behandlungszentrum in Kanada wurde 1969 im Kinderkrankenhaus Montreal gegründet (Teitel et al., 2004). Im Jahr 1975 stellte der US-Kongress finanzielle Mittel im sogenannten „Hemophilia Care Act“ zur Verfügung (PL 9463, 1975), um den Aufbau von Hämophilie-Zentren zu unterstützen. Ein wichtiger Grund für die Gründung von Hämophilie-Zentren war die Schaffung lokaler Hämophiliebehandlungsplätze, um eine optimale Therapie der Hämophilen in der Nähe des Wohnortes zu ermöglichen. 1984 legte die World Federation of Hemophilia erstmals internationale Standards für Hämophilie-Zentren fest (Levine et al., 1984). Die Anforderungen an ein Hämophilie-Zentrum wurden von der World Federation of Hemophilia (WHF) und in einer europäischen Arbeitsgruppe unter Leitung von Colvin weiter ausgearbeitet (Colvin et al., 2008). Der deutsche Gesetzgeber definierte erstmals die Struktur eines Hämophilie-Zentrums im Jahr 2007 durch den gemeinsamen Bundesausschuss in der Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach §116b des fünften Buches Sozialgesetzbuch (Hämophilie).

Es erfolgte teilweise eine Einteilung der Hämophilie-Zentren in ein Zentrum für Kinder und eines für Erwachsene. Die Behandlung von Kindern mit einer schweren Hämophilie konnte durch Therapiefortschritte aus den Kinderkliniken nach Hause verlagert werden. Dadurch wurde den Kindern

ein regulärer Schulbesuch und eine weitgehend normale Teilhabe an gesellschaftlichen Tätigkeiten ermöglicht (Manco-Johnson et al., 2003). Wesentlich zu dieser Entwicklung trugen die gegründeten Hämophilie-Zentren mit ihren auf Prävention und Information angelegten Kampagnen bei.

### **2.3.1 Aufbau und Art der Hämophilie-Zentren in Deutschland und Europa**

In einem vom Ärztlichen Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) entwickelten Fragebogen zur Erfassung der deutschen Behandlungssituation wurden Kriterien wie Behandlungszahlen und Struktur von Hämophilie-Zentren erhoben. Diese ergab in Deutschland im Jahr 2011 die Anzahl von 17 Comprehensive Care Centres (CCC), 24 Haemophilia Treatment Centres (HTC) und 31 kleineren Behandlungseinrichtungen mit meist weniger als 10 Patienten, welche als Einrichtungen der Hämophiliebehandlung regional (HB) bezeichnet wurden (Zimmermann et al., 2012). Es wurden in dieser Erhebung 92 % aller Hämophilie-Patienten in einem von der Struktur sehr gut ausgestatteten Comprehensive Care Centre (CCC) oder in einem Haemophilia Treatment Centre (HTC) behandelt. Ein Ortsverzeichnis aller Hämophilie-Behandlungszentren in Deutschland ist von der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) auf ihrer Webseite veröffentlicht. Die Kriterien zur Klassifizierung von Hämophilie-Zentren in Deutschland, Österreich und der Schweiz in ein Haemophilia Comprehensive Care Centre (HCCC) und in ein Hämophilie-Behandlungszentrum (HTC) wurden von einer Expertengruppe der ständigen Kommission Hämophilie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasenforschung (GTH) in einer Leitlinie im Jahr 2018 festgelegt (Eichler et al., 2019). Es müssen in einem HCCC und in einem HTC die Vorgaben der Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über grundsätzliche Anforderungen an ein einrichtungsinternes Qualitätsmanagement (Geänderte Qualitätsmanagement-Richtlinie des G-BA, 2023) erfüllt werden (Eichler et al., 2019). Die festgelegten Grundstrukturen für die Einstufung in ein Haemophilia Comprehensive Care Centre oder in ein Hämophilie-Behandlungszentrum finden sich in Tabelle 2.

**Tabelle 2: Grundstrukturen für ein HCCC/HTC (nach Leitlinie der GTH zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren, Eichler et al., 2019)**

<p>HCCC (Haemophilia Comprehensive Care Centre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl kontinuierlich behandelter Patienten mit schwerer Hämophilie A/Hämophilie B/von-Willebrand-Syndrom Typ 3 von <math>\geq 40</math></li> <li>• Kernteam: mindestens 2 Fachärzte (Vollzeit-Äquivalent) mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie, mindestens 2 Kräfte (Vollzeit-Äquivalent) medizinisches Assistenzpersonal</li> <li>• Erweitertes Kernteam: Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie und Physiotherapeut</li> <li>• Umfassende multidisziplinäre Hämophilie-Behandlung</li> <li>• 24 Stunden/365 Tage Erreichbarkeit für Notfälle.</li> <li>• 24 Stunden/365 Tage Verfügbarkeit von Faktorenkonzentraten und Behandlung von Notfällen.</li> <li>• Hämostaseologische Spezial-Labordiagnostik</li> <li>• Maximalversorgung, z.B. ITI, chirurgische/orthopädische Eingriffe, etc.</li> <li>• Dokumentation von Anwendung und Verbrauch von Gerinnungstherapeutika, Aktive Teilnahme am nationalen Hämophilie-Behandlungsregister, Beratungen inklusive genetischer Beratungen, Durchführung von Informationsveranstaltungen und Trainingsprogrammen.</li> </ul>
<p>HTC (Hämophilie-Behandlungszentrum, Haemophilia Treatment Centre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl kontinuierlich behandelter Patienten mit schwerer Hämophilie A/Hämophilie B/von-Willebrand-Syndrom Typ 3 von <math>\geq 10</math></li> <li>• Kernteam: mindestens 1 Facharzt (Vollzeit-Äquivalent) mit Zusatzweiterbildung Hämostaseologie, mindestens 1 Kraft (Vollzeit-Äquivalent) medizinisches Assistenzpersonal</li> <li>• Zugang zu multidisziplinärer Hämophilie-Behandlung, Sicherung der Diagnose, Versorgung mit Gerinnungstherapeutika, Erfassung des Langzeitverlaufs, regelmäßige Folgeuntersuchungen, Einleitung von Reha-Maßnahmen.</li> <li>• 24 Stunden/365 Tage Erreichbarkeit für Notfälle.</li> <li>• Hämostaseologische Basis-Labordiagnostik</li> <li>• ITI in enger Abstimmung mit Haemophilia Comprehensive Care Centre.</li> <li>• Dokumentation von Anwendung und Verbrauch von Gerinnungstherapeutika, Aktive Teilnahme am nationalen Hämophilie-Behandlungsregister, Beratungen inklusive genetischer Beratungen, Durchführung von Informationsveranstaltungen und Trainingsprogrammen.</li> </ul>

Abkürzungen: ITI = Immuntoleranz-Induktion

In Europa war und ist die Behandlungsversorgung von Hämophilen sehr unterschiedlich geregelt. So gibt es Länder mit über 80 Hämophilie-Zentren und andere mit nur einem einzelnen Zentrum (Makris et al., 2014). Auch waren die Namen und Anforderungen an ein Hämophilie-Zentrum lange nicht genau definiert gewesen. Um genauere Zahlen bei der Ermittlung von schweren Nebenwirkungen bei der Therapie mit rekombinanten und plasmatischen Faktorenpräparaten zu erhalten, wurde im Jahr 2008 das sogenannte „European Haemophilia Safety Surveillance system (EUHASS)“ eingerichtet (Makris et al., 2014). Die EUHASS war eine Zusammenarbeit von über 70 Europäischen Hämophilie-Zentren aus 26 Ländern, welche sich verpflichteten, Nebenwirkungen ihrer Patienten zu melden. Dieses Projekt wurde von der Europäischen Kommission mit Unterstützung der Pharmaindustrie finanziert. Aus diesem Projekt wurde das sogenannte „European Haemophilia Network (EUHANET)“ gegründet. Eine Aufgabe von EUHANET war, die Kennzeichnung von Hämophilie-Zentren in Europa zu standardisieren. Dies geschah zur gleichen Zeit, als die Europäische Kommission den Aufbau von Zentren und Leitlinien für seltene Erkrankungen als Zielvorgabe ausrief. Im Jahr 2013 wurden die genauen Standards an ein Hämophilie-Zentrum festgelegt und der Bewertungsprozess von Hämophilie-Zentren gestartet. Es wurden zwei Typen eines Hämophilie-Zentrums in dem offiziellen Abschlussdokument anerkannt und zwar das sogenannte European Haemophilia Treatment Centre (EHTC) und das European Haemophilia Comprehensive Care Centre (EHCCC). Die genauen Dokumente mit den Anforderungskriterien und die Zulassungsunterlagen sind auf der Webseite des EUHANET Projektes erhältlich. Die erforderlichen Kriterien an die zwei unterschiedlichen Formen eines Hämophilie-Zentrums sind in Tabelle 3 dargestellt. Seit 2014 ist das Hämophilie-Zentrum Homburg als European Haemophilia Comprehensive Centre (EHCCC) zertifiziert.

**Tabelle 3: Kriterien für die Einteilung eines Hämophilie-Zentrums in ein EHTC oder ein EHCCC (entnommen den Europäischen Leitlinien für die Zertifizierung eines Hämophilie-Zentrums)**

<p>European Haemophilia Treatment Centre (EHTC)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Versorgung von mindestens 10 Patienten mit einer schweren Hämophilie A oder B oder eines von-Willebrand-Syndroms Typ 3</li> <li>• Versorgung von Patienten hinsichtlich Diagnostik, Behandlung, Nachsorge und Rehabilitation</li> <li>• Versorgung der Patienten mit sicheren und wirksamen Faktorenpräparaten und Medikamenten</li> <li>• 24 Stunden-Notfallbehandlung</li> <li>• Bestimmung der grundlegenden Labortests während der normalen Arbeitszeit bei den häufigen vererbten Gerinnungsstörungen</li> <li>• Zugang zu multidisziplinärer Unterstützung vor Ort oder in Verbindung mit einem EHCCC (Physiotherapie und Orthopädie, Chirurgie, Zahnarzt, Hepatologe,</li> </ul>
--

Infektiologie, Geburtshilfe und Frauenheilkunde, Pädiatrische Einrichtung, wenn Kinder behandelt werden, Genetik, Klinische Psychologie und Sozialarbeiter)

- Möglichkeit der spezifischen Behandlung eines Patienten mit einem Hemmkörper und Durchführung einer Immuntoleranztherapie in Zusammenarbeit mit einem EHCCC
- Beratung von Patienten und medizinischen Fachpersonal, einschließlich genetischer Beratung
- Förderung von Informationen und Schulungsprogrammen über angeborene Blutgerinnungsstörungen für Patienten und Angehörige von Gesundheitsberufen

#### European Haemophilia Comprehensive Care Centre (EHCCC)

- Versorgung von mindestens 40 Patienten mit einer schweren Hämophilie
- Koordination der Leistung und Transport von Dienstleistungen für die Hämophilen, sowohl im Krankenhaus als auch außerhalb in Zusammenarbeit mit angeschlossenen EHTCs
- Angebot einer Beratung über 24 Stunden für Patienten, betroffene Familien, Krankenhausärzte, niedergelassene Ärzte und medizinische Fachkräfte eines EHTCs
- Medizinische Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern, einschließlich bei erforderlichen operativen Maßnahmen
- Angebot der vollständigen und kompletten Laboranalytik, um die Diagnostik und das Monitoring von angeborenen Gerinnungsstörungen zu gewährleisten
- Zugang zu orthopädischen und/oder rheumatologischen Leistungen mit eventueller chirurgischer Versorgung
- Zugang zu physiotherapeutischen Leistungen
- Zugang zu einer spezialisierten Einrichtung der Geburtshilfe und Frauenheilkunde, welche die Versorgung von Konduktorinnen einer Hämophilie und von Frauen mit einem von-Willebrand-Syndrom oder einer anderen angeborenen Gerinnungsstörung leistet
- Zugang zu pädiatrischen Einrichtungen, wenn Kinder behandelt werden
- Zugang zu genetischer Diagnostik, insbesondere bei Überprüfung eines Trägerstatus und bei pränataler Diagnostik
- Zugang zu zahnärztlichen Leistungen
- Zugang zu einer hepatologischen und infektiologischen Spezialambulanz für Patienten mit einer HIV-Infektion und/oder viralen Hepatitis
- Anbieten von professioneller psychologischer Unterstützung
- Hilfestellung durch Sozialarbeiter und bei sozialrechtlichen Fragen
- Sammlung von Daten (z.B. Faktorenpräparate, Patientendaten)
- Teilnahme an Forschung, einschließlich klinischer Studien

### **2.3.2 Aufbau des Hämophilie-Zentrums am UKS**

Herr Univ.-Prof. Dr. med. Ernst Wenzel (1935-2004) baute in den Jahren von 1974-2000 die neu geschaffene Abteilung für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin an der Universitätsklinik des Saarlandes auf. In diesen Jahren wurde eine umfangreiche hämostaseologische Labordiagnostik sowie die stationäre und ambulante Behandlung von Patienten mit Gerinnungsstörungen und Antikoagulanzen-Therapie etabliert. Das Ziel der Gründung war die Einrichtung einer wissenschaftlichen Abteilung für die Forschung, Lehre und Krankenversorgung im Fach Transfusionsmedizin mit einer Schwerpunktbildung in der klinischen Hämostaseologie, um die Versorgung von Hämophilie-Patienten im Saarland und dem angrenzenden Rheinland-Pfalz sicherzustellen. In diesem Sinne gründete Univ.-Prof. Dr. med. Wenzel in Homburg das erste und bis heute einzige Hämophilie-Zentrum im Saarland. Nach seiner Emeretierung wurde die Abteilung als Institut aufgewertet und im Zentrum für Chirurgie verankert.

Im Jahr 2006 folgte Herr Prof. Dr. med. Hermann Eichler dem Ruf der Universität des Saarlandes und übernahm die Leitung des Instituts. In enger Kooperation mit Prof. Dr. med. Norbert Graf, damaliger Professor für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie und Direktor der gleichnamigen Klinik, erfolgte eine organisatorische Fusion der Hämophilie-Behandlung von Kindern und Jugendlichen sowie erwachsener Patienten zu einem integrierten Hämophilie-Zentrum der höchsten Versorgungsstufe für alle Altersgruppen. Eine der ersten Maßnahmen war 2007 die Organisation des jährlich stattfindenden Homburger Hämophilie-Symposiums. In dieser Veranstaltung werden verschiedene Aspekte der Hämophilie behandelt. Das Symposium richtet sich an alle Hämophilen und ihre Familien und Freunde sowie an interessiertes medizinisches Personal. Am 17. März 2014 erhielt das Hämophilie-Zentrum am Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg das Zertifikat eines European Haemophilia Comprehensive Care Centres.

Die seit den 2000er Jahren zunehmend dynamische Entwicklung in der klinischen Hämostaseologie und Hämophilie-Behandlung führte auch in Homburg zu einer räumlichen Modernisierung und weiteren Professionalisierung der Strukturen, sodass sich das Hämophilie-Zentrum inzwischen zu einer international sichtbaren Einrichtung der Maximalversorgung für die Behandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit schweren Gerinnungsstörungen entwickelt hat. So führte das Homburger Zentrum 2015 als erstes Deutsches Hämophilie-Zentrum eine lückenlose online-Datenübertragung in das Deutsche Hämophilie-Register ein. In 2020 folgte die GTH-Zertifizierung als Haemophilia Comprehensive Care Centre, wiederum als erstes Zentrum in Deutschland. Im Zentrum werden seit vielen Jahren grundlagenwissenschaftliche Forschung und klinische Studien der Phasen 1-4 durchgeführt, sodass sich eine nationale und internationale Sichtbarkeit des Standorts entwickelt hat. Als eines von wenigen Zentren in Deutschland werden am Hämophilie-Zentrum am UKS auch klinische Studien zur Gentherapie der Hämophilie durchgeführt.

Das Hämophilie-Zentrum am UKS besteht aus zwei Bereichen für Kinder und Erwachsene. Die Kinder und Jugendlichen werden an der Klinik für pädiatrische Onkologie und Hämatologie betreut. Mit Vollendung des 18. Lebensjahres wechseln die dann erwachsenen Patienten in die Ambulanz des Instituts für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin. Im Jahr 2011 wurden 125 Patienten mit einer Hämophilie A und B in beiden Bereichen behandelt. Von diesen hatten 56 Patienten eine schwere Form der Hämophilie A und B mit einer Restaktivität von <1 %.

Neben der Kinderklinik und dem Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin sind noch weitere Kliniken des UKS in die Behandlung der Hämophilen eingebunden. Besonders häufig miteinbezogen werden die Klinik für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie bei Gelenkarthropathien und die hämatologische und hepatologische Ambulanzen bei bekannten HIV- und Hepatitis-B-/C-Infektionen. Auch sind die Klinik für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie bei zahnärztlichen Eingriffen, das Institut für Virologie bei Kontrolluntersuchungen, die Klinik für Nuklearmedizin bezüglich der Therapieoption einer Radiosynovektomie bei fortgeschrittener Arthropathie sowie die Kliniken für Abdominal- und Unfallchirurgie zu nennen.

Im Jahr 2016 wurden mehrere Kliniken und Institute der Universitätsklinik Homburg zu einem „Zentrum für Seltene Erkrankungen“ zusammengeschlossen. Als „Seltene Erkrankung“ werden in Deutschland und Europa all jene Erkrankungen zusammengefasst, in denen weniger als 5 von 10000 Menschen betroffen sind. Das Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin der Universitätskliniken des Saarlandes ist mit seinem Hämophilie-Zentrum und der Betreuung weiterer angeborener und erworbener Störungen des Gerinnungssystems ein Teil dieses Zentrums.

## **2.4 Fragestellung der Promotion**

Die Einrichtung der mobilen Hämophilie-Ambulanz (MHA) war ein Modell-Projekt zur Versorgungsforschung. Als komplett neuer Behandlungsansatz wurde mit der Implementierung einer MHA am Haemophilia Comprehensive Care Centre (HCCC) des Universitätsklinikums des Saarlandes eine externe ambulante Versorgungsmöglichkeit für Hämophile und ihre Familien geschaffen, welche die ländlichen Regionen des Bundeslandes Saarland und angrenzender Landkreise des Bundeslandes Rheinland-Pfalz umfassten. Erstmals kam hiermit das Hämophilie-Zentrum zu dem Patienten nach Hause. Vorher wurden die Patienten nur am Zentrum beziehungsweise am Krankenhaus behandelt. Ein solcher Behandlungsansatz wurde zu diesem Zeitpunkt noch nie bei dem Krankheitsbild einer Hämophilie durchgeführt. Durch die MHA sollten das Zentrum und der Patient näher zusammenrücken. Auch wurde erstmals im Zusammenhang des Projekts der Einfluss einer MHA auf die Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit der Hämophilen untersucht.



Zusammenfassend sollten die im Folgenden aufgeführten Fragen geklärt werden.

Wie kam die Idee und das Projekt einer MHA bei den Hämophilen und ihren Familien an und wurde es angenommen? Brachte die MHA etwas für den Patienten und seine Familie? Oder wurde der Besuch eines Mitarbeiters des Hämophilie-Zentrums von den Patienten und ihren Familien sogar als etwas Negatives angesehen? Konnten Probleme im sozialen Umfeld, auf der Arbeit oder in der Schule frühzeitig erkannt und gegebenenfalls durch Hilfestellung des Hämophilie-Zentrums gelöst werden? Liessen sich durch neue Informationen und durch die Einrichtung einer neuen ambulanten Versorgungsstruktur die Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit der Patienten steigern? Konnte die Therapieadhärenz durch eine gewonnene engere Patientenbindung verbessert werden? Wurde eine Optimierung der Heimselbstbehandlung durch neue Informationen aus dem häuslichen Umfeld erzielt? Zeigte sich am Ende sogar ein klinischer Effekt auf die Anzahl der Blutungen bei den Hämophilen durch eine bessere ambulante Betreuung?

Im Folgenden widmet sich diese Arbeit der Beantwortung all dieser Fragen.

## **2.5 Ziele des Projektes**

Die dauerhafte Bindung von Hämophilen und ihren Familien an ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum ist eine wesentliche Voraussetzung für einen fortwährenden Erfolg der Behandlung bei dieser Patientengruppe. Die Idee des Projektes war es, die Patienten in Ihrem häuslichen Umfeld aufzusuchen und so eventuelle Probleme frühzeitig zu erkennen, um gegebenenfalls frühzeitig Hilfsangebote den Patienten unterbreiten zu können.

Es wurde mit dem Projekt versucht folgende Ziele zu erreichen:

1. Dem Patienten sollte eine umfassendere soziale und ergänzende medizinische Unterstützung in seinem direkten Lebensumfeld durch die Einrichtung der MHA angeboten werden.
2. Die Auswirkungen dieser erweiterten ambulanten Versorgung sollten in diesem wissenschaftlichen Projekt der Versorgungsforschung durch die Erhebung medizinischer und soziodemographischer Daten sowie von Daten zur Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit gemessen, ausgewertet und anschließend bewertet werden.

Durch die Erweiterung der ambulanten Versorgung durch Beratung und Hilfe vor Ort soll die Lebensqualität der Hämophilen und ihren Angehörigen gesteigert werden. Weitere Projekt-Ziele waren langfristig eine engere Bindung der Patienten an das Hämophilie-Zentrum, eine Verbesserung der Therapieadhärenz der Patienten und gegebenenfalls die Möglichkeit zur Ermittlung und Anbindung weiterer betroffener Verwandter der Patienten an das Hämophilie-Zentrum. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer milden Form oder einer Subhämophilie sowie für Konduktorinnen, bei denen nur

eine gering ausgeprägte Blutungsneigung besteht. Diese sind jedoch im Falle eines Unfalls oder einer Operation besonders gefährdet, falls die Hämophilie vorher nicht bekannt gewesen ist.

## **2.6 Planung und Vorbereitung des Projektes**

Es fand im November 2010 ein erstes Treffen der Projektgruppe statt. Dieses bestand aus Univ.-Prof. Dr. med. Eichler, dem ärztlichen Leiter des Hämophilie-Zentrums für Erwachsene am Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS), einer Sozialpädagogin, einer Psychologin vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und dem Promovenden, welcher das Projekt als zuständiger Arzt betreute. In diesem Gespräch wurden grundsätzliche Fragen zur Projektumsetzung und die in diesem Projekt einzusetzenden sowie noch auszuarbeitenden Fragebögen besprochen.

Entschieden wurde, die validierten und bereits in mehreren Studien erfolgreich eingesetzten Hämophilie-spezifischen Fragebögen Haem-A-QoL/Haemo-QoL zur Messung der Lebensqualität und Hemo-Sat<sub>A/P</sub> zur Messung der Behandlungszufriedenheit einzusetzen (von Mackensen und Gringeri, 2010). Es wurden weitere projekt-spezifische Fragebögen in mehreren Sitzungen ausgearbeitet. In einem Fragebogen wurden soziodemographische Daten erhoben. In einem weiteren Projektdokument wurden klinische Daten aus der Vorgeschichte sowie aus den letzten zwölf Monaten gesammelt. Zur Beurteilung der Patientenadhärenz wurde ein spezielles Dokument ausgearbeitet. Zudem wurde ein Fragebogen konzipiert zur Meinung, Akzeptanz, Erwartungen und Wünschen der Hämophilen und ihrer Familien bezüglich der Einrichtung einer MHA. Im März 2011 wurden die einzelnen ausgearbeiteten Fragebögen nach Aspekten der einzelnen Gruppen angepasst. Diese richteten sich an erwachsene Hämophile, an hämophile Kinder und Jugendliche sowie an deren Eltern.

Nach Fertigstellung aller Unterlagen wurde im Mai 2011 ein Antrag bei der Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes zur Genehmigung des Projektes mit dem Namen „Studie zur Verbesserung von Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit bei Hämophilie-Patienten durch Einrichtung einer externen ambulanten Versorgung am UKS“ gestellt. Der Ethik-Antrag mit der Kenn-Nr. 92/11 wurde am 14.06.2011 von der Ethik-Kommission genehmigt.

## **2.7 Ablauf des Projektes**

Das Projekt hatte eine Laufzeit von drei Jahren und wurde durch finanzielle Unterstützung der Firma Baxter Deutschland GmbH ermöglicht. Für die Einrichtung der MHA wurde eine Stelle einer Sozialpädagogin eingerichtet. Das Hämophilie-Zentrum sollte mit einer Expertise in dem Bereich sozialpädagogischer Unterstützungsbedarf ergänzt und verstärkt werden. Der sozialpädagogische Unterstützungsbedarf umfasste unter anderem die Beratung bei sozialrechtlichen Fragen, Information

und Aufklärung von Betreuungspersonen im Kindergarten, Lehrern und Arbeitgebern, Abbau von Ängsten, Unterstützungsangebote bei Konflikten in der Familie sowie Hilfe bei organisatorischen Schwierigkeiten im Kontakt mit Behörden. Im ärztlich-medizinischen Bereich wurde das Projekt von mir als zusätzlichem Mitglied im Team der MHA mitbetreut und im Rahmen der Promotion begleitet. Die Hausbesuche im privaten Umfeld der Patienten oder Hilfestellungen bei Problemen außerhalb des Hämophilie-Zentrums wurden mit einem Projekt-PKW durchgeführt.

Die Studienteilnehmer wurden aus dem Patientenstamm der zwei Hämophilie-Ambulanzen des UKS rekrutiert, sowohl aus dem pädiatrischen als auch aus dem Erwachsenenbereich. Es wurden alle im Hämophilie-Zentrum des UKS registrierten Patienten gefragt, ob sie bereit wären, an der Studie teilzunehmen. Es gab keine Ausschlusskriterien zu der Teilnahme an dem Projekt. Zunächst wurden die Hämophilen und ihre Angehörigen über die Einrichtung einer MHA und die daraus folgende Studie informiert. Zusätzlich wurden Patienten am Telefon kontaktiert. Als weiteres Informationsmedium wurden Flyer gedruckt, in denen das Projekt der MHA mit Angabe von Zielen erläutert und die verantwortlichen Personen vorgestellt wurden. Die Flyer wurden an die Hämophilen und ihre Familien ausgegeben. Bei einem Großteil der Teilnehmer, die an der Studie Interesse hatten, fanden Hausbesuche statt und die Fragebögen wurden teilweise im häuslichen Umfeld beantwortet. Gründe zur Nichtteilnahme an der Studie waren mangelndes Interesse oder fehlende Zeit.

Von den 88 Erwachsenen und 28 Kindern und Jugendlichen, welche zu diesem Zeitpunkt am Hämophilie-Zentrum des UKS registriert waren, nahmen insgesamt 79 Patienten an der Studie teil. Diese verteilten sich auf 56 Erwachsene und 22 Kinder und Jugendliche. Insgesamt nahmen 68,1 % der am Zentrum registrierten Hämophilen an der Studie teil. Ein Kleinkind, welches ein schweres von-Willebrand-Syndrom Typ 3 hatte, wurde zusätzlich in die Studie eingeschlossen. Bei dem Kind wurde aufgrund des vollständigen Fehlens des von-Willebrand-Faktors und der daraus folgenden Blutungen eine Prophylaxe mit einem von-Willebrand-Faktor haltigen plasmatischen Faktor VIII-Präparat analog einer Prophylaxe bei Hämophilen durchgeführt.

Vor Beginn der Studie mussten alle Teilnehmer über das Projekt und dessen Ziele aufgeklärt werden. Nach dem erfolgten Aufklärungsgespräch wurde dann die Einwilligung eingeholt. Es wurde eine Aufklärungs- und Einwilligungserklärung für erwachsene Hämophile sowie für die Eltern der teilnehmenden Kinder und Jugendliche ausgearbeitet. Auf eine laienverständliche Darstellung der Einwilligungserklärung sowie einen Hinweis zum Datenschutz wurde geachtet. Insbesondere über die Tatsache, dass die Daten in anonymisierter Form in einer Datenbank gespeichert, verarbeitet und genutzt werden, wurden die Studienteilnehmer informiert. Dies wurde schriftlich auf der Einwilligungserklärung dokumentiert. Auch wurden die Teilnehmer darauf hingewiesen, die Zustimmung zur Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen zu können.

Bei den Studienteilnehmern fanden insgesamt zwei Befragungen statt („Baseline“ als Erstinterview und „Follow-up“ als Folgeinterview). Zwischen beiden Interviews musste ein zeitlicher Abstand von mindestens zwölf Monaten bestehen. Der Zeitaufwand für die Befragungen betrug zwischen einer bis drei Stunden. Die ersten Patienteninterviews starteten im Juli 2011. Die meisten wurden im Rahmen von Hausbesuchen durchgeführt. Der restliche Teil erfolgte auf Wunsch der Patienten im Hämophilie-Zentrum, zum Beispiel im Rahmen der jährlich stattfindenden regulären Routineuntersuchung. Das Einzugsgebiet umfasste neben dem Bundesland Saarland auch Landkreise in Rheinland-Pfalz wie Trier und Kaiserslautern. Die längsten Anfahrtswege betragen 150 und 200 Kilometer. Die Anfahrtswege wurden mit Hilfe des Projekt-PKW durchgeführt. Die letzten Interviews der zweiten Befragungsrunde erfolgten im Juni 2013 kurz vor Abschluss des Projektes.

Neben den Erst- und Folgeinterviews wurden insgesamt 70 weitere Hausbesuche durchgeführt. Dabei wurden projektspezifische Hilfsangebote umgesetzt.

Alle Daten wurden in das Statistik- und Analyseprogramm SPSS Version 23 eingegeben. Die statistischen Analysen wurden im Anschluss nach Abschluss des Projektes mit diesem Programm durchgeführt. Über die Ergebnisse des Projektes wurde in zwei Originalpublikationen berichtet (Eichler et al., 2018; von Mackensen et al., 2020).

### 3. Material und Methodik

#### 3.1 Fragebogen zur Erfassung klinischer Daten

Der Fragebogen wurde vor Beginn des Projekts mit einer Diplom-Psychologin ausgearbeitet, die große Erfahrung in der Messung von Parametern des Patient-reported-outcome hat (Gringeri et al., 2006). Er beinhaltet Aspekte zu der klinischen Historie und zu der aktuellen klinischen Situation des Patienten. Die Daten wurden jeweils zu dem Zeitpunkt des Interviews erhoben. Teilweise konnten die Fragen vorher aus den Unterlagen des Hämophilie-Zentrums wie aus Arztberichten vor Beginn des Interviews beantwortet werden. Es wurden aber auch Daten während des Interviews erhoben oder, falls etwas unklar war, zu einem späteren Zeitpunkt nochmals telefonisch erfragt.

Der Fragebogen besteht aus neun Seiten und wird in acht verschiedene Abschnitte eingeteilt. Diese sind mit den Großbuchstaben A-H unterteilt.

In den einzelnen Abschnitten wurden folgende klinische Daten erhoben:

- A) Körpergewicht (in kg), Körpergröße (in cm), Body Mass Index (BMI, in  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) und Form sowie Schweregrad der Hämophilie
- B) Blutungsgeschichte mit dem Zeitpunkt der ersten behandlungsbedürftigen Blutung (nach Monaten), Anzahl der Blutungsereignisse in den letzten zwölf Monaten, Anzahl der Gelenkeinblutungen in den letzten zwölf Monaten, Target joints (Drei oder häufigere Einblutungen in ein Gelenk innerhalb der letzten zwölf Monate) mit Anzahl und Lokalisation
- C) Aktueller Hemmkörper oder in der Vergangenheit bestehender Hemmkörper
- D) Begleiterkrankungen, unter anderem sonstige bekannte Blutungsdiathesen, Malignome, chronische virale Infektionen wie Hepatitis B/C oder HIV mit aktueller oder erfolgter Therapie, klinische Anzeichen einer Lebererkrankung, Anämie, Zahnstatus/Zahnschäden sowie andere internistische Erkrankungen von Lunge, Herz, Gastrointestinaltrakt etc.
- E) Operative oder invasive Eingriffe in den letzten zwölf Monaten (speziell wurde nach orthopädischen, zahnärztlichen, sonstigen chirurgischen Eingriffen und Endoskopien gefragt)
- F) Substitutionsschema mit Fragen zu dem Zeitpunkt der ersten erfolgten Substitution, Durchführung einer Heimselbstbehandlung, Angabe der die Substitutionstherapie durchführenden Person, Regelsubstitution oder Substitution bei Bedarf, Primär/Sekundärprophylaxe/intermittierende Prophylaxe in den letzten zwölf Monaten, Anzahl der Wochen einer Regelprophylaxe in den letzten zwölf Monaten
- G) Medikamenteneinnahme in den letzten zwölf Monaten (Hämotherapeutika, Bluttransfusionen, HIV-Medikamente, Medikamente gegen Hepatitis, Analgetika, Blutdruckmedikamente)
- H) Medizinische Behandlungen wie Vorstellungen im Hämophilie-Zentrum, Vorstellung und Behandlung durch den Hausarzt oder anderer Fachärzte sowie stationäre

Krankenhausaufenthalte, physiotherapeutische Maßnahmen, psychosoziale Maßnahmen jeweils in den letzten zwölf Monaten

### **3.2 Fragebögen zur Erhebung soziodemographischer Daten (Fragen zur persönlichen Lebenssituation)**

Die Fragebögen wurden vor Beginn des Projekts im Hämophilie-Zentrum des UKS erstellt. Eine Diplom-Psychologin war beratend an der Erstellung der Fragebögen eingebunden. Ziele der Fragebögen waren Informationen über die aktuell bestehende Lebenssituation des erwachsenen Hämophilen und der Familie der Kinder und Jugendlichen zu gewinnen. Die Fragen wurden den erwachsenen Hämophilen und einem Elternteil der Kinder und Jugendlichen gestellt. Der Fragebogen an die Eltern enthielt Fragen zu der Lebenssituation des Elternteils und des Kindes. Die Fragebögen für die erwachsenen Studienteilnehmer und für die Eltern der Kinder waren sehr ähnlich, aber nicht komplett inhaltsgleich.

Der Fragebogen für die erwachsenen Hämophilen bestand aus 15 Fragen. Diese beinhalteten den Familienstand, das Zusammenleben mit einem Partner, die Anzahl der Kinder und Jugendlichen im Haushalt, die Frage nach Geschwistern (unterteilt in eine von Hämophilie betroffenen oder nicht betroffenen Geschwister), Bekanntheitsstatus einer Hämophilie in der Familie oder erster Fall einer Hämophilie in der Familie, Wohnort, Geburtsland, Schulabschluss, Beruf, Nettoeinkommen, Entfernung zum Hämophilie-Zentrum (in km), durchschnittliche Zeit bis zum Erreichen des Hämophilie-Zentrums (in Minuten) sowie die Art des Transportes zum Hämophilie-Zentrum (zu Fuß, mit öffentlichen Verkehrsmitteln, mit dem Taxi, mit dem eigenen Auto oder angewiesen auf die Transportmöglichkeit durch Familienangehörige oder Freunde).

In dem Fragebogen an die Eltern der hämophilen Kinder waren die Fragen und Antwortmöglichkeiten zum Familienstand, zum Zusammenleben mit einem Partner, Schulabschluss, Beruf und Nettoeinkommen identisch zu den erwachsenen Hämophilen. In den Fragen zu dem hämophilen Kind wurden die Geschwister (unterteilt in von Hämophilie betroffenen oder nicht betroffenen Geschwister), andere von Hämophilie betroffene Familienmitglieder, der Wohnort und das Geburtsland des Kindes, die Entfernung zum Hämophilie-Zentrum, die Zeit bis zum Erreichen sowie der Transportweg zum Hämophilie-Zentrum ermittelt.

### **3.3 Messung der Patientenadhärenz**

Adhärenz bedeutet in der Medizin das Einhalten der gemeinsam vom Patienten und dem medizinischen Fachpersonal gesetzten Therapieziele (englisch adherence: Befolgen, Festhalten). Bei dem Begriff der Adhärenz handelt es sich um eine gemeinsame Absprache von Patient und medizinischem Fachpersonal

(Arzt/Pflege), das heißt Patient und Arzt stehen gemeinsam in Verantwortung die Therapieziele zu erreichen (Schulz, 2009). Sie stehen somit gleichberechtigt gegenüber.

Die Adhärenz des Studienteilnehmers wurde von dem behandelnden Arzt des Hämophilie-Zentrums durch einen Bogen mit einem Punktesystem erhoben. Der Zeitpunkt der Beurteilung waren die Termine der ersten und zweiten Befragung. Der Unterschied zu den anderen Fragebögen ist, dass dieser von dem behandelnden Arzt des Hämophilie-Zentrums ohne Einbindung des Studienteilnehmers ausgefüllt wurde. Der Studienteilnehmer kam somit nicht in Kontakt mit dem Fragebogen.

Der Bogen bestand aus drei Teilen, welche die regelmäßige Vorstellung im Hämophilie-Zentrum, das Befolgen von ärztlichen Verordnungen und das Führen des Substitutionstagebuches beinhaltete. Bei den ärztlichen Verordnungen wurde nochmals zwischen der Dosierung des Faktorenpräparates, der Intervallgabe des Faktorenpräparates und hinsichtlich anderer Verordnungen wie Physiotherapie, Orthopädie etc. unterschieden (siehe Tabelle 4).

Je nach Therapietreue des Patienten wurden 0, 1 oder 2 Punkte vergeben. Insgesamt konnten maximal 8 Punkte vergeben werden. Die Punktezahl reichte von 0 bis 8. Die Studienteilnehmer wurden in Gruppen mit guter (6-8 Punkte), mit mittlerer (3-5 Punkte) und schlechter Adhärenz (0-2 Punkte) eingeteilt.

**Tabelle 4: Beurteilung Adhärenz**

Fragen zur Adhärenz		Beurteilung	Punkte
Regelmäßige Vorstellung im Hämophilie-Zentrum		Ja	2
		Nach Aufforderung	1
		Nein	0
Ärztliche Verordnungen	Bezüglich der Dosierung des Faktorenkonzentrates	Ja	1
		Nein	0
	Bezüglich der Intervallgabe des Faktorenkonzentrates	Ja	1
		Nein	0
	Bezüglich anderer Verordnungen (Physiotherapie, Orthopädie, Diabetologie etc.)	Ja	2
		Verzögert	1
Nein		0	
Führen des Substitutionstagebuches		Ja	2
		Unvollständig	1
		Nein	0

### **3.4 Fragebögen zur Messung der Lebensqualität von Hämophilen**

Der Hämophilie-spezifische Fragebogen zur Messung der Lebensqualität erwachsener Hämophiler HAEM-A-QoL ist ein validiertes Instrument zur Beurteilung der Lebensqualität bei erwachsenen Hämophilen  $\geq 17$  Jahre mit Hämophilie. Dieser wurde in einem Pilotversuch an 106 italienischen Hämophilie-Patienten getestet und im Rahmen der italienischen Coche-Studie im Jahr 2005 erstmals verwendet (von Mackensen et al., 2005; von Mackensen und Gringeri 2010).

Der HAEM-A-QoL besteht aus insgesamt 46 einzelnen Items, welche in 10 Dimensionen unterteilt sind (von Mackensen und Gringeri 2010). Die einzelnen Kategorien lauten 'Körperliche Gesundheit', 'Gefühle' (Emotionen), 'Selbsteinstellung', 'Sport & Freizeit', 'Arbeit & Schule', 'Zurechtkommen' (Coping), 'Behandlung', 'Zukunft', 'Familienplanung' und 'Partnerschaft & Sexualität' (Beziehung). Die Items beziehungsweise Fragen können mit fünf unterschiedlichen Angaben entsprechend einer fünf Punkte Likert-Skala beantwortet werden und zwar mit 'nie', 'selten', 'manchmal', 'oft' und 'immer'. In den drei Bereichen 'Sport & Freizeit', 'Arbeit & Schule' sowie 'Familienplanung' gibt es noch die Antwortkategorie 'Trifft nicht zu', wenn der Sachverhalt der Frage auf den Hämophilen aktuell nicht oder nicht mehr zutrifft.

Die Zusammenfassung aller Antworten der einzelnen Dimensionen werden in einer Skala von 0-100 umgewandelt. Dabei stellt ein hoher Wert eine größere Beeinträchtigung dar. Aus allen Subskalen wird dann noch ein Gesamtwert in einer Skala von 0-100 berechnet.

Bei den Kindern und Jugendlichen wurden zwei Fragebögen verwendet. Bei dem einen handelte es sich um ein Selbstbeurteilungsinstrument für Kinder und Jugendliche und bei dem zweiten um ein entsprechendes Fremdbeurteilungsinstrument (Proxy-Versionen) für die Eltern des Kindes. In dem einen Fragebogen äußerte sich das Kind oder der Jugendliche selber über seine Lebensqualität, während in dem anderen Fragebogen die Lebensqualität von einem Beobachter erhoben wurde. Es lagen somit Beurteilungen von dem Patienten selbst und einer Person von außen vor, welche miteinander verglichen werden konnten. Die Haemo-QoL Fragebögen für Kinder und Jugendliche sowie die Haem-A-QoL Fragebögen der Eltern wurde in den Jahren 1998-2002 in einem Projekt in Zusammenarbeit mehrerer europäischer Hämophilie-Zentren entwickelt und zunächst an jeweils zehn Kindern und ihrer Eltern an sechs verschiedenen europäischen Hämophilie-Zentren zur Überprüfung der Validität und Reliabilität getestet (Bullinger et al., 2002). In diesem Projekt wurde die Langversion der Fragebögen für die Kinder und deren Eltern verwendet, welche auch im Rahmen des Projektes zur MHA benutzt wurden.



Die Hämophilie-spezifischen Fragebögen für Kinder und Jugendliche (Haemo-QoL) gibt es für drei Altersgruppen (I: 4-7 Jahre, II: 8-12 Jahre, III: 13-16 Jahre). Die drei Versionen des Fragebogens bestehen aus 21 bis 77 Items abhängig von der jeweiligen Altersgruppe. Sie sind unterteilt in acht, zehn und zwölf unterschiedlichen Dimensionen. Die Kategorien, welche sich in allen drei Altersgruppen finden, sind 'Körperliche Gesundheit', 'Gefühle' (Emotionen), 'Selbsteinstellung', 'Familie', 'Freunde', 'Andere Menschen', 'Vorschule/Kindergarten' ('Sport und Schule') und 'Behandlung'. Zusätzlich finden sich in der Altersgruppe von acht bis zwölf Jahren die zwei zusätzlichen Dimensionen 'Unterstützung' und 'Zurechtkommen' (Coping). In der Gruppe der Jugendlichen von 13-16 Jahren gibt es noch die Kategorien 'Zukunft' und 'Beziehungen' (von Mackensen und Gringeri 2010).

Die Version für Kinder im Alter von 4-7 Jahren umfasst 21 Items zu den oben genannten acht Dimensionen. Es gibt drei verschiedene Antwortkategorien in einer drei Punkte Likert-Skala ('nie', 'manchmal', 'ganz oft'). Der Fragebogen für Kinder im Alter von 8-12 Jahren beinhaltet 64 Items zu zehn Bereichen. Es gibt nun fünf Antwortmöglichkeiten in einer fünf Punkte Likert-Skala mit 'nie', 'selten', 'manchmal', 'oft' und 'immer'. Die Version für Kinder und Jugendliche im Alter von 13-16 Jahren besteht aus 77 Fragen zu zwölf Dimensionen mit den gleichen fünf Antwortkategorien wie bei der vorherigen Altersgruppe.

In den Fragebögen für die Eltern werden die selben Fragen gestellt wie bei den Kindern. In allen drei Altersgruppen gibt es für die Eltern die fünf bekannten Antwortmöglichkeiten ('nie', 'selten', 'manchmal', 'oft', 'immer'). Zusätzlich wird analog zu den Erwachsenen aus allen Dimensionen ein Gesamtwert ('Total score') ermittelt.

Die Antworten der einzelnen Bereiche und der „Total Score“ werden auf einer Skala von 0-100 übertragen. Eine hohe Punktzahl geht mit einer großen Beeinträchtigung in der Lebensqualität einher. Ein Wert von 100 würde die schlechtest mögliche Lebensqualität bedeuten.

### **3.5 Fragebögen zur Erfassung der Behandlungszufriedenheit (Hemo-Sat<sub>A</sub> und Hemo-Sat<sub>P</sub>)**

Der Hämophilie-spezifische Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit (Hemo-Sat<sub>A</sub>) war der erste Fragebogen, welcher die Behandlungszufriedenheit erwachsener Patienten mit einer Hämophilie misst. Der Fragebogen wurde in Italien unter Zusammenarbeit von hämophilen Patienten mit Hämophiliebehandlern in einer Pilotstudie an 51 Patienten entwickelt und in der italienischen COCHE Studie validiert (von Mackensen et al., 2004; von Mackensen et al., 2005).

Der Hemo-Sat<sub>A</sub> für Erwachsene umfasst 34 Items zu sechs unterschiedlichen Dimensionen der Behandlung. Diese sind 'Einfachheit & Bequemlichkeit', 'Wirksamkeit', 'Belastung',

'Spezialist/Krankenschwestern', 'Zentrum/Krankenhaus' und 'Generelle Zufriedenheit'. Der Hämophilie-spezifische Fragebogen Hemo-Sat<sub>p</sub> wurde für die Eltern von Hämophilie betroffenen Kindern entwickelt. Dieser besteht aus 35 Items zu den gleichen sechs Dimensionen einer Behandlung wie der für die Erwachsenen (von Mackensen und Gringeri, 2010). Die zusätzliche Frage betrifft den ersten Bereich 'Einfachheit & Bequemlichkeit' und behandelt die Häufigkeit der intravenösen Faktorengabe.

Bei beiden Fragebögen gibt es auch wieder fünf Antwortmöglichkeiten entsprechend einem Likert-Skalenniveau. Die Fragen können mit den Aussagen 'stimmt genau', 'stimmt eher', 'stimmt weder noch', 'stimmt eher nicht' und 'stimmt nicht' von den erwachsenen Hämophilen und den Eltern der Kinder beantwortet werden. Die Behandlungszufriedenheit wird dann durch Zusammenfassung aller Aussagen auf eine transformierte Skala zwischen 0 und 100 übertragen. Ein niedriger Wert nahe 0 geht mit einer hohen Behandlungszufriedenheit einher, ein hoher Wert nahe 100 zeigt eine schlechte Behandlungszufriedenheit an (von Mackensen und Gringeri, 2010; von Mackensen et al., 2020).

### **3.6 Fragebogen zur MHA**

Der Projekt-spezifische Fragebogen wurde vor Beginn des Projektes erstellt. Eine Diplom-Psychologin war bei der Erstellung des Fragebogens miteingebunden. Der Bogen richtete sich an die hämophilen Erwachsenen und an die Eltern der hämophilen Kinder. Die älteren Kinder und Jugendlichen von 13-16 Jahren wurden bei der Beantwortung der Fragen teilweise hinzugezogen.

Ziele des Fragebogens war die Akzeptanz für die Einrichtung einer MHA bei den betroffenen Hämophilen und den Eltern der betroffenen Kinder und mögliche Erwartungen und Wünsche zu ermitteln.

Es gibt zwei unterschiedliche Versionen des Fragebogens. Die erste und ausführlichere Variante wurde in dem ersten Interview verwendet. Dieser besteht aus neun Fragen. Die zweite Version kam bei dem zweiten Gespräch zum Einsatz und enthält nur fünf Fragen.

Die erste Frage lautete, wie wichtig eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum für den erwachsenen Hämophilen bzw. für die Eltern ist. In der zweiten Frage wurde erhoben, wie sinnvoll/wichtig die Einrichtung einer MHA gehalten wird. Beide Fragen konnten mit fünf Möglichkeiten im Sinne einer Likert-Skala beantwortet werden, welche von 'gar nicht wichtig' bis zu 'sehr wichtig' reichten ('gar nicht wichtig', 'etwas wichtig', 'weder wichtig noch unwichtig', 'ziemlich wichtig', 'sehr wichtig'). Im Anschluss wurden Erwartungen und Wünsche erhoben, welche an die Einrichtung einer MHA gestellt werden.

Die vierte und fünfte Frage lauteten, ob sich die Studienteilnehmer das Vorhandensein einer MHA in der Vergangenheit gewünscht hätten und ob es in der Vergangenheit eine Situation gab, in der sie eine MHA benötigt hätten. In der sechsten und siebten Frage wollten wir wissen, ob es aktuell eine Situation geben würde, in der die Teilnehmer eine MHA in Anspruch nehmen würden und ob sie sich in Zukunft eine Situation vorstellen könnten, in der sie eine MHA benötigen würden. In dem achten Punkt wurden die Hämophilen und die Eltern gefragt, ob sie mögliche Nachteile in einer MHA sehen würden. Diese fünf Fragen konnten zunächst binär mit 'ja' oder 'nein' beantwortet werden. Im Falle einer positiven Antwort wurden die möglichen Gründe und Situationen für den Einsatz der Mobilen Ambulanz in einer offenen Frage erhoben.

In der neunten und letzten Frage wurden den Studienteilnehmern 13 Möglichkeiten vorgegeben, welche die Einrichtung einer MHA leisten könnte. Es wurde dann erhoben, ob diese Angebote prinzipiell erwünscht, unerwünscht oder sie sogar bereits zu dem Zeitpunkt der Befragung in Anspruch genommen wurden. Die 13 Leistungen lauteten in folgender Reihenfolge:

1. Lieferung von Faktorpräparat
2. Spritzenschulung im häuslichen Umfeld
3. Beratung bei sozialrechtlichen Fragen
4. Ständige Erreichbarkeit von Fachärzten
5. Unterstützung zu Fragen der sachgemäßen Lagerung von Faktorpräparaten
6. Ärztliche Verlaufsuntersuchung nach Blutung oder Operation
7. Beratung in Freizeitfragen (z.B. Sport und Urlaub)
8. Hilfestellung bei der Kontaktaufnahme mit Kindergärten und Schulen oder mit dem Arbeitgeber zur Information über das Krankheitsbild der Hämophilie
9. Information und Beratung von anderen Ärzten (z.B. Hausarzt, Zahnarzt)
10. Hilfestellung bei der Dokumentation der Faktorengabe (Substitutionskalender)
11. Abbau von Ängsten
12. Unterstützung bei Konflikten in der Familie
13. Hilfestellung beim Kontakt mit Behörden bei hämophilie-spezifischen Fragestellungen (z.B. Beantragung Schwerbehindertenausweis)

Die Version des Fragebogens, welche bei dem zweiten Interview erhoben wurde, bestand nur noch aus fünf Fragen. Die ersten drei Fragen des bei der Erstbefragung verwendeten Fragebogens waren identisch. In der vierten Frage wurde nach einer Situation in der Zukunft gefragt, in der eine MHA benötigt würde. Diese Frage konnte mit ja oder nein beantwortet werden und im Anschluss wurde in einer offenen Frage nach den spezifischen Situationen gefragt. Im fünften und letzten Teil wurde wieder

nach den 13 möglichen Leistungen gefragt und ob diese zum Zeitpunkt der zweiten Befragung in Anspruch genommen wurden, prinzipiell erwünscht oder unerwünscht seien.

### **3.7 Statistische Analyse**

Alle Analysen wurden mit dem Statistik- und Analyseprogramm SPSS Version 23 durchgeführt. Die kategorialen Daten wurden mit der absoluten Anzahl und in Prozentangaben (Prozentsatz an der Gesamtzahl der nicht fehlenden Antworten in der jeweiligen Kategorie) dargestellt. Die kontinuierlichen Daten wurden durch Berechnung der Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichungen sowie durch Angabe der Medianwerte und Minimal-/Maximalwerte ausgedrückt. Bei den Daten, welche eine Normalverteilung zeigten, wurde der Kolmogorov-Smirnov-Test angewendet. Bei der statistischen Auswertung von den Fragebögen, welche die Lebensqualität und die Behandlungszufriedenheit der Studienteilnehmer erfassten (Haem-A-QoL/Haemo-QoL, Hemo-Sat<sub>A</sub>/Hemo-Sat<sub>P</sub>), wurden die sogenannten „Ceiling effects“ (Deckeneffekte) und „Floor effects“ (Bodeneffekte) erhoben. Als Deckeneffekt wird der Prozentsatz an Personen bezeichnet, welche die beste Bewertung, das heißt mit ihrer Lebensqualität und der Behandlungszufriedenheit maximal zufrieden waren. Dies würde bei den Fragebögen einen Wert von 0 ergeben. Als Bodeneffekt ist dagegen der Prozentsatz an Studienteilnehmern gemeint, welcher mit ihrer Lebensqualität und der Behandlungszufriedenheit maximal unzufrieden waren. Dies würde einem Wert von 100 bei beiden Fragebögen entsprechen. Bei dem Bodeneffekt sollte ein empfohlener Höchstwert von 20 % nicht überschritten werden (Cohen, 1988).

Die Berechnungen in den Unterschieden zu der Lebensqualität, Behandlungszufriedenheit und Adhärenz zwischen verschiedenen eingeteilten Gruppen (Alterseinteilung, Substitutionsschema, Schweregrad der Hämophilie, Infektionen) wurden mit dem Student's t-Test für unabhängige Stichproben bei zwei Gruppen oder bei mehr als zwei Gruppen mit der Varianzanalyse ANOVA durchgeführt. Die Korrelation zwischen der Bewertung der Lebensqualität der Kinder durch die Eltern und der Kinder untereinander wurde mit dem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten berechnet (von Mackensen et al., 2020).

Unterschiede zwischen den Daten von der ersten und zweiten Befragung (Baseline/Re-Test) wurden mit dem Student's t-Test für zwei verbundene Stichproben berechnet. Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als signifikant angesehen. Der relative Effekt (Cohens d) wurde aus der Differenz der beiden Mittelwerte geteilt durch die gepoolte Standardabweichung der Daten der ersten und zweiten Befragung berechnet. Eine Effektstärke von  $d=0,2$  wird als klein,  $d=0,5$  als mittel und  $d=0,8$  als groß angesehen (Cohen, 1988).

Die Berechnungen von Unterschieden in der Einstellung zu der Einrichtung einer Mobilen Hämophilie-Ambulanz zwischen den einzelnen klinischen Subgruppen (Altersgruppen, Behandlungsregime,

Infektionsstatus) wurden mit dem Chiquadrat-Test durchgeführt. Als signifikant galt ein p-Wert von  $<0,05$  (Eichler et al., 2018).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Klinische Daten

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung von 2010 bis 2013 wurden 125 Patienten mit einer Hämophilie A und B im HCCC des UKS behandelt. An der Studie zur Einrichtung einer MHA am Hämophilie-Zentrums des UKS nahmen insgesamt 79 Patienten teil, davon 56 Erwachsene und 23 Kinder. 79,7 % aller Studienteilnehmer hatten eine Hämophilie A, 19 % eine Hämophilie B und ein Patient ein von-Willebrand-Syndrom Typ 3. Von einer schweren Form der Hämophilie waren 62 % betroffen, eine mittelschwere Hämophilie hatten 7,6 %, eine milde 19 % und eine Subhämophilie 11,4 %. Eine Prophylaxe führten 48,1 % durch und eine Substitution bei Bedarf 51,9 %. 65,2 % der Kinder und Jugendlichen erhielten eine Prophylaxe, die hauptsächlich durch ein Familienmitglied durchgeführt wurde. Im Vergleich führten 41,1 % der erwachsenen Hämophilen eine Regelsubstitution durch und das Faktorkonzentrat wurde von 62,5 % in Eigenapplikation verabreicht. Erwachsene hatten mit 16,1 % mehr Target Joints als Kinder und Jugendliche mit 4,3 %. Auch konnten nur bei erwachsenen Hämophilen virale Infektionen nachgewiesen werden (50 % Hepatitis C, 30,4 % Hepatitis B und 16,1 % HIV). Im Gegensatz dazu traten mehr Hemmkörper bei Kindern und Jugendlichen auf. Der durchschnittliche Body Mass Index lag bei Einschluss der erwachsenen Studienteilnehmer bei 26,7 ( $SD = 4,5$ ) und bei den Kindern und Jugendlichen bei 17,9 ( $SD = 3,6$ ). 25 % der erwachsenen Hämophilen hatte einen BMI  $>30$  (30,3-39,8) und können somit als adipös Grad I-II eingestuft werden. Die wichtigsten klinischen Daten wurden in der Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Klinische Daten unterteilt in die Gruppen Erwachsene und Kinder**

Klinische Charakteristika	Ausprägungen	Erwachsene (n=56)	Kinder (n=23)
		% (N)	% (N)
Typ der Hämophilie	A	78,6 (44)	82,6 (19)
	B	21,4 (12)	13,0 (3)
	von Willebrand Syndrom Typ 3	- (-)	4,3 (1)
Schweregrad	Schwer (< 1%)	60,7 (34)	65,2 (15)
	Mittelschwer (1-5%)	8,9 (5)	4,3 (1)
	Leicht (6-15%)	17,9 (10)	21,7 (5)
	Subhämophilie (> 15-50%)	12,5 (7)	8,7 (2)
Substitutionsschema	Regelsubstitution	41,1 (23)	65,2 (15)
	Substitution On-demand	58,9 (33)	34,8 (8)

Therapie/Art des Faktorkonzentrates	Rekombinant	46,4 (26)	69,6 (16)
	Plasmatisch	48,2 (27)	30,4 (7)
	Minirin® (Wirkstoff: Desmopressin)	3,6 (2)	- (-)
	Bisher noch keine Substitution	1,8 (1)	- (-)
Heimselfbehandlung	Ja	78,6 (44)	82,6 (19)
	Nein	21,4 (12)	17,4 (4)
Faktorapplikation	Eigensubstitution	62,5 (35)	21,7 (5)
	Durch ein Familienmitglied	5,4 (3)	43,5 (10)
	Durch ein Mitglied des HZ	8,9 (5)	4,3 (1)
	Durch den Hausarzt/Kinderarzt	5,4 (3)	4,3 (1)
	Keine Substitution im letzten Jahr	17,9 (10)	26,1 (6)
Target joints	Ja	16,1 (9)	4,3 (1)
Hemmkörper in der Vorgeschichte	Ja	1,8 (1)	17,4 (4)
Infektionen	HBV	30,4 (17)	- (-)
	HCV	50,0 (28)	- (-)
	HIV	16,1 (9)	- (-)
Klinisch manifeste Gelenkarthrose	Ja	50,0 (28)	4,3 (1)
Internistische Erkrankungen	Ja	37,5 (21)	21,7 (5)
Andere Blutungsdiathesen	Ja	12,5 (7)	13,0 (3)
Malignom in der Vorgeschichte	Ja	5,4 (3)	- (-)
Zahnschäden	Ja	30,4 (17)	17,4 (4)
Body mass index <sup>a</sup>	Untergewicht (BMI <20; < 10.P.)	3,6 (2)	13,0 (3)
	Normal (BMI 20-25); 10-90.P.)	37,5 (21)	78,3 (18)
	Übergewicht (BMI >25; >90.P.)	58,9 (33)	8,7 (2)

Abkürzungen: HBV = Hepatitis-B-Virus; HCV = Hepatitis-C-Virus; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HZ = Hämophilie-Zentrum; BMI = Body Mass Index

<sup>a</sup> BMI = Körpergewicht (kg)/Körpergröße<sup>2</sup> (cm<sup>2</sup>)

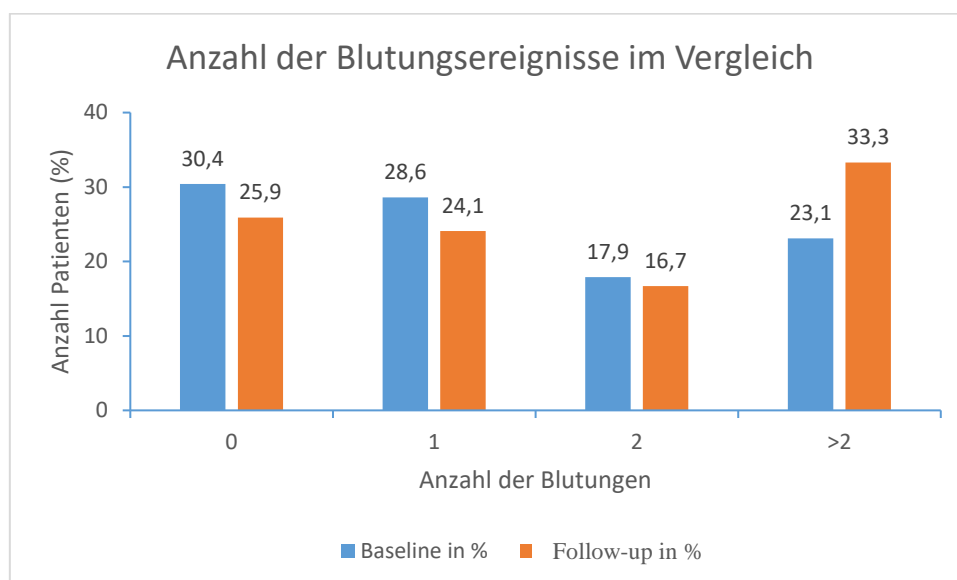
Erwachsene: Untergewicht: BMI<20; Normal: 20-25; Übergewicht: BMI>25

Kinder: BMI Perzentilen für Kinder und Jugendliche (Kromeyer-Hauschild: 2001): Untergewicht: < 10.Perzentile; Normal: 10.-90.Perzentile; Übergewicht: >90.Perzentile.

In den letzten zwölf Monaten hatten bei der Erstbefragung 39 Erwachsene (69,6 %) und elf Kinder (47,8 %) mindestens eine Blutung. Von zwei oder mehr Blutungen waren 23 Erwachsene (41,1 %) und sechs Kinder (26,1 %) betroffen. Der Mittelwert bei Blutungen lag bei Erwachsenen bei 3,2 (*SD* = 5,6) pro Jahr mit einem Median von 1 (Minimum-Maximum: 0-26) und bei Kindern bei 1,3 (*SD* = 2,1) (Median = 0, Minimum-Maximum: 0-8). Die Mehrheit der Blutungen waren Gelenkeinblutungen mit

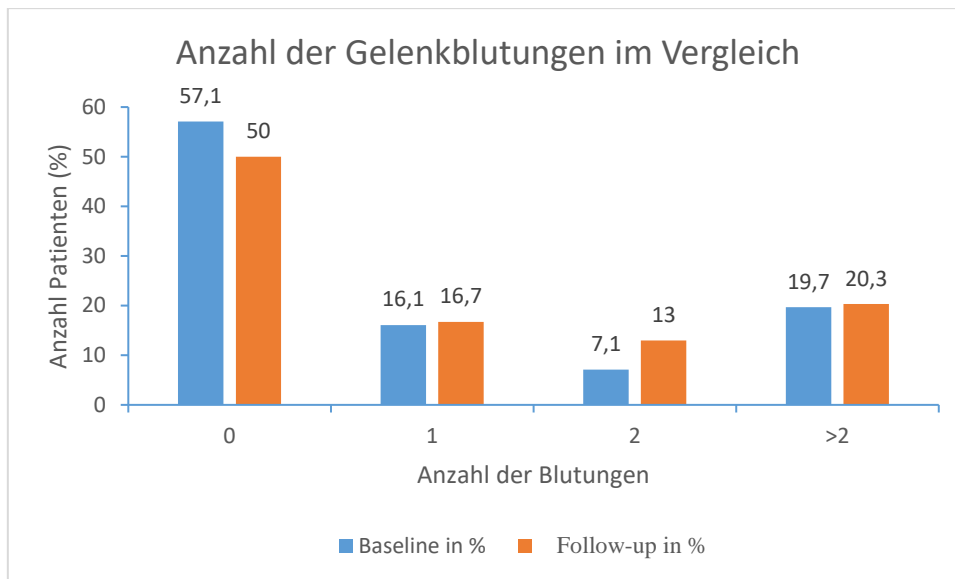
einem Mittelwert von 2,5 ( $SD = 5,4$ ) pro Jahr bei Erwachsenen (Median = 0; Min-Max: 0-26) und einem Mittelwert von 0,4 ( $SD = 1,7$ ) pro Jahr bei Kindern (Median = 0; Min-Max: 0-8) (Eichler et al., 2018). Bei der zweiten Befragung gaben 40 Erwachsene (74,1 %) und acht Kinder (44,4 %) mindestens eine Blutung in den letzten zwölf Monaten an. Von zwei oder mehr Blutungen waren 27 Erwachsene (50 %) und vier Kinder (22,2 %) betroffen. Der Mittelwert bei Blutungen lag bei Erwachsenen bei 3,7 ( $SD = 6,1$ ) pro Jahr mit einem Median von 1,5 (Min-Max: 0-35) und bei Kindern bei 1,1 ( $SD = 1,6$ ) (Median = 0, Min-Max: 0-6). Es waren hauptsächlich Gelenkeinblutungen mit einem Mittelwert von 2,5 ( $SD = 5,7$ ) pro Jahr bei Erwachsenen (Median = 0,5; Min-Max: 0-35). Gelenkeinblutungen waren im Durchschnitt bei Kindern sehr selten mit 0,2 ( $SD = 0,5$ ) pro Jahr (Median = 0; Min-Max: 0-2).

Insgesamt gab es keine größeren Unterschiede in den berichteten Blutungen zwischen den beiden Zeitpunkten der Befragung. Von zwei und mehr Blutungen waren bei der Zweitbefragung 33,3 % im Vergleich zu 23,1 % der erwachsenen Hämophilen betroffen (siehe Abbildung 1). Die Gelenkeinblutungen bei den Erwachsenen ergaben allenfalls nur sehr geringe Unterschiede (siehe Abbildung 2). Somit kann das Studienkollektiv als repräsentativ im Vergleich zu anderen größeren Hämophilie-Zentren in Deutschland angesehen werden (Besmens et al., 2011).



**Abbildung 1: Verteilung der Anzahl der Blutungsereignisse in den letzten 12 Monaten bei den erwachsenen Hämophilen in erster und zweiter Befragung (Baseline und Follow-up)**

Quelle: eigene Darstellung



**Abbildung 2: Verteilung der Anzahl der Gelenkeinblutungen in den letzten 12 Monaten bei den erwachsenen Hämophilen in erster und zweiter Befragung (Baseline und Follow-up)**

Quelle: eigene Darstellung

Von der an der Studie teilgenommenen erwachsenen Hämophilen litten 37,5 % an einer internistischen Vorerkrankung. Am häufigsten lag eine arterielle Hypertonie mit 25 % vor, welche medikamentös behandelt wurde. Weitere häufige Komorbiditäten in der Datenerhebung waren allergische Diathesen mit 8,9 % und eine Hyperlipoproteinämie/Hyperlipidämie mit 8,9 %. In zwei Fällen bestand eine bekannte Koronararteriosklerose bzw. periphere arterielle Verschlusskrankheit. Ein Patient mit milder Hämophilie hatte ein Vorhofflimmern mit bestehender Indikation zur Antikoagulation.

Die klinischen Daten zeigen, dass die erwachsenen Hämophilen neben dem Hämophilie-Zentrum von verschiedenen Fachärzten in den letzten zwölf Monaten untersucht und behandelt wurden. Am häufigsten waren zum Zeitpunkt der Erstbefragung mit 94,6 % der Allgemeinarzt/Hausarzt, mit 69,6 % der Zahnarzt und mit 37,5 % ein Orthopäde/Unfallchirurg an der medizinischen Betreuung mitbeteiligt. In den letzten zwölf Monaten erfolgte bei einem Teil der erwachsenen Hämophilen invasive und operative Eingriffe. Am häufigsten wurden mit 17,9 % zahnärztliche Eingriffe durchgeführt. Aber auch orthopädische Eingriffe mit 3,6 %, weitere operative Eingriffe mit 8,9 % (biologischer Aortenklappenersatz mit Thrombendarteriektomie der Arteria carotis interna rechts, biologischer Aortenklappenersatz mit aortokoronarer Bypass-Operation, Explantation eines Portsystems nach Infektion, Nageltrepanation und ein HNO-ärztlicher Eingriff mit einer Pansinusrevision bei Polyposis nasi beidseits) und endoskopische Maßnahmen waren bei 5,4 % der Hämophiliepatienten erforderlich. Dies spiegelt sich auch in den stationären Krankenhausaufenthalten bei 28,6 % der erwachsenen Hämophilen zum Zeitpunkt der Erstbefragung wieder. Die Hälfte waren stationäre Krankenhausaufenthalte aufgrund der Hämophilie, bei der anderen Hälfte lag jedoch ein Grund



unabhängig von der Hämophilie vor. Die Anzahl der Krankenhaustage erstreckte sich von 1-88 Tage. Bei 8,9 % aller Hämophilen war ein stationärer Krankenhausaufenthalt über 14 Tage erforderlich (37, 43, 51, 70 und 88 Tage).

In Tabelle 6 sind Daten zu medizinischen Behandlungen im Vergleich zum Zeitpunkt der ersten und zweiten Befragung (Base Line und Follow-up) zusammengefasst.

**Tabelle 6: Klinische Daten Erwachsene und Kinder 2 (Baseline und Follow-up)**

Klinische Charakteristika ≤ 12 Monate	Erwachsene Baseline (n=56)	Erwachsene Re-Test (n=54)	Kinder Baseline (n=23)	Kinder Re-Test (n=18)
	% (N)	% (N)	% (N)	% (N)
Orthopädische Eingriffe	3,6 (2)	1,9 (1)	- (-)	- (-)
Zahnärztliche Eingriffe	17,9 (10)	27,8 (15)	4,3 (1)	5,6 (1)
Andere Operationen	8,9 (5)	5,6 (3)	13,0 (3)	11,1 (2)
Endoskopischer Eingriff	5,4 (3)	3,7 (2)	- (-)	- (-)
in den letzten 12 Monaten	1,8 (1)	1,9 (1)	- (-)	- (-)
Transfusion von Ek's	1,8 (1)	1,9 (1)	- (-)	- (-)
Transfusion von Tk's	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Transfusion von FFP's	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Andere Hämotherapeutika wie PPSB etc.	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
Einnahme von HIV-Medikamenten	16,1 (9)	16,7 (9)	- (-)	- (-)
Medikation einer Hepatitis	1,8 (1)	- (-)	- (-)	- (-)
Regelmäßige Einnahme von Analgetika	7,1 (4)	7,4 (4)	- (-)	- (-)
Einnahme von Blutdruckmedikamenten	25,0 (14)	25,9 (14)	- (-)	- (-)
Einnahme von weiteren Medikamenten	33,9 (19)	37,0 (20)	17,4 (4)	16,7 (3)
Vorstellungen im Hämophilie-Zentrum	82,1 (46)	87,0 (47)	91,3 (21)	83,3 (15)
Vorstellungen bei Hausarzt	96,4 (54)	90,7 (49)	43,5 (10)	55,6 (10)
Physiotherapeutische Maßnahmen	10,7 (6)	13,0 (7)	4,3 (1)	- (-)
Psychosoziale Hilfeleistung	1,8 (1)	3,7 (2)	- (-)	- (-)
Stationärer Krankenhausaufenthalt	26,8 (15)	24,1 (13)	30,4 (7)	22,2 (4)
Behandlung durch andere Ärzte außerhalb des Hämophilie-Zentrums*	100 (56)	98,1 (53)	87,0 (20)	72,2 (13)
*Kinderarzt	1,8 (1)	1,9 (1)	39,1 (9)	44,4 (8)
*Allgemeinarzt/Hausarzt	94,6 (53)	90,7 (49)	8,7 (2)	16,7 (3)
*Hämatologen	12,5 (7)	14,8 (8)	- (-)	- (-)
*Hepatologen	10,7 (6)	3,7 (2)	- (-)	- (-)
*Internisten	17,9 (10)	11,1 (6)	8,7 (2)	5,6 (1)
*Orthopäden/ Unfallchirurgen	37,5 (21)	35,2 (19)	52,2 (12)	22,2 (4)
*Abdominal-/ Herz-Thorax-Chirurgen	7,1 (4)	1,9 (1)	8,7 (2)	- (-)
*HNO-Arzt/ MKG-Chirurgen	12,5 (7)	14,8 (8)	13,0 (3)	16,7 (3)
*Urologen	1,8 (1)	3,7 (2)	4,3 (1)	5,6 (1)
*Neurologen	8,9 (5)	5,6 (3)	- (-)	- (-)
*Neurochirurgen	1,8 (1)	3,7 (2)	- (-)	- (-)
*Psychiater	- (-)	- (-)	- (-)	- (-)
*Dermatologen	7,1 (4)	9,3 (5)	8,7 (2)	- (-)
*Augenarzt	3,6 (2)	11,1 (6)	13,0 (3)	8,7 (2)
*Psychologen/ Psychosomatiker	3,6 (2)	3,7 (2)	- (-)	5,6 (1)
*Heilpraktiker	- (-)	3,7 (2)	- (-)	- (-)
*Radiologen	28,6 (16)	16,7 (9)	26,1 (6)	16,7 (3)
*Zahnarzt	69,6 (39)	63,0 (34)	52,2 (12)	61,1 (11)

\*nachfolgend anteilig durch Mehrfachnennungen möglich

Abkürzungen: EK's = Erythrozytenkonzentrate; TK's = Thrombozytenkonzentrate; FFP's = Fresh Frozen Plasmen; PPSB = Prothrombinkonzentrat; HNO = Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde; MKG = Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie

Größere Unterschiede bei den operativen/invasiven Maßnahmen, stationären Krankenhausaufenthalten oder den Behandlungen der verschiedenen medizinischen Maßnahmen zwischen der ersten und zweiten Befragung (Baseline/Follow-up) konnten nicht beobachtet werden. Allerdings kam es bei der Zweitbefragung zu einer auffälligen Zunahme von zahnärztlichen Maßnahmen im Vergleich zu dem ersten Interview (27,8 % zu 17,9 %). Eine geringe Erhöhung von physiotherapeutischen Maßnahmen und bei der psychosozialen Hilfeleistung in den letzten zwölf Monaten konnte bei der zweiten Befragung zum Abschluss des Projektes festgestellt werden.

## 4.2 Soziodemographische Daten

Die 56 Erwachsenen hatten ein Alter von 17-78 Jahren ( $MW \pm SD$  37,4  $\pm$  6,4 Jahre) und die 23 Kinder ein Alter von 3,7-16,5 Jahren ( $MW \pm SD$  9,8  $\pm$  4,2 Jahre). Der Großteil der Hämophilen lebte in Gemeinden mit einer Einwohnerzahl von unter 5000 Menschen (53,6 % der Erwachsenen und 39,1 % der Familien von den Kindern und Jugendlichen). Die meisten Projektteilnehmer nahmen das eigene Auto, um in das Hämophilie-Zentrum zu gelangen (78,6 % Erwachsene, 81,8 % der Eltern). Der restliche Teil war beim Transport zum Hämophilie-Zentrum von Familienmitgliedern oder Freunden abhängig oder auf öffentliche Verkehrsmittel bzw. Taxis angewiesen. Die einfache Entfernung zwischen Wohnort und Hämophilie-Zentrum lag im Median bei 43,5 km mit einer Spanne von 3-200 km. 76,8 % der Patienten hatten eine Distanz von mehr als 20 km zu dem Hämophilie-Zentrum. Die mediane Zeit zum Erreichen des Hämophilie-Zentrums betrug 40 Minuten (Minimum-Maximum: 10-120 Minuten). Eine Fahrzeit von mindestens 30 Minuten bis zu 2 Stunden hatten 50 % aller Teilnehmer. In Tabelle 7 werden die soziodemographischen Daten der Projektteilnehmer zusammengefasst.

Es fiel ein signifikanter Unterschied sowohl bei den erwachsenen Hämophilen und den Eltern der Kinder und Jugendlichen hinsichtlich des Familienstandes ( $p < 0,006$ ) und dem Zusammenleben mit einem Partner ( $p < 0,008$ ) auf. Die meisten erwachsenen Hämophilen waren alleinstehend (59,3%) und hatten zur Zeit keinen Partner (50,9 %), während die Eltern zum großen Teil verheiratet (76,2 %) waren und in einer festen Partnerschaft (86,4 %) lebten.

Bei der zweiten Befragungsrunde nahmen insgesamt noch 54 von den ursprünglich 56 erwachsenen Teilnehmern teil. Dies entspricht einem Prozentsatz von 96,4 %. Die beiden Hämophilen, welche das zweite Interview ablehnten, gaben als Gründe mangelnde Zeit aufgrund der beruflichen Situation sowie kein Interesse an einer zweiten Befragung an.

20 von den 54 befragten Patienten gaben eine Veränderung in ihrem Leben verglichen zu dem Zeitpunkt der ersten Befragungsrunde an (Eichler et al., 2018). Die meisten waren positiver Natur. Unter anderem kam es zu Veränderungen in Beruf und Ausbildung wie einem Arbeitsplatzwechsel mit Erhöhung des

Nettoeinkommens und Vollzeitbeschäftigung, zu einem Abschluss der Ausbildung mit Beginn einer Erwerbsfähigkeit und zu einem Beginn eines Studiums nach Abschluss der Schule. Änderungen im Privatleben betrafen eine Heirat, eine Heirat mit Geburt eines Kindes, einen Umzug in das eigene gebaute Haus und eine verbesserte Mobilität durch erfolgreiche Prüfung des Führerscheins. Vier von den 20 Veränderungen waren negative Einschnitte in das Leben der Hämophilen (Trennung mit Scheidung von der Ehefrau, aktuelle Krankschreibung statt Berufstätigkeit, Frühberentung, Beziehungsende mit Wohnortwechsel).

An der zweiten Befragung der Kinder nahmen 15 von ursprünglich 23 Eltern teil. Fünf Mütter gaben eine Änderung in ihrer persönlichen Lebenssituation an. Davon nahmen vier wieder eine Erwerbsfähigkeit auf. Nur eine Mutter nannte ihre Scheidung mit gleichzeitigem Arbeitsplatzwechsel als gravierendes negatives Ereignis (Eichler et al., 2018).

**Tabelle 7: Soziodemographische Daten in Erwachsene und Eltern unterteilt**

Soziodemographische Charakteristika	Ausprägungen	Erwachsene (n=56)	Eltern (n=23)
		%** (N)	%** (N)
Familienstand*	Alleinstehend	59,3 (32)	14,3 (3)
	Verheiratet	37,0 (20)	76,2 (16)
	Geschieden/getrennt lebend	3,7 (2)	9,5 (2)
Lebenspartner*	Ja	49,1 (27)	86,4 (19)
	Nein	50,9 (28)	13,6 (3)
Anzahl der im Haushalt lebenden Kinder <sup>a</sup>	0	82,1 (46)	- (-)
	1	14,3 (8)	- (-)
	2	3,6 (2)	- (-)
Geschwister <sup>*a</sup>	Ja	40,7 (22)	- (-)
	Nein	59,3 (32)	- (-)
Hämophilie vorher in der Familie bekannt*	Ja	30,2 (16)	59,1 (13)
	Nein	69,8 (37)	40,9 (9)
Geburtsland <sup>a</sup>	Deutschland	73,2 (41)	- (-)
Schulabschluss*	Kein Abschluss	- (-)	13,6 (3)
	Hauptschulabschluss	34,0 (18)	13,6 (3)
	Realschulabschluss	26,4 (14)	36,4 (8)
	Fachhochschule (Abitur)	32,1 (17)	31,8 (7)
	Fachhochschulabschluss	5,7 (3)	4,6 (1)
	Universitätsabschluss	1,9 (1)	- (-)
Beschäftigungsverhältnis*	Angestellt	87,9 (29)	84,6 (11)
	Selbstständig	12,1 (4)	15,4 (2)
Arbeitszeitregelung*	Vollzeit	66,7 (24)	46,2 (6)
	Teilzeit (50-75%)	16,7 (6)	23,1 (3)
	Teilzeit (< 50%)	5,6 (2)	30,8 (4)
	Gelegentlich beschäftigt	11,1 (4)	- (-)

Beruf/Ausbildung/ Studium etc.*	Aktuell beschäftigt	47,3 (26)	55,0 (11)
	Ausbildung	9,1 (5)	- (-)
	Arbeitslos/arbeitssuchend	9,1 (5)	- (-)
	Schule	7,3 (4)	- (-)
	Studium	5,5 (3)	- (-)
	Rentner/Pensionär	9,1 (5)	5,0 (1)
	Frührentner aufgrund der Hämophilie	3,6 (2)	- (-)
	Frührentner aufgrund einer anderen Ursache	3,6 (2)	- (-)
	Nicht erwerbsfähig	3,6 (2)	- (-)
	Hausmann/Hausfrau	1,8 (1)	40,0 (8)
	Einkommen (netto)*	< 1000 Euro	35,1 (13)
1000-2000 Euro		43,2 (16)	8,3 (1)
2001- 4000 Euro		21,6 (8)	8,3 (1)
Wohnort*	Großstadt (Mindestens 100.000 Einwohner)	3,6 (2)	- (-)
	Im Randgebiet oder Vorort einer Großstadt	3,6 (2)	- (-)
	In einer Mittelstadt (20.000- 100.000 Einwohner)	16,1 (9)	31,8 (7)
	In einer Kleinstadt (5.000- 20.000 Einwohner)	21,4 (12)	18,2 (4)
	In einem Dorf (unter 5.000 Einwohner)	53,6 (30)	40,9 (9)
	Auf einem Bauernhof oder in einem Landhaus	1,8 (1)	9,1 (2)
Transport zum Hämophilie-Zentrum*	Mit dem eigenen Auto	78,6 (44)	81,8 (18)
	Abhängig von anderen	14,3 (8)	9,1 (2)
	Mit öffentlichen Verkehrsmitteln	5,4 (3)	- (-)
	Mit dem Taxi	1,8 (1)	9,1 (2)
Weg Hämophilie- Zentrum Arbeit möglich** <sup>a</sup>	Ja	20,8 (11)	- (-)
	Nein	79,2 (42)	- (-)

<sup>a</sup> Eltern wurden dazu nicht befragt

\* Daten unvollständig

\*\* Valide Prozentzahl (Prozentzahl der totalen Anzahl der nicht fehlenden Daten)

### **4.3 Adhärenz**

Die jährlichen Kontrolluntersuchungen mit Überprüfung des Substitutionstagebuches, die Information des Patienten über die Notwendigkeit der Substitutionstherapie und die Schulung des Patienten zur Heimselbstbehandlung sind elementare Bausteine in der Versorgung des Hämophilen. Ein Nichtbefolgen einer Regelsubstitution führt zu einer suboptimalen Blutungsprophylaxe (Hacker et al., 2001).

#### **4.3.1 Adhärenz (Erwachsene)**

Bei der Erstbefragung nahm ein Großteil der erwachsenen Hämophilen mit 81,4 % an der regulären Jahresuntersuchung teil. Von den übrigen 18,6 % der Patienten kamen 2,3 % nach Aufforderung, während 16,3 % das Angebot der Jahresuntersuchung in unserem Hämophilie-Zentrum nicht wahrnahmen. Bezüglich der Dosierung des Faktorenpräparates folgten 95,8 % und bezüglich der Intervallgabe 87,5 % der erwachsenen Hämophilen den Empfehlungen des Arztes des Hämophilie-Zentrums. Die Dokumentation der Therapie mit Gerinnungsfaktoren im Substitutionstagebuch erfolgte bei 93 % der Hämophiliepatienten vollständig und 7 % der Hämophilen füllten es zumindest unvollständig aus. 71,4 % der Studienteilnehmer nahmen von uns empfohlene medizinische Behandlungen wahr, wobei es sich in der Regel um physiotherapeutische, orthopädische und diabetologische Maßnahmen handelte.

Bei der Zweitbefragung kamen mit 88,1 % mehr Patienten unaufgefordert zur jährlich stattfindenden Kontrolluntersuchung als bei der Erstbefragung und 9,5 % stellten sich nach Aufforderung vor. Während bei der Erstbefragung noch 16,3 % die Jahresuntersuchung verpassten, lag dieser Wert in der Zweitbefragung nur noch bei 2,4 %. Bezüglich der Dosierung des Faktorenpräparates folgten 95,7 % und bezüglich der Intervallgabe des Faktorenpräparates 89,4 % aller teilnehmenden erwachsenen Hämophilen den Anweisungen des Arztes des Hämophilie-Zentrums. 79,6 % beachteten die Empfehlungen des Arztes hinsichtlich anderer medizinisch bedeutsamer Verordnungen und von 3,7 % wurden diese zumindest verzögert wahrgenommen. Aber 16,7 % erfüllten die ärztlichen Empfehlungen nicht. Das Substitutionstagebuch füllten 95,3 % vollständig und 4,7 % unvollständig aus.

Insgesamt konnte bei der Mehrheit der erwachsenen Hämophilen bei der Erstbefragung mit 83,7 % eine gute Adhärenz belegt werden. 14,0 % hatten eine mittlere Adhärenz und bei nur 2,3 % wurde von dem behandelnden Arzt des Hämophilie-Zentrums eine schlechte Adhärenz attestiert. Bei 13 erwachsenen Patienten konnte die Adhärenz anhand der vorliegenden Kriterien nicht beurteilt werden, da bei ihnen eine leichte Form einer Hämophilie mit einer sehr geringen Blutungsneigung und einer in den letzten zwölf Monaten nicht indizierten Substitutionstherapie vorlag. Zum Zeitpunkt der Zweitbefragung lag in

der Beurteilung der Adhärenz bei 93,2 % der Patienten eine gute Adhärenz vor. Eine mittlere Adhärenz wurde 4,5 % und eine schlechte Adhärenz 2,3 % bescheinigt.

#### **4.3.2 Adhärenz (Kinder und Jugendliche)**

Bei der Erstbefragung stellte sich mit 73,3 % die Mehrheit der pädiatrischen Patienten zur regelmäßigen Kontrolluntersuchung im Hämophilie-Zentrum vor. Die restlichen 26,7 % kamen nach Aufforderung in das Hämophilie-Zentrum. Der empfohlenen Dosierung und der Intervallgabe des Faktorenpräparates folgten 86,7 % der pädiatrischen Studienteilnehmer. Das Befolgen anderer ärztlicher Verordnungen neben der Faktorenapplikation wurde von 82,6 % eingehalten. Von 8,7 % wurden die anderen ärztlichen Verordnungen verzögert eingehalten und 8,7 % befolgten diese nicht. Das Substitutionstagebuch wurde von 73,3 % aller pädiatrischen Patienten vollständig und von den restlichen 26,7 % zumindest unvollständig ausgefüllt. Insgesamt wurden 73,3 % eine gute Adhärenz vom ärztlichen Behandler der Kinderklinik bescheinigt. Bei 13,3 % wurde eine mittlere Adhärenz und bei 13,3 % eine schlechte Adhärenz ermittelt. Die schlechte Adhärenz wurde hauptsächlich durch die Jugendlichen verursacht. Bei den Kleinkindern und Kindern im Alter von 4-12 Jahren wurden 90,0 % mit einer guten Therapietreue bewertet. Bei acht pädiatrischen Patienten konnte aufgrund des Schweregrades einer leichten oder einer Subhämophilie die Adhärenz nicht erhoben werden (von Mackensen et al., 2020).

Bei der Zweitbefragung konnten keine Veränderungen hinsichtlich der Adhärenz festgestellt werden. 75 % kamen zur regelmäßigen Kontrolluntersuchung in das Hämophilie-Zentrum und 25 % folgten dieser erst nach Aufforderung. Die empfohlene Dosierung und Intervallgabe wurde von 87,5 % aller pädiatrischen Patienten eingehalten. Es befolgten erneut 82,6 % die anderen ärztlichen Verordnungen, von 8,7 % wurden diese verzögert und von 8,7 % nicht eingehalten. Bei 73,3 % war die Dokumentation im Substitutionstagebuch vollständig und bei den restlichen 26,7 % unvollständig. Somit ergaben sich folgende Werte bei der Beurteilung der Adhärenz: Bei 75 % eine gute, bei 12,5 % eine mittlere und bei 12,5 % eine schlechte Adhärenz.

#### **4.3.3 Vergleich Adhärenz in Subgruppen und zwischen erster und zweiter Befragung**

Es war ein Trend erkennbar, dass jugendliche Hämophile eine geringere Adhärenz zeigten als erwachsene Hämophile und die jüngeren Kinder ( $MW_{\text{Jugendliche}} = 4,22 \pm 2,8$ ,  $MW_{\text{Erwachsene}} = 5,73 \pm 2,2$ ,  $MW_{\text{Kinder}} = 5,8 \pm 2,9$ ). Die Adhärenz war signifikant höher in der Patientengruppe ( $F = 11,113$ ,  $p < 0,0001^{***}$ ), welche eine Prophylaxe durchführte ( $M \pm SD$   $6,7 \pm 2,0$ ) verglichen mit der Gruppe einer bedarfsweisen Substitution ( $MW \pm SD$   $4,5 \pm 2,5$ ). In der Gruppe der Erwachsenen zeigte sich ein Unterschied in der Altersgruppe der über 40-jährigen ( $F = 3,423$ ,  $p < 0,041^*$ ), welche eine geringere Adhärenz aufwiesen als die jüngeren Altersgruppen ( $MW_{<30 \text{ Jahre}} = 5,8 \pm 2,4$ ,  $MW_{30-40 \text{ Jahre}} = 8,0 \pm 0,0$ ,  $MW_{>40 \text{ Jahre}} = 5,1 \pm 2,3$ ). Keine signifikanten Unterschiede in der Adhärenz konnte in den Subgruppen der

erwachsenen Hämophilen mit und ohne HBV, HCV und HIV Infektion nachgewiesen werden (von Mackensen et al., 2020).

Es konnte ein signifikanter Anstieg der Adhärenz ( $p < 0,015$ ) zwischen erster und zweiter Befragung ( $MW_{\text{Erstinterview}} = 5,69 \pm 2,5$ ,  $MW_{\text{Zweitinterview}} = 6,15 \pm 2,2$ ) nachgewiesen werden mit einer geringen Effektgröße nach Cohen von  $d = -0,29$  (von Mackensen et al., 2020).

#### **4.4 Lebensqualität (Haem-A-QoL, Haemo-QoL)**

##### **4.4.1 Lebensqualität der Erwachsenen (Haem-A-QoL)**

Die erwachsenen Hämophilen zeigten sich insgesamt zufrieden in der Beurteilung ihrer Lebensqualität ('Haem-A-QoL Gesamt'  $MW \pm SD$  23,1  $\pm$  17,1). Die stärkste Beeinträchtigung gaben sie in der Dimension 'Sport und Freizeit' an. So berichteten 36,4 %, dass sie auf Sportarten wie Fußball in den letzten vier Wochen verzichten mussten. Im Voraus planen mussten 34,1 % oft oder immer und 28,6 % konnten selten oder nie so viel Sport machen wie alle anderen (von Mackensen et al., 2020). Die Dimensionen 'Körperliche Gesundheit' ( $MW \pm SD$  29,9  $\pm$  28,9), 'Zukunft' ( $MW \pm SD$  28,5  $\pm$  23,3) und 'Selbsteinstellung' ( $MW \pm SD$  26,0  $\pm$  21,5) waren die nächst größeren Beeinträchtigungen. Die geringsten Beeinträchtigungen wurden in den Punkten 'Familienplanung' ( $MW \pm SD$  6,0  $\pm$  11,3) und 'Partnerschaft und Sexualität' ( $MW \pm SD$  6,1  $\pm$  15,0) festgestellt. Die insgesamt hohe Zufriedenheit zeigte sich auch in den niedrigen sog. Bodeneffekten und den teils hohen sog. Deckeneffekten (siehe Tabelle 8).



**Tabelle 8: Skalierte Ergebnisse des Haem-A-QoL von den Erwachsenen (n=56)**

Erwachsene (n=56)	Dimensionen (Anzahl der Items)	MW ± SD (Minimum- Maximum)	Floor %	Ceiling %
HRQoL (Haem-A- QoL)	Körperliche Gesundheit (5)	29,9 ± 28,9 (0 – 100)	3,6	25,5
	Gefühle (4)	18,6 ± 24,2 (0 – 100)	1,8	38,2
	Selbsteinstellung (5)	26,0 ± 21,5 (0 – 80)	-	5,5
	Sport und Freizeit (5)	31,2 ± 31,4 (0 – 100)	2,3	27,9
	Arbeit und Schule (4)	12,7 ± 22,0 (0 – 100)	2,3	59,1
	Zurechtkommen Hämophilie (3)	23,9 ± 24,2 (0 – 100)	2,0	32,0
	Behandlung (8)	21,8 ± 15,7 (0 – 56,3)	-	14,0
	Zukunft (5)	28,5 ± 23,3 (0 – 85)	-	7,3
	Familienplanung (4)	6,0 ± 11,3 (0 – 50)	-	69,2
	Partnerschaft und Sexualität (3)	6,1 ± 15,0 (0 – 75)	-	77,3
Haem-A-QoL Gesamt (46)	67,2 ± 23,1 (0 – 67,2)	-	-	

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Bemerkung: Ceiling (Deckeneffekt) = % erzielter Minimalwert = minimale Beeinträchtigung der Lebensqualität von allen Teilnehmern in %. Floor (Bodeneffekt) = % erzielter Maximalwert = maximale Beeinträchtigung der Lebensqualität von allen Teilnehmern in %. Die Ergebnisse des Hemo-A-QoL reichen von 0-100. Hohe Werte zeigen eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität an.

#### 4.4.2 Vergleich der Behandlungszufriedenheit in Subgruppen bei den Erwachsenen

Erwachsene Patienten mit einer Regelsubstitution zeigten signifikant höhere Beeinträchtigungen in den Dimensionen 'Sport und Freizeit' ( $MW \pm SD$  47,6 ± 33,3;  $p < 0,005$ ) sowie 'Behandlung' ( $MW \pm SD$  28,3 ± 12,3;  $p < 0,008$ ) verglichen mit der Gruppe der Hämophilen mit einer bedarfsweisen Substitutionstherapie ( $MW \pm SD$  19,5 ± 24,1 und 16,7 ± 16,4). In den meisten weiteren Punkten gaben die Patienten mit einer Regelsubstitution höhere Beeinträchtigungen an. Nur in den Dimensionen 'Zurechtkommen' (Coping) und 'Partnerschaft und Sexualität' waren die Hämophilen mit einer

Substitution bei Bedarf insgesamt unzufriedener als die Vergleichsgruppe mit einer Prophylaxe. Die weiteren Werte zu den übrigen Werten können aus der Tabelle 9 entnommen werden.

**Tabelle 9: Vergleich Substitutionsschemata bei den erwachsenen Hämophilen (Erstinterview, n=56)**

Substitutions- schema	Dimensionen	Regel- substitution (n=23)	On-Demand Substitution (n=33)	<i>T-Test</i>
		MW±SD	MW±SD	p-Wert
HRQoL (Haem-A- QoL)	Körperliche Gesundheit	31,6 ± 29,1	28,8 ± 29,2	0,728
	Gefühle	23,9 ± 25,8	15,2 ± 22,6	0,192
	Selbsteinstellung	30,2 ± 23,7	23,1 ± 19,8	0,236
	Sport und Freizeit	47,6 ± 33,3	19,5 ± 24,1	0,005
	Arbeit und Schule	14,4 ± 18,7	11,5 ± 24,3	0,682
	Zurechtkommen Hämophilie	18,1 ± 17,8	27,8 ± 27,3	0,137
	Behandlung	28,3 ± 12,3	16,7 ± 16,4	0,008
	Zukunft	28,8 ± 23,9	28,4 ± 23,3	0,954
	Familienplanung	8,0 ± 15,1	4,0 ± 6,8	0,384
	Partnerschaft und Sexualität	5,4 ± 16,9	6,6 ± 13,6	0,799
	Haem-A-QoL Gesamt	26,4 ± 17,3	20,9 ± 16,8	0,242
Behandlungs- zufriedenheit	Einfachheit & Bequemlichkeit	18,6 ± 17,9	15,8 ± 12,0	0,515
	Wirksamkeit	11,9 ± 10,8	13,2 ± 12,5	0,675
	Belastung	16,8 ± 18,2	12,4 ± 16,2	0,345
	Spezialist/Krankenschwestern	7,9 ± 13,6	3,4 ± 6,4	0,149
	Zentrum/Krankenhaus	8,1 ± 11,1	6,7 ± 10,1	0,622
	Generelle Zufriedenheit	6,8 ± 13,8	6,6 ± 10,5	0,957
	Hemo-Sat Gesamt	12,8 ± 11,7	10,1 ± 7,6	0,325

Erwachsene Patienten mit einer schweren Hämophilie gaben eine höhere Beeinträchtigung in den Dimensionen 'Sport und Freizeit' ( $MW\pm SD$  45,2 $\pm$ 32,7;  $p<0,004$ ) sowie 'Behandlung' ( $MW\pm SD$  26,5 $\pm$ 14,0;  $p<0,017$ ) verglichen mit den anderen Gruppen an (von Mackensen et al., 2020). Auffällig war, dass Studienteilnehmer mit einer schweren Hämophilie über geringere Beeinträchtigungen in den Punkten 'Arbeit und Schule' ( $MW\pm SD$  8,2 $\pm$ 15,0;  $p<0,114$ ) sowie 'Zurechtkommen' ( $MW\pm SD$  15,6 $\pm$ 16,0;  $p<0,012$ ) berichteten, verglichen mit den anderen Schweregraden. Die höchsten Beeinträchtigungen gaben Patienten mit einer leichten ( $MW\pm SD$  40,3 $\pm$ 36,3) und einer Subhämophilie ( $MW\pm SD$  40,0 $\pm$ 25,3) in der Dimension 'Zurechtkommen' (Coping) an. Dies ist insofern überraschend, da die Unterschiede im Vergleich zu den Patienten mit einer schweren Form sehr deutlich waren (siehe Tabelle 10).

Bei dem Vergleich der Altersgruppen fiel auf, dass Patienten im Alter zwischen 18 und 29 Jahren eine deutlich bessere Lebensqualität in fast allen Dimensionen angaben als die älteren Patienten. Dies war in den Punkten 'Körperliche Gesundheit', 'Selbsteinstellung', 'Zukunft', 'Familienplanung', 'Partnerschaft und Sexualität' sowie im 'Gesamtergebnis' statistisch signifikant. Die höchste Beeinträchtigung gaben Patienten im Alter zwischen 30 bis 40 Jahren in der Dimension 'Sport und Freizeit' an ( $MW\pm SD$  48,3 $\pm$ 30,9). Jedoch auch in den Punkten 'Gefühle', 'Selbsteinstellung', 'Behandlung', 'Zukunft', 'Partnerschaft' und im 'Gesamtergebnis' hatten die Studienteilnehmer im Alter von 30 bis 40 Jahren im Mittel höhere Beeinträchtigungen als die anderen Altersgruppen. Die Hämophilen im Alter über 40 Jahren berichteten über größere Beeinträchtigungen in den Punkten 'Körperliche Gesundheit', 'Arbeit', 'Zurechtkommen' (Coping) und 'Familienplanung' im Vergleich zu den jüngeren Gruppen (siehe Tabelle 11).

**Tabelle 10: Vergleich der Schweregrade bei den erwachsenen Hämophilen (Erstinterview, n=56)**

Schweregrad der Hämophilie	Dimensionen	schwer (<1%) (n=34)	mittelschwer (1-5%) (n=5)	leicht (6-15%) (n=10)	Subhämophilie (16-50%) (n=7)	ANOVA
		MW±SD (Range)	MW±SD (Range)	MW±SD (Range)	MW±SD (Range)	p-Wert
HRQoL (Haem-A-QoL)	Körperliche Gesundheit	37,6 ± 30,7 (0 - 100)	15,0 ± 20,6 (0 - 40)	18,5 ± 17,2 (0 - 40)	20,7 ± 30,6 (0 - 80)	0,113
	Gefühle	20,1 ± 25,6 (0 - 100)	27,5 ± 32,1 (0 - 81,3)	10,0 ± 13,9 (0 - 37,5)	17,9 ± 23,5 (0 - 62,5)	0,567
	Selbsteinstellung	29,5 ± 22,9 (0 - 80)	28,0 ± 22,5 (5 - 65)	15,5 ± 10,4 (0 - 30)	22,9 ± 24,6 (5 - 70)	0,335
	Sport und Freizeit	45,2 ± 32,7 (0 - 100)	27,5 ± 28,8 (0 - 68,8)	10,4 ± 11,3 (0 - 35)	5,8 ± 8,5 (0 - 18,8)	0,004
	Arbeit und Schule	8,2 ± 15,0 (0 - 56,3)	28,1 ± 34,0 (0 - 68,8)	10,2 ± 11,0 (0 - 25)	28,8 ± 44,1 (0 - 100)	0,114
	Zurechtkommen Hämophilie	15,6 ± 16,0 (0 - 66,7)	30,0 ± 22,5 (0 - 58,3)	40,3 ± 36,3 (0 - 100)	40,0 ± 25,3 (0 - 66,7)	0,012
	Behandlung	26,5 ± 14,0 (3,1 - 56,3)	16,3 ± 18,7 (0 - 40,6)	13,6 ± 16,0 (0 - 40,6)	6,3 ± 9,5 (0 - 20)	0,017
	Zukunft	28,6 ± 26,3 (0 - 85)	36,0 ± 17,8 (5 - 50)	27,0 ± 14,6 (10 - 50)	25,0 ± 24,8 (10 - 80)	0,876
	Familienplanung	7,2 ± 13,1 (0 - 50)	6,3 ± 10,8 (0 - 18,8)	4,7 ± 9,4 (0 - 18,8)	0 ± 0 (0 - 0)	0,807
	Partnerschaft und Sexualität	8,0 ± 17,8 (0 - 75)	6,7 ± 9,1 (0 - 16,7)	0 ± 0 (0 - 0)	0 ± 0 (0 - 0)	0,56
	Haem-A-QoL Gesamt	26,0 ± 17,6 (4,5 - 66,4)	22,9 ± 17,0 (3,4 - 43,3)	15,7 ± 7,8 (3,8 - 29,4)	20,0 ± 23,5 (2,6 - 67,2)	0,391
Behandlungszufriedenheit	Einfachheit & Bequemlichkeit	16,3 ± 14,7 (0 - 52,5)	29,8 ± 19,1 (8,3 - 60)	16,8 ± 11,6 (0 - 32,5)	10,6 ± 11,2 (0 - 27,5)	0,153
	Wirksamkeit	9,9 ± 10,3 (0 - 41,7)	13,5 ± 11,3 (0 - 29,2)	11,6 ± 12,7 (0 - 30)	27,0 ± 8,0 (18,8 - 41,7)	0,004
	Belastung	12,5 ± 15,5 (0 - 56,3)	31,3 ± 22,5 (0 - 62,5)	15,0 ± 19,3 (0 - 50)	9,0 ± 13,0 (0 - 33,3)	0,114
	Spezialist/Krankenschwestern	4,3 ± 9,1 (0 - 45)	12,9 ± 19,2 (0 - 42,9)	7,1 ± 10,0 (0 - 25)	1,5 ± 4,0 (0 - 10,7)	0,219
	Zentrum/Krankenhaus	5,4 ± 7,6 (0 - 30)	11,0 ± 13,4 (0 - 30)	16,3 ± 15,1 (0 - 37,5)	0,7 ± 1,9 (0 - 5)	0,005
	Generelle Zufriedenheit	5,5 ± 11,0 (0 - 37,5)	15,0 ± 16,3 (0 - 37,5)	8,8 ± 14,5 (0 - 37,5)	3,6 ± 6,1 (0 - 12,5)	0,314
	Hemo-Sat Gesamt	10,1 ± 8,5 (0 - 30,9)	19,6 ± 16,2 (3,8 - 45,6)	12,9 ± 10,3 (0 - 26,5)	8,2 ± 4,4 (2,3 - 14,1)	0,144

**Tabelle 11: Vergleich Alter der hämophilen Erwachsenen (Erstinterview, n=56)**

Alter	Dimensionen	< 30 Jahre (n=26)	30-40 Jahre (n=5)	> 40 Jahre (n=25)	ANOVA
		MW±SD (Range)	MW±SD (Range)	MW±SD (Range)	p-Wert
HRQoL (Haem-A- QoL)	Körperliche Gesundheit	17,7 ± 19,8 (0 – 65)	33,0 ± 23,1 (5 – 60)	39,3 ± 32,8 (0 – 100)	0,027
	Gefühle	10,7 ± 13,4 (0 – 37,5)	33,8 ± 38,2 (0 – 81,3)	24,4 ± 28,2 (0 – 100)	0,056
	Selbsteinstellung	17,9 ± 13,7 (0 – 50)	39,0 ± 33,1 (5 – 80)	30,9 ± 22,4 (0 – 75)	0,033
	Sport und Freizeit	26,0 ± 30,5 (0 – 95)	48,3 ± 30,9 (16,7 -87,5)	30,8 ± 29,0 (0 – 87,5)	0,34
	Arbeit und Schule	11,0 ± 16,6 (0 – 56,3)	14,1 ± 20,7 (0 – 43,8)	17,6 ± 30,5 (0 – 100)	0,701
	Zurechtkommen Hämophilie (Coping)	22,0 ± 17,6 (0 – 66,7)	10,0 ± 9,1 (0 - 100)	30,2 ± 31,4 (0 – 100)	0,223
	Behandlung	21,1 ± 14,6 (0 – 40,6)	32,5 ± 21,4 (3,1 – 53,1)	19,0 ± 16,1 (0 – 56,3)	0,251
	Zukunft	16,9 ± 13,7 (0 – 50)	39,0 ± 23,8 (15,0 –75)	37,7 ± 26,5 (0 – 85)	0,004
	Familienplanung	2,4 ± 6,1 (0 – 18,8)	10,4 ± 9,5 (0 – 18,8)	20,8 ± 26,0 (0 – 50)	0,019
	Partnerschaft und Sexualität	0,4 ± 1,7 (0 – 8,3)	25,0 ± 31,2 (0 – 75)	8,6 ± 15,4 (0 – 50)	0,002
	Haem-A-QoL Gesamt	16,1 ± 11,6 (2,6 – 47)	30,5 ± 21,8 (5,7 – 58,1)	28,6 ± 19,3 (3,8 – 67,2)	0,026
Behandlungs- zufriedenheit	Einfachheit & Bequemlichkeit	14,3 ± 13,5 (0 – 40)	26,0 ± 23,1 (0 – 60)	18,4 ± 14,3 (0 – 52,5)	0,253
	Wirksamkeit	13,8 ± 12,3 (0 – 41,7)	12,5 ± 9,8 (4,2 -29,2)	12,3 ± 12,2 (0 – 41,7)	0,912
	Belastung	13,3 ± 15,9 (0 – 56,3)	40,0 ± 15,7 (25,0 –62,5)	12,0 ± 14,8 (0 – 43,8)	0,002
	Spezialist/Krankenschwestern	4,6 ± 7,4 (0 – 25)	10,7 ± 18,2 (0 – 42,9)	5,5 ± 11,4 (0 – 45)	0,493
	Zentrum/Krankenhaus	6,8 ± 10,7 (0 – 37,5)	15,0 ± 16,2 (0 – 35)	6,6 ± 9,3 (0 – 30)	0,267
	Generelle Zufriedenheit	5,5 ± 12,5 (0 – 37,5)	17,5 ± 16,8 (0 – 37,5)	6,9 ± 9,5 (0 – 25)	0,128
	Hemo-Sat Gesamt	10,5 ± 9,3 (0 – 30,9)	20,0 ± 16,1 (3,7 – 45,6)	10,8 ± 8,0 (0 – 25,7)	0,126

Die Studienteilnehmer mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion gaben eine signifikant schlechtere Lebensqualität in den Dimensionen 'Körperliche Gesundheit' ( $MW \pm SD$  45,3 $\pm$ 31,4;  $p < 0,007$ ), 'Sport und Freizeit' ( $MW \pm SD$  48,0 $\pm$ 32,2;  $p < 0,037$ ), 'Zukunft' ( $MW \pm SD$  38,1 $\pm$ 25,6;  $p < 0,041$ ) und 'Gesamtergebnis des Haem-A-QoL' ( $MW \pm SD$  30,0 $\pm$ 18,8;  $p < 0,043$ ) an, als die Patienten ohne Hepatitis B-Infektion. Nur in den Bereichen 'Arbeit und Schule' sowie 'Familienplanung' berichteten die Hämophilen ohne Infektion über eine schlechtere Lebensqualität (siehe Tabelle 12).

**Tabelle 12: Vergleich Infektionsstatus Hepatitis B (Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität)**

Hepatitis B	Dimensionen	Hepatitis B positiv (n=17)	Hepatitis B negativ (n=39)	T-Test
		MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	p-Wert
HRQoL (Haem-A-QoL)	Körperliche Gesundheit	45,3 $\pm$ 31,4	23,0 $\pm$ 25,2	0,007
	Gefühle	25,4 $\pm$ 28,6	15,6 $\pm$ 21,5	0,168
	Selbsteinstellung	31,2 $\pm$ 23,2	23,7 $\pm$ 20,6	0,235
	Sport und Freizeit	48,0 $\pm$ 32,2	25,5 $\pm$ 29,3	0,037
	Arbeit und Schule	11,7 $\pm$ 23,1	13,1 $\pm$ 21,9	0,849
	Zurechtkommen Hämophilie	16,4 $\pm$ 21,2	27,8 $\pm$ 25,1	0,118
	Behandlung	24,4 $\pm$ 13,9	20,4 $\pm$ 16,6	0,398
	Zukunft	38,1 $\pm$ 25,6	24,2 $\pm$ 21,2	0,041
	Familienplanung	0 $\pm$ 0	6,3 $\pm$ 11,7	0,458
	Partnerschaft und Sexualität	10,1 $\pm$ 22,7	4,6 $\pm$ 11,1	0,435
	Haem-A-QoL Gesamt	30,0 $\pm$ 18,8	20,0 $\pm$ 15,5	0,043
Behandlungszufriedenheit	Einfachheit & Bequemlichkeit	17,6 $\pm$ 13,2	16,6 $\pm$ 15,3	0,827
	Wirksamkeit	9,2 $\pm$ 6,5	14,2 $\pm$ 13,2	0,062
	Belastung	12,1 $\pm$ 15,2	15,3 $\pm$ 18,0	0,537
	Spezialist/Krankenschwestern	4,7 $\pm$ 11,7	5,4 $\pm$ 9,5	0,826
	Zentrum/Krankenhaus	8,5 $\pm$ 10,6	6,7 $\pm$ 10,5	0,548
	Generelle Zufriedenheit	6,7 $\pm$ 10,4	6,7 $\pm$ 12,4	0,986
	Hemo-Sat Gesamt	10,6 $\pm$ 7,4	11,5 $\pm$ 10,4	0,754

In den Dimensionen 'Körperliche Gesundheit' ( $MW \pm SD$  42,0 $\pm$ 30,6;  $p < 0,001$ ), 'Gefühle' ( $MW \pm SD$  26,3 $\pm$ 28,1;  $p < 0,014$ ), 'Selbsteinstellung' ( $MW \pm SD$  33,3 $\pm$ 23,5;  $p < 0,008$ ), 'Sport und Freizeit' ( $MW \pm SD$  46,7 $\pm$ 30,7;  $p < 0,002$ ), 'Behandlung' ( $MW \pm SD$  26,4 $\pm$ 15,1;  $p < 0,029$ ), 'Zukunft' ( $MW \pm SD$  36,6 $\pm$ 24,8;  $p < 0,008$ ), 'Familienplanung' ( $MW \pm SD$  12,7 $\pm$ 15,5;  $p < 0,021$ ), 'Partnerschaft' ( $MW \pm SD$  11,5 $\pm$ 20,3;  $p < 0,031$ ) und 'Gesamtergebnis des Haem-A-QoL' ( $MW \pm SD$  29,3 $\pm$ 17,1;  $p < 0,005$ ) berichteten die Hämophilen mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion über eine signifikant schlechtere Lebensqualität. Paradoxaerweise in dem Bereich 'Zurechtkommen' (Coping) ist es genau umgekehrt mit einer deutlich besseren Bewertung durch die Studienteilnehmer mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion ( $MW \pm SD$  18,2 $\pm$ 21,1) im Vergleich zu der Gruppe ohne eine Hepatitis-C-Virusinfektion ( $MW \pm SD$  30,6 $\pm$ 26,4;  $p < 0,029$ ). Die einzelnen Werte sind aus der Tabelle 13 zu entnehmen.

**Tabelle 13: Vergleich Infektionsstatus Hepatitis C (Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität)**

Hepatitis C	Dimensionen	Hepatitis C positiv (n=28)	Hepatitis C negativ (n=28)	<i>T-Test</i>
		MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	p-Wert
HRQoL (Haem-A-QoL)	Körperliche Gesundheit	42,0 $\pm$ 30,6	17,4 $\pm$ 21,1	0,001
	Gefühle	26,3 $\pm$ 28,1	10,6 $\pm$ 16,0	0,014
	Selbsteinstellung	33,3 $\pm$ 23,5	18,3 $\pm$ 16,5	0,008
	Sport und Freizeit	46,7 $\pm$ 30,7	17,8 $\pm$ 25,5	0,002
	Arbeit und Schule	11,4 $\pm$ 19,0	13,9 $\pm$ 24,8	0,717
	Zurechtkommen Hämophilie	18,2 $\pm$ 21,1	30,6 $\pm$ 26,4	0,071
	Behandlung	26,4 $\pm$ 15,1	16,8 $\pm$ 15,0	0,029
	Zukunft	36,6 $\pm$ 24,8	20,2 $\pm$ 18,7	0,008
	Familienplanung	12,7 $\pm$ 15,5	2,2 $\pm$ 6,2	0,021
	Partnerschaft und Sexualität	11,5 $\pm$ 20,3	1,1 $\pm$ 3,8	0,031
	Haem-A-QoL Gesamt	29,3 $\pm$ 17,1	16,7 $\pm$ 14,8	0,005
Behandlungszufriedenheit	Einfachheit & Bequemlichkeit	21,0 $\pm$ 15,9	12,8 $\pm$ 12,1	0,035
	Wirksamkeit	10,8 $\pm$ 8,9	14,5 $\pm$ 13,8	0,237
	Belastung	15,5 $\pm$ 18,5	13,0 $\pm$ 15,8	0,600
	Spezialist/Krankenschwestern	7,1 $\pm$ 12,5	3,3 $\pm$ 6,7	0,166
	Zentrum/Krankenhaus	8,6 $\pm$ 10,5	5,9 $\pm$ 10,4	0,347
	Generelle Zufriedenheit	9,6 $\pm$ 12,9	4,0 $\pm$ 10,2	0,085
	Hemo-Sat Gesamt	13,1 $\pm$ 10,3	9,4 $\pm$ 8,5	0,147

Bei den Hämophilen mit einer HIV-Infektion war in fast allen Punkten eine größere Beeinträchtigung in der Lebensqualität feststellbar als bei den HIV-negativen Studienteilnehmern. Am ausgeprägtesten war dies in den Dimensionen 'Partnerschaft und Sexualität' ( $MW \pm SD$  27,1 $\pm$ 26,2;  $p < 0,027$ ) und 'Sport und Freizeit' ( $MW \pm SD$  46,4 $\pm$ 38,7;  $p < 0,163$ ). Umgekehrt war die Tendenz jedoch in den Bereichen 'Arbeit und Schule' ( $MW \pm SD$  1,8 $\pm$ 4,7 vs. 14,8 $\pm$ 23,4;  $p < 0,004$ ) sowie 'Zurechtkommen' ( $MW \pm SD$  6,3 $\pm$ 8,6 vs. 27,3 $\pm$ 24,9;  $p < 0,0001$ ). In diesen gaben die Studienteilnehmer mit einer HIV-Infektion eine höhere Lebensqualität an als die HIV-negativen Hämophilen. In Tabelle 14 werden die einzelnen Dimensionen der Lebensqualität der HIV-positiven und HIV-negativen Hämophilen gegenübergestellt.

**Tabelle 14: Vergleich Infektionsstatus HIV (Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität)**

HIV	Dimensionen	HIV positiv (n=9)	HIV Negativ (n=47)	T-Test
		MW $\pm$ SD	MW $\pm$ SD	p-Wert
HRQoL (Haem-A- QoL)	Körperliche Gesundheit	41,1 $\pm$ 25,5	27,7 $\pm$ 29,3	0,207
	Gefühle	18,8 $\pm$ 25,8	18,6 $\pm$ 24,1	0,988
	Selbsteinstellung	38,8 $\pm$ 28,9	23,5 $\pm$ 19,2	0,161
	Sport und Freizeit	46,4 $\pm$ 38,7	28,3 $\pm$ 29,4	0,163
	Arbeit und Schule	1,8 $\pm$ 4,7	14,8 $\pm$ 23,4	0,004
	Zurechtkommen Hämophilie	6,3 $\pm$ 8,6	27,3 $\pm$ 24,9	0,0001
	Behandlung	32,8 $\pm$ 19,8	19,7 $\pm$ 14,1	0,028
	Zukunft	39,6 $\pm$ 24,9	26,4 $\pm$ 22,6	0,121
	Familienplanung	12,5 $\pm$ 0,0	5,3 $\pm$ 11,6	0,398
	Partnerschaft und Sexualität	27,1 $\pm$ 26,2	1,4 $\pm$ 4,2	0,027
	Haem-A-QoL Gesamt	28,9 $\pm$ 17,8	21,9 $\pm$ 16,9	0,265
Behandlungs- zufriedenheit	Einfachheit & Bequemlichkeit	21,9 $\pm$ 12,5	16,0 $\pm$ 14,9	0,271
	Wirksamkeit	7,6 $\pm$ 6,9	13,7 $\pm$ 12,2	0,051
	Belastung	18,1 $\pm$ 18,3	13,5 $\pm$ 16,9	0,472
	Spezialist/Krankenschwestern	3,2 $\pm$ 4,9	5,6 $\pm$ 10,8	0,516
	Zentrum/Krankenhaus	4,4 $\pm$ 4,6	7,8 $\pm$ 11,2	0,148
	Generelle Zufriedenheit	5,6 $\pm$ 9,1	6,9 $\pm$ 12,4	0,751
	Hemo-Sat Gesamt	11,6 $\pm$ 6,0	11,1 $\pm$ 10,1	0,9



#### 4.4.3 Lebensqualität der Kleinkinder (4-7 Jahre), Kinder (8-12 Jahre) und Jugendlichen (13-17 Jahren) (Haemo-QoL)

Die Kleinkinder, Kinder und Jugendlichen berichteten im Gesamtergebnis des Haemo-QoL über eine recht gute Lebensqualität. Die fehlenden beziehungsweise niedrigen Bodeneffekte sowie die teilweise hohen Deckeneffekte sind Belege für eine insgesamt hohe Lebensqualität (siehe Tabelle 15). Das Gesamtergebnis wurde jedoch mit höherem Lebensalter signifikant schlechter ( $p < 0,0001$ ). Die höchste Beeinträchtigung bei den Jüngsten fanden sich in den Punkten 'Sport und Schule', 'Familie' und 'Behandlung'. Bei den beiden älteren Gruppen zeigten sich höhere Beeinträchtigungen in den Charakteristika, welche die sozialen Interaktionen und Kontakte betrafen wie 'Freunde', 'Unterstützung' und 'Zurechtkommen' (von Mackensen et al., 2020).

**Tabelle 15: Skalierte Ergebnisse des Haemo-QoL von den Kindern und Jugendlichen (n=23)**

Altersgruppen	Dimensionen (Anzahl der Items)	MW $\pm$ SD (Minimum- Maximum)	Bodeneffekt Floor	Deckeneffekt Ceiling
I Kleinkinder (4-7 Jahre) [n=10]	Körperliche Gesundheit (4)	4,2 $\pm$ 10,2 (0 - 25)	-	83,3
	Gefühle (3)	24,1 $\pm$ 16,9 (0 - 50)	-	22,2
	Selbsteinstellung (2)	7,1 $\pm$ 12,2 (0 - 25)	-	71,4
	Familie (4)	30,7 $\pm$ 22,0 (0 - 62,5)	-	25,0
	Freunde (1)	18,8 $\pm$ 37,2 (0 - 100)	12,5	75,0
	Andere Menschen (2)	0 $\pm$ 0 (0 - 0)	-	100,0
	Sport/Vorschule/Kindergarten (3)	58,3 $\pm$ 28,2 (0 - 83,3)	-	50,0
	Behandlung (2)	28,6 $\pm$ 17,3 (0 - 50)	-	14,3
	Hemo-QoL Gesamt (21)	15,9 $\pm$ 5,4 (9,5 - 23,8)	-	-
II Kinder (8-12 Jahre) [n=6]	Körperliche Gesundheit (7)	15,7 $\pm$ 11,4 (3,6 - 33,3)	-	-
	Gefühle (7)	8,9 $\pm$ 8,7 (0 - 17,9)	-	33,3
	Selbsteinstellung (9)	7,4 $\pm$ 5,2 (2,8 - 16,7)	-	-
	Familie (5)	20,8 $\pm$ 22,2 (5 - 65)	-	-

II Kinder (8-12 Jahre) [n=6]	Freunde (4)	57,6 ± 17,4 (37,5 – 81,3)	-	-
	Unterstützung (4)	53,1 ± 30 (25 – 100)	16,7	-
	Andere Menschen (6)	6,3 ± 5,7 (0 – 12,5)	-	33,3
	Sport und Schule (8)	13 ± 11,3 (0 – 28,1)	-	33,3
	Zurechtkommen (7)	30,7 ± 12,8 (17,9 – 46,4)	-	-
	Behandlung (7)	18 ± 5,7 (10 – 25)	-	-
	Hemo-QoL Gesamt (64)	19,1 ± 4,6 (14,1 – 25)	-	-
III Jugendliche (13-17 Jahre) [n=7]	Körperliche Gesundheit (7)	4,6 ± 6,7 (0 – 14,3)	-	57,1
	Gefühle (8)	8,5 ± 14,1 (0 – 37,5)	-	57,1
	Selbsteinstellung (10)	15,3 ± 16,3 (0 – 47,2)	-	14,3
	Familie (8)	19,6 ± 18,7 (0 – 46,9)	-	28,6
	Freunde (4)	26 ± 41,2 (0 – 100)	16,7	50,0
	Unterstützung (4)	33,3 ± 22,9 (0 – 62,5)	-	16,7
	Andere Menschen (6)	8,3 ± 13,4 (0 – 37,5)	-	42,9
	Sport und Schule (9)	14 ± 15,7 (0 – 33,3)	-	42,9
	Zurechtkommen (7)	38,9 ± 28,4 (7,1 – 71,4)	-	-
	Behandlung (8)	18,2 ± 24,1 (0 – 62,5)	-	33,3
	Zukunft (4)	16,7 ± 11,8 (0 – 31,3)	-	14,3
	Beziehungen (2)	12,5 ± 19,1 (0 – 50)	-	57,1
	Hemo-QoL Gesamt (77)	37,2 ± 6,5 (27 – 44,5)	-	-

Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Bemerkung: Ceiling (Deckeneffekt) = % erzielter Mindestwert = minimale Beeinträchtigung. Floor (Bodeneffekt) = % erzielter Maximalwert = maximale Beeinträchtigung. Die Ergebnisse des Haemo-QoL reichen von 0-100. Hohe Werte zeigen eine stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität an.

#### 4.4.4 Vergleich Selbsteinschätzung/Fremdeinschätzung der Lebensqualität durch die Kinder/Jugendlichen und ihrer Eltern

Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in der Selbstbeurteilung der Lebensqualität durch die Kinder/Jugendlichen und der Fremdbeurteilung durch ihre Eltern. Die Eltern tendierten jedoch dazu, die körperliche Gesundheit ihrer Kinder schlechter zu beurteilen als die Kinder selber, während die emotionalen und sozialen Charakteristika von den Eltern besser beurteilt wurden als dies von den Kindern getan wurde. Diese Beobachtung zeigte sich besonders in der Gruppe der Acht- bis Zwölfjährigen, in der die Eltern die Lebensqualität in den Dimensionen 'Selbsteinstellung', 'Familie' und 'Zurechtkommen' deutlich schlechter bewerteten als ihre Kinder (siehe Tabelle 16). Keine Unterschiede konnten in der Lebensqualität der Kinder und ihrer Eltern nachgewiesen werden bezüglich des Nutzens von Angeboten der MHA (von Mackensen et al., 2020).

**Tabelle 16: Vergleich der Selbst- und Fremdbeurteilung (Kinder/Jugendliche und ihrer Eltern)**

	Ausprägungen	Baseline		T-Test für verbundene Paare
		Kleinkinder	Eltern	p-Wert
		MW±SD	MW±SD	
Haemo-QoL	Körperliche Gesundheit (n=6)	4,2 ± 10,2	10,4 ± 19,6	0,175
	Gefühle (n=8)	22,9 ± 17,7	14,6 ± 17,1	0,264
	Selbsteinstellung (n=7)	7,1 ± 12,2	1,8 ± 4,7	0,200
	Familie (n=8)	30,7 ± 22,0	31,3 ± 20,6	0,946
	Freunde (n=8)	18,8 ± 37,2	3,1 ± 8,8	0,250
	Andere Menschen (n=7)	0,0 ± 0,0	1,8 ± 4,7	0,356
	Vorschule/Kindergarten (n=8)	58,3 ± 28,2	66,7 ± 4,5	0,425
	Behandlung (n=6)	29,2 ± 18,8	37,5 ± 34,5	0,465
	Allgemeine Gesundheit (n=8)	21,6 ± 9,7	23,9 ± 6,3	0,323
		Kinder 8-12 Jahre	Eltern	
	Körperliche Gesundheit (n=3)	13,1 ± 7,4	10,7 ± 0,0	0,635
	Gefühle (n=3)	39,3 ± 9,4	13,1 ± 4,1	0,079
	Selbsteinstellung (n=3)	25,0 ± 7,3	11,1 ± 9,6	0,013
	Familie (n=3)	45,0 ± 18,0	16,7 ± 14,4	0,014
	Freunde (n=2)	62,5 ± 0,0	68,8 ± 0,0	n.m.
	Unterstützung (n=3)	32,6 ± 8,4	37,5 ± 10,8	0,576
	Andere Menschen (n=3)	10,8 ± 10,1	19,4 ± 2,4	0,200
	Sport und Schule (n=3)	16,7 ± 14,8	19,8 ± 11,8	0,423
	Zurechtkommen (n=3)	33,9 ± 14,8	16,7 ± 14,4	0,028
	Behandlung (n=3)	16,7 ± 7,6	13,3 ± 2,9	0,423
Allgemeine Gesundheit (n=3)	46,2 ± 3,1	18,9 ± 7,8	0,013	

	Jugendliche	Eltern	
Körperliche Gesundheit (n=5)	3,6 ± 6,2	9,3 ± 11,7	0,472
Gefühle (n=5)	4,4 ± 6,8	17,5 ± 14,8	0,165
Selbsteinstellung (n=6)	17,9 ± 16,3	26,7 ± 21,9	0,179
Familie (n=6)	22,9 ± 18,2	19,3 ± 18,5	0,470
Freunde (n=5)	30,0 ± 44,7	31,3 ± 18,2	0,925
Unterstützung (n=5)	36,3 ± 24,4	37,5 ± 9,9	0,928
Andere Menschen (n=6)	9,7 ± 14,1	11,1 ± 12,8	0,709
Sport und Schule (n=6)	16,3 ± 15,9	22,7 ± 17,2	0,056
Zurechtkommen (n=5)	38,9 ± 28,4	21,2 ± 15,0	0,268
Behandlung (n=5)	19,4 ± 26,7	26,3 ± 18,6	0,624
Zukunft (n=6)	18,4 ± 11,9	24,7 ± 15,5	0,253
Beziehungen (n=3)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	n.m.
Allgemeine Gesundheit (n=4)	36,4 ± 6,9	17,7 ± 10,2	0,045

Abkürzungen: n.m. = nicht möglich

#### 4.4.5 Vergleich der Lebensqualität zwischen erster und zweiter Befragung

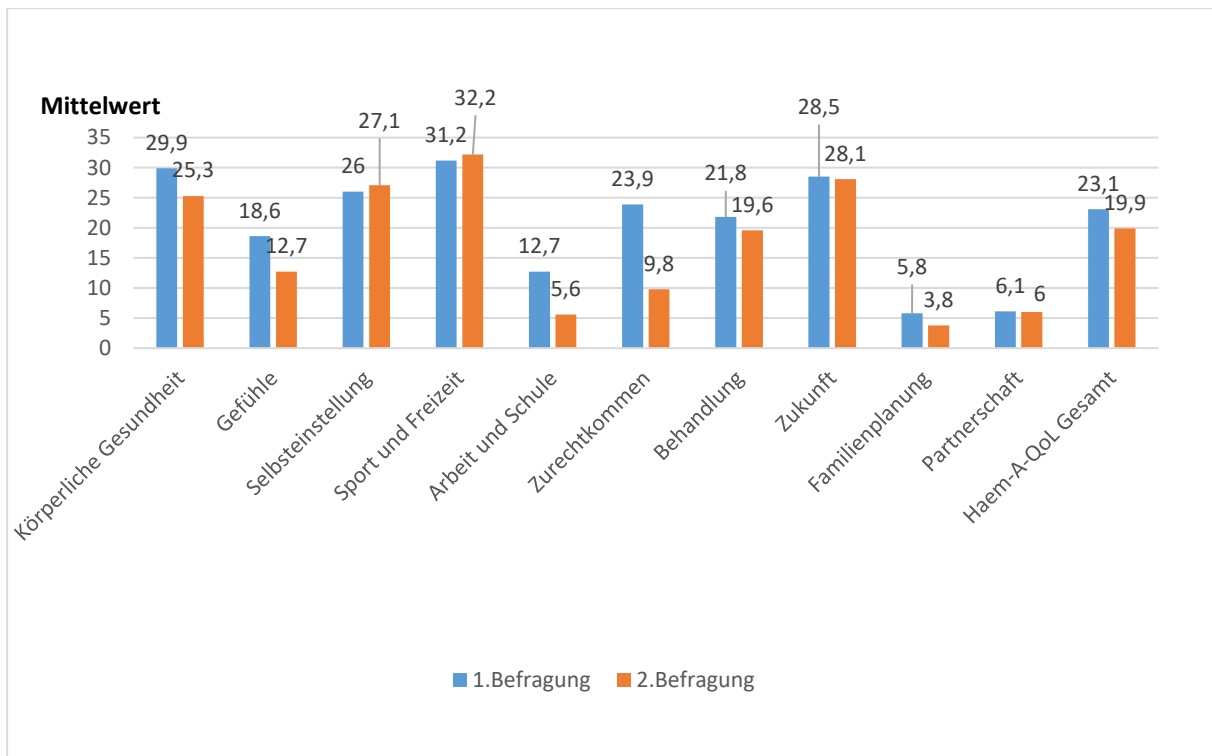
In den meisten Dimensionen konnte bei den erwachsenen Hämophilen zwischen der ersten und zweiten Befragung eine Verbesserung in der Lebensqualität nachgewiesen werden. Eine signifikante Änderung mit einem p-Wert unterhalb von 0,05 fanden sich in den Bereichen 'Arbeit' ( $p < 0,028$ ), 'Zurechtkommen' ( $p < 0,001$ ) und im 'Gesamtwert des Haem-A-QoL' ( $p < 0,033$ ) mit einer kleinen bis mittleren relativen Effektstärke von jeweils  $d = 0,33$ ,  $d = 0,71$  und  $d = 0,2$  (von Mackensen et al., 2020).

In den körperlichen und funktionalen Dimensionen wie 'Körperliche Gesundheit' sowie 'Sport und Freizeit' konnten keine signifikanten Veränderungen zwischen beiden Befragungen nachgewiesen werden. Die höchsten Beeinträchtigungen wurden wie bei dem ersten Interview in dem Bereich 'Sport und Freizeit' angegeben (siehe Tabelle 17/Abbildung 3). Es berichteten 39,5 %, dass sie auf Sportarten wie Fußball in den letzten vier Wochen verzichten mussten. Im Voraus planen mussten 21,6 % oft oder immer und 46,7 % konnten selten oder nie so viel Sport machen wie alle anderen.

**Tabelle 17: Vergleich Lebensqualität der erwachsenen Hämophilen zwischen erster und zweiter Befragung**

	Dimensionen	Erwachsene 1.Befragung (n=56)	Erwachsene 2.Befragung (n=54)	T-Test
		MW±SD (Spanne)	MW±SD (Spanne)	p-Wert
HRQoL (Haem-A- QoL)	Körperliche Gesundheit	29,9 ± 28,9 (0-100)	25,3 ± 26,2 (0-95)	n.s.
	Gefühle	18,6 ± 24,1 (0-100)	12,7 ± 21,6 (0-100)	n.s.
	Selbsteinstellung	26,0 ± 21,5 (0-80)	27,1 ± 24,4 (0-100)	n.s.
	Sport und Freizeit	31,2 ± 31,3 (0-100)	32,2 ± 32,1 (0-95)	n.s.
	Arbeit und Schule	12,7 ± 22,0 (0-100)	5,6 ± 12,8 (0-56,25)	<0,028
	Zurechtkommen	23,9 ± 24,2 (0-100)	9,8 ± 12,6 (0-58,33)	<0,001
	Behandlung	21,8 ± 15,7 (0-56,25)	19,6 ± 15,7 (0-62,5)	n.s.
	Zukunft	28,5 ± 23,3 (0-85)	28,1 ± 22,5 (0-87,5)	n.s.
	Familienplanung	5,8 ± 11,3 (0-50)	3,8 ± 10,4 (0-58,33)	n.s.
	Partnerschaft und Sexualität	6,1 ± 15,0 (0-75)	6,0 ± 17,4 (0-91,67)	n.s.
	Haem-A-QoL Gesamt	23,1 ± 17,1 (2,56-67,2)	19,9 ± 15,3 (1,7-54,17)	<0,033

Abkürzungen: n.s. = nicht signifikant



**Abbildung 3: Vergleich Lebensqualität der Erwachsenen zwischen erster und zweiter Befragung**

Der blaue Balken zeigt den Mittelwert der einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL in der ersten Befragung an. Der orangene Balken entsprechend den Mittelwert in der zweiten Befragung.

Bei den Eltern zeigte sich in vielen Dimensionen eine Verbesserung zwischen der ersten und zweiten Befragung in den drei unterschiedlichen Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen. Es fand sich eine signifikante Verbesserung in dem Bereich 'Allgemeine Gesundheit' ( $p < 0,007$ ) bei den Eltern der Kleinkinder, bei den Eltern der Kinder zwischen acht und zwölf Jahren in den Bereichen 'Selbsteinstellung' ( $p < 0,013$ ), 'Familie' ( $p < 0,014$ ) und 'Allgemeine Gesundheit' ( $p < 0,013$ ) sowie bei den Eltern der Jugendlichen in der Dimension 'Selbsteinstellung' ( $p < 0,028$ ). Die Daten sind in Tabelle 18 aufgelistet.

Im Vergleich zwischen Erst- und Zweitinterview bei den Kindern und Jugendlichen fanden sich signifikante Unterschiede nur bei den Kleinkindern in der Dimension 'Gefühle' ( $p < 0,017$ ) und bei den Jugendlichen in der Dimension 'Allgemeine Gesundheit' ( $p < 0,001$ ). Die genauen Daten sind in Tabelle 19 zusammengefasst.

**Tabelle 18: Vergleich der Fremdbeurteilung bezüglich Lebensqualität durch die Eltern (Baseline versus Follow-up)**

	Ausprägungen	Baseline	Follow-up	T-Test	
		Eltern Kleinkinder		p-Wert	
		MW±SD	MW±SD		
Haemo-QoL	Körperliche Gesundheit (n=8)	22,4 ± 23,0	10,2 ± 12,0	0,230	
	Gefühle (n=7)	16,7 ± 17,3	16,7 ± 16,0	1,0	
	Selbsteinstellung (n=7)	5,4 ± 9,8	3,6 ± 9,4	0,766	
	Familie (n=7)	31,3 ± 23,9	23,2 ± 22,2	0,329	
	Freunde (n=7)	3,6 ± 9,4	3,6 ± 9,4	1,0	
	Andere Menschen (n=7)	5,4 ± 9,8	5,4 ± 9,8	1,0	
	Vorschule/Kindergarten (n=8)	66,7 ± 4,5	66,7 ± 14,8	1,0	
	Behandlung (n=7)	46,4 ± 39,3	21,4 ± 32,8	0,202	
	Allgemeine Gesundheit (n=8)	28,7 ± 2,4	19,0 ± 6,9	0,007	
		Eltern Kinder 8-12 Jahre			
	Körperliche Gesundheit (n=3)	13,1 ± 7,4	10,7 ± 0	0,635	
	Gefühle (n=3)	39,3 ± 9,4	13,1 ± 4,1	0,079	
	Einstellung zu sich selbst (n=3)	25,0 ± 7,3	11,1 ± 9,6	0,013	
	Familie (n=3)	45,0 ± 18,0	16,7 ± 14,4	0,014	
	Freunde (n=2)	62,5 ± 0	68,8 ± 0	n.m.	
	Unterstützung (n=3)	32,6 ± 8,4	37,5 ± 10,8	0,576	
	Andere Menschen (n=3)	10,8 ± 10,1	19,4 ± 2,4	0,200	
	Sport und Schule (n=3)	16,7 ± 14,8	19,8 ± 11,8	0,423	
	Zurechtkommen (n=3)	33,9 ± 14,8	16,7 ± 14,4	0,028	
	Behandlung (n=3)	16,7 ± 7,6	13,3 ± 2,9	0,423	
	Allgemeine Gesundheit (n=3)	46,2 ± 3,1	18,9 ± 7,8	0,013	
		Eltern Jugendliche			
	Körperliche Gesundheit (n=4)	11,6 ± 12,2	0 ± 0	0,152	
	Gefühle (n=4)	21,9 ± 12,8	3,1 ± 2,6	0,061	
	Einstellung zu sich selbst (n=4)	21,3 ± 13,3	9,4 ± 11,3	0,028	
	Familie (n=4)	19,5 ± 20,2	11,9 ± 15,3	0,225	
	Freunde (n=2)	21,9 ± 4,4	15,6 ± 22,1	0,705	
	Unterstützung (n=2)	43,8 ± 8,8	31,3 ± 8,8	n.m.	
	Andere Menschen (n=4)	9,4 ± 11,0	7,3 ± 9,8	0,752	
	Sport und Schule (n=4)	19,4 ± 15,2	11,8 ± 13,8	0,076	
	Zurechtkommen (n=3)	20,2 ± 20,3	7,1 ± 12,4	0,128	
	Behandlung (n=4)	23,4 ± 20,2	15,6 ± 13,5	0,566	
Zukunft (n=3)	31,3 ± 10,8	30,6 ± 11,5	0,948		
Beziehungen (n=1)	0	0	n.m.		
Allgemeine Gesundheit (n=4)	20,0 ± 10,0	11,5 ± 6,0	0,064		

**Tabelle 19: Vergleich der Selbstbeurteilung bezüglich Lebensqualität durch die Kinder/Jugendlichen (Baseline versus Follow-up)**

	Ausprägungen	Baseline	Follow-up	T-Test
		Kleinkinder		p-Wert
		MW±SD	MW±SD	
Haemo-QoL	Körperliche Gesundheit (n=4)	6,3 ± 12,5	12,5 ± 17,7	0,604
	Gefühle (n=7)	23,8 ± 13,1	9,5 ± 13,1	0,017
	Selbsteinstellung (n=6)	8,3 ± 12,9	25,0 ± 31,6	0,286
	Familie (n=7)	31,5 ± 23,7	34,0 ± 17,3	0,703
	Freunde (n=6)	25,0 ± 41,8	0 ± 0	0,203
	Andere Menschen (n=6)	0 ± 0	12,5 ± 20,9	0,203
	Vorschule/Kindergarten (n=6)	66,7 ± 18,3	69,4 ± 12,5	0,793
	Behandlung (n=7)	28,6 ± 17,3	21,4 ± 22,5	0,356
	Allgemeine Gesundheit (n=6)	24,4 ± 7,1	23,1 ± 13,1	0,841
		Kinder 8-12 Jahre		
	Körperliche Gesundheit (n=4)	9,8 ± 7,4	25,0 ± 12,4	0,196
	Gefühle (n=4)	8,9 ± 8,5	17,0 ± 19,9	0,593
	Selbsteinstellung (n=4)	5,6 ± 3,2	13,2 ± 15,9	0,456
	Familie (n=4)	13,8 ± 4,8	11,3 ± 16,0	0,703
	Freunde (n=4)	55,2 ± 15,7	36,5 ± 19,7	0,215
	Unterstützung (n=4)	48,4 ± 21,9	29,7 ± 22,5	0,353
	Andere Menschen (n=4)	7,3 ± 6,3	14,6 ± 9,9	0,188
	Sport und Schule (n=4)	14,8 ± 11,8	16,4 ± 13,4	0,821
	Zurechtkommen (n=4)	26,8 ± 10,7	20,5 ± 21,1	0,696
	Behandlung (n=4)	16,3 ± 4,8	8,8 ± 8,5	0,245
	Allgemeine Gesundheit (n=4)	17,5 ± 4,6	18,4 ± 14,5	0,918
		Jugendliche (13-17 Jahre)		
	Körperliche Gesundheit (n=5)	7,1 ± 1,6	7,1 ± 12,1	0,313
	Gefühle (n=5)	4,4 ± 6,8	0 ± 0	0,226
	Selbsteinstellung (n=5)	10,5 ± 10,1	8,0 ± 15,2	0,606
	Familie (n=5)	17,5 ± 16,3	8,1 ± 6,4	0,142
	Freunde (n=4)	26,6 ± 49,0	34,4 ± 44,9	0,342
	Unterstützung (n=4)	32,8 ± 28,6	40,6 ± 20,7	0,312
	Andere Menschen (n=5)	4,2 ± 4,2	0 ± 0	0,089
	Sport und Schule (n=5)	13,5 ± 15,9	18,3 ± 22,4	0,327
	Zurechtkommen (n=3)	36,3 ± 27,8	9,5 ± 7,4	0,260
	Behandlung (n=5)	9,3 ± 11,7	10,0 ± 12,2	0,778
Zukunft (n=5)	17,1 ± 14,2	12,5 ± 17,7	0,659	
Beziehungen (n=4)	15,6 ± 23,7	0 ± 0	0,278	
Allgemeine Gesundheit (n=5)	34,9 ± 6,3	11,0 ± 6,4	0,001	



## 4.5 Behandlungszufriedenheit

### 4.5.1 Vergleich Behandlungszufriedenheit Erwachsene und Eltern

Die erwachsenen Patienten gaben eine sehr hohe Zufriedenheit in der Behandlung ihrer Hämophilie bei der Beantwortung des Fragebogens an. Am unzufriedensten waren sie in der Dimension 'Einfachheit und Bequemlichkeit'. Es wurde insbesondere die intravenöse Gabe des Faktorenkonzentrates von vielen als große Bürde empfunden. Insgesamt bezeichneten 24,5 % aller erwachsenen Hämophilen die intravenöse Gabe als belastend oder besonders belastend. Mit der Art und Weise der Faktorenlagerung waren 18,8 % unzufrieden. Vor der Entwicklung eines Hemmkörpers fürchteten sich 20,4 % als mögliche Nebenwirkung der Faktorengabe (von Mackensen et al., 2020).

Auch die Eltern waren insgesamt mit der Behandlung ihrer Kinder sehr zufrieden. Insbesondere die sehr hohe Zufriedenheit in den Dimensionen 'Spezialist/Krankenschwestern' ( $MW \pm SD$  2,3 $\pm$ 5,0) und 'Zentrum/Krankenhaus' ( $MW \pm SD$  3,9 $\pm$ 7,1) war bemerkenswert. Am unzufriedensten waren sie in dem Punkt 'Belastung' ( $MW \pm SD$  32,4 $\pm$ 18,8). Es gaben mit 50 % genau die Hälfte an, dass ihr Sohn vor der Injektion des Medikaments Angst hatte und 27,2 % sahen das Medikament als Belastung für ihren Sohn an. Insgesamt waren 16,7 % sehr oder total unzufrieden mit der Möglichkeit, die Krankheit des Sohnes selbst zu behandeln. Vollständiges Vertrauen in das Medikament ihres hämophilen Sohnes hatten stattdessen nur 4,5 % aller Eltern (von Mackensen et al., 2020).

Im Vergleich der Behandlungszufriedenheit zwischen erwachsenen Hämophilen und den Eltern fiel ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,0001$ ) in der Dimension 'Belastung' auf (Mackensen et al., 2020). Eltern waren im Durchschnitt mit 32,4 ( $SD = 18,8$ ) deutlich unzufriedener als die erwachsenen Patienten mit einem Wert von 14,3 ( $SD = 17,1$ ). Ein Beleg für die insgesamt große Zufriedenheit von den erwachsenen Studienteilnehmern und von den Eltern zeigte sich insbesondere durch das Fehlen eines Bodeneffektes (siehe Tabelle 20).

**Tabelle 20: Skalierte Ergebnisse des Hemo-Sat<sub>A</sub> der Erwachsenen und des Hemo-Sat<sub>P</sub> der Eltern**

Gruppe	Dimensionen (Anzahl der Items)	MW ± SD (Minimum- Maximum)	Bodeneffekt Floor %	Deckeneffekt Ceiling %
Erwachsene (n=56)	Einfachheit & Bequemlichkeit (10)	16,9 ± 14,6 (0 - 60)	-	16,1
	Wirksamkeit (6)	12,7 ± 11,7 (0 - 41,7)	-	27,3
	Belastung (4)	14,3 ± 17,1 (0 - 62,5)	-	44,4
	Spezialist/Krankenschwestern (7)	5,2 ± 10,1 (0 - 45)	-	62,5
	Zentrum/Krankenhaus (5)	7,3 ± 10,4 (0 - 37,5)	-	48,2
	Generelle Zufriedenheit (2)	6,7 ± 11,8 (0 - 37,5)	-	70,4
	Hemo-Sat <sub>A</sub> Gesamt (34)	11,2 ± 9,5 (0 - 45,6)	-	3,6
Eltern (n=23)	Einfachheit & Bequemlichkeit (11)	21,6 ± 12,5 (0 - 45,5)	-	9,1
	Wirksamkeit (6)	15,2 ± 14,1 (0 - 54,2)	-	13,6
	Belastung (4)	32,4 ± 18,8 (0 - 62,5)	-	4,5
	Spezialist/Krankenschwestern (7)	2,3 ± 5,0 (0 - 14,3)	-	77,3
	Zentrum/Krankenhaus (5)	3,9 ± 7,1 (0 - 20)	-	68,2
	Generelle Zufriedenheit (2)	6,8 ± 12,0 (0 - 37,5)	-	68,2
	Hemo-Sat <sub>P</sub> Gesamt (35)	14,3 ± 7,4 (2 - 30,7)	-	-

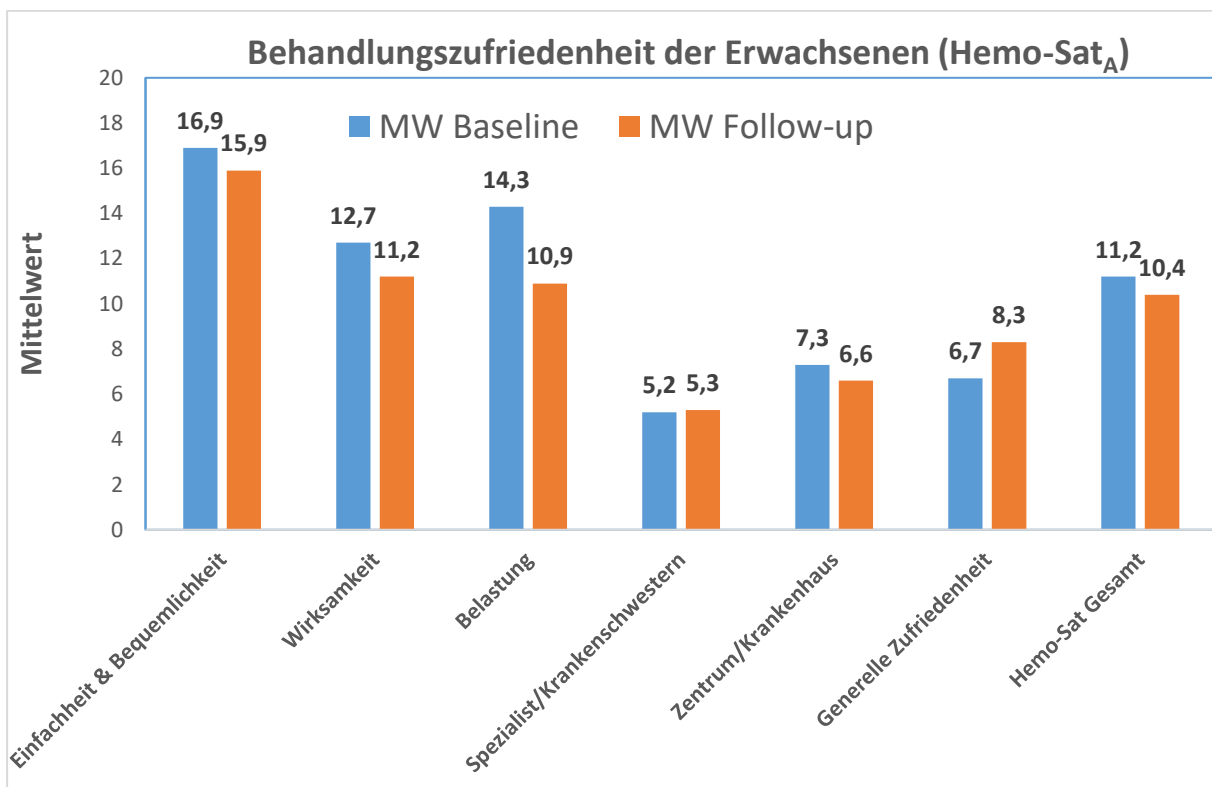
Abkürzungen: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Bemerkung: Ceiling (Deckeneffekt) = % erzielter Minimalwert = minimale Beeinträchtigung der Behandlungszufriedenheit von allen Teilnehmern in %. Floor (Bodeneffekt) = % erzielter Maximalwert = maximale Beeinträchtigung der Behandlungszufriedenheit von allen Teilnehmern in %. Die Ergebnisse des Hemo-Sat reichen von 0-100. Hohe Werte zeigen eine höhere Unzufriedenheit an.

#### 4.5.2 Vergleich Behandlungszufriedenheit erste und zweite Befragung

In einer Gegenüberstellung der ersten und zweiten Befragung konnte in beiden Erhebungen eine sehr hohe Behandlungszufriedenheit nachgewiesen werden. Sowohl bei den Erwachsenen als auch bei den Eltern fanden sich in den meisten Dimensionen eine höhere Behandlungszufriedenheit im Mittel bei der zweiten Befragung. Diese waren jedoch statistisch nicht signifikant.

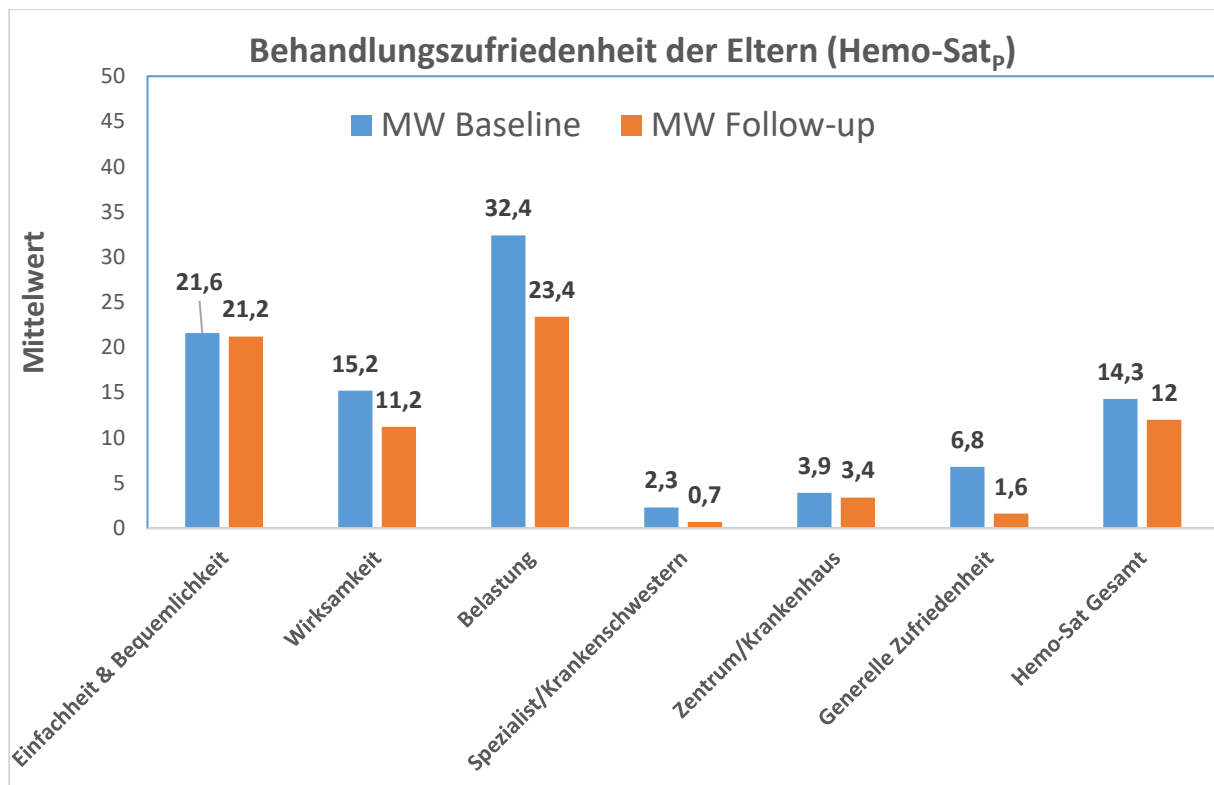
Bei den Erwachsenen fanden sich Verbesserungen in den Dimensionen 'Einfachheit & Bequemlichkeit', 'Wirksamkeit', 'Belastung', 'Zentrum/Krankenhaus' und 'Hemo-Sat Gesamt' (siehe Abbildung 4).



**Abbildung 4: Behandlungszufriedenheit der erwachsenen Hämophilen**

Die Abbildung zeigt die Gesamtergebnisse der einzelnen Dimensionen der Behandlungszufriedenheit bei den erwachsenen Hämophilen unterteilt in Erstbefragung (Baseline) und Zweitbefragung (Follow-up). Die Resultate der ersten Befragung werden durch die Balken in blauer Farbe dargestellt und die Resultate der zweiten Befragung in der Farbe orange. Die vertikale Achse stellt den Mittelwert dar.

Die Eltern berichteten bei der zweiten Befragung in allen Dimensionen über eine höhere Behandlungszufriedenheit (siehe Abbildung 5). Am ausgeprägtesten war der Unterschied in dem Bereich 'Belastung'.



**Abbildung 5: Behandlungszufriedenheit der Eltern**

Die Abbildung zeigt die Gesamtergebnisse der einzelnen Punkte der Behandlungszufriedenheit bei den Eltern unterteilt in Erstbefragung (Baseline) und Zweitbefragung (Follow-up). Die Resultate der ersten Befragung werden durch die Balken in der blauen Farbe dargestellt und die Resultate der zweiten Befragung in der Farbe orange. Die vertikale Achse stellt den Mittelwert dar.

Insgesamt wurde die Behandlungszufriedenheit in beiden Gruppen bereits zu Beginn des Projektes als sehr hoch von den Studienteilnehmern bewertet. Besonders erfreulich war die sehr hohe Zufriedenheit bei den Eltern in den Dimensionen 'Spezialist/Krankenschwestern' und 'Zentrum/Krankenhaus'.

#### 4.5.3 Vergleich Behandlungszufriedenheit einzelner Subgruppen

Studienteilnehmer mit einer schweren Hämophilie waren in der Dimension 'Wirksamkeit' ( $MW \pm SD$  9,9 $\pm$ 10,3;  $F=5,086$ ,  $p<0,004$ ) zufriedener als die übrigen Schweregrade. In dem Bereich 'Zentrum/Krankenhaus' gaben die Patienten mit einer Subhämophilie ( $MW \pm SD$  0,7 $\pm$ 1,9) und einer schweren Hämophilie ( $MW \pm SD$  5,4 $\pm$ 7,6;  $F=4,794$ ,  $p<0,005$ ) eine höhere Zufriedenheit an als die Erwachsenen mit einer mittleren oder leichten Verlaufsform (siehe Tabelle 10).

Eine signifikant höhere Unzufriedenheit in dem Bereich 'Belastung' ( $MW \pm SD$   $40,0 \pm 15,7$ ;  $F=7,083$ ,  $p < 0,002$ ) gaben Patienten in der Altersgruppe von 30 bis 40 Jahren an im Vergleich zu der Gruppe der Hämophilen im Alter von 18 bis 29 Jahren oder der Gruppe der über 40-jährigen (siehe Abbildung 6 und Tabelle 11). Hämophile mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion waren im Durchschnitt mit  $21,0$  ( $SD = 15,9$ ) unzufriedener in dem Punkt 'Einfachheit & Bequemlichkeit' verglichen mit der Gruppe ohne Hepatitis-C-Virusinfektion ( $MW \pm SD$   $12,8 \pm 12,1$ ;  $p < 0,035$ ) (siehe Abbildung 7 und Tabelle 13) (von Mackensen et al., 2020).

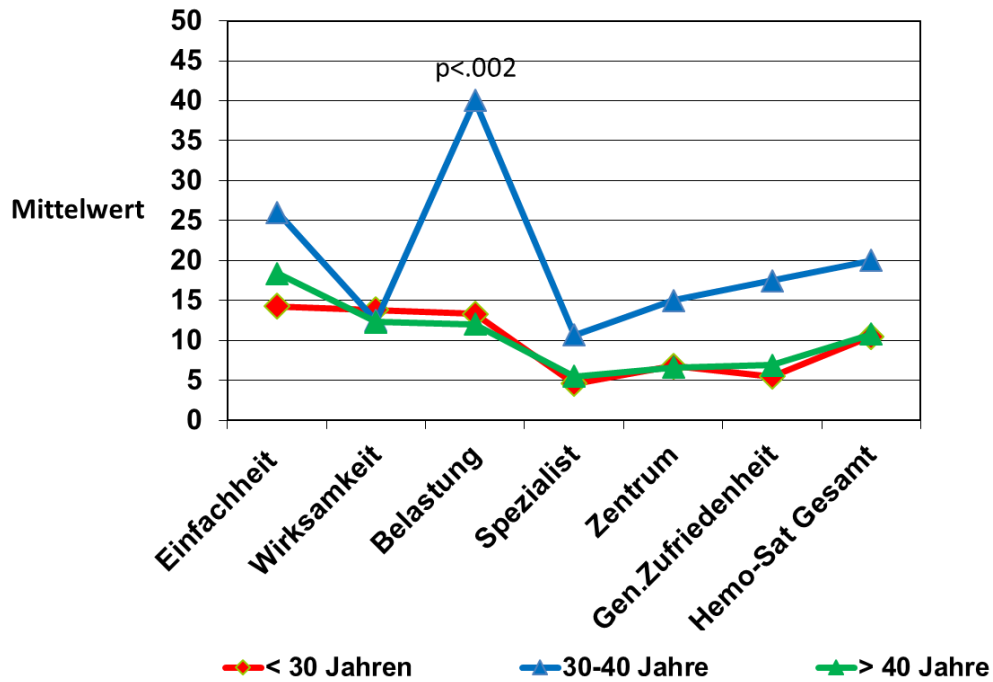


Abbildung 6: Unterschiede Behandlungszufriedenheit bezüglich des Alters

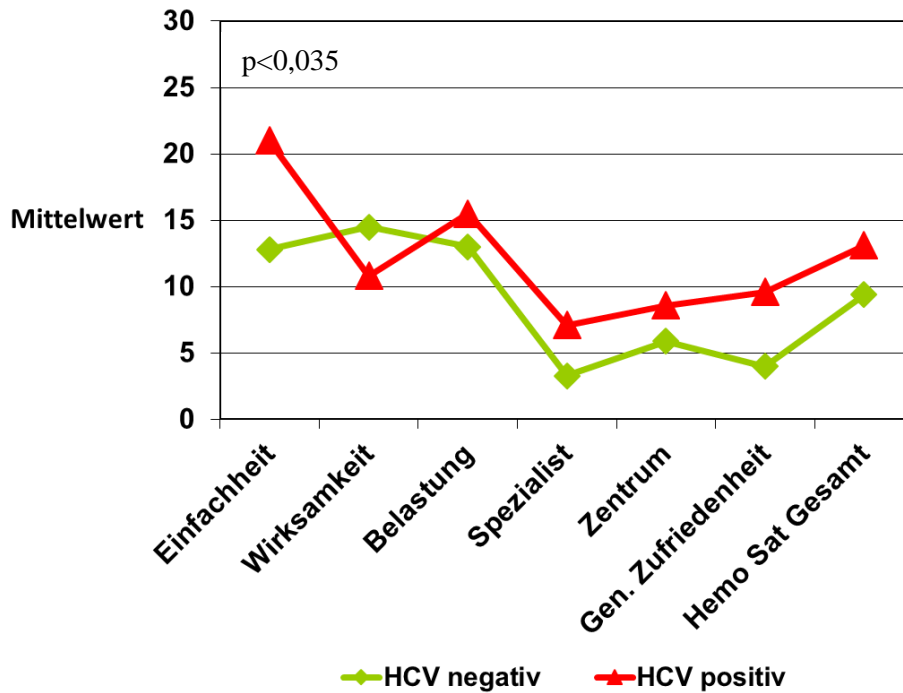


Abbildung 7: Unterschiede Behandlungszufriedenheit zwischen Hepatitis C negativ und positiv

Ungewöhnlich war, daß erwachsene Hämophile mit einer HIV-Infektion in der Dimension 'Wirksamkeit' zufriedener waren als die Teilnehmer ohne eine HIV-Infektion ( $M \pm SD$  7,6 $\pm$ 6,9 im Vergleich zu 13,7 $\pm$ 12,2;  $p < 0,051$ ). Im Gegensatz dazu gaben jedoch die HIV-negativen Studienteilnehmer eine höhere Zufriedenheit in den Punkten 'Einfachheit & Bequemlichkeit' sowie 'Belastung' an (siehe Abbildung 8 und Tabelle 14).

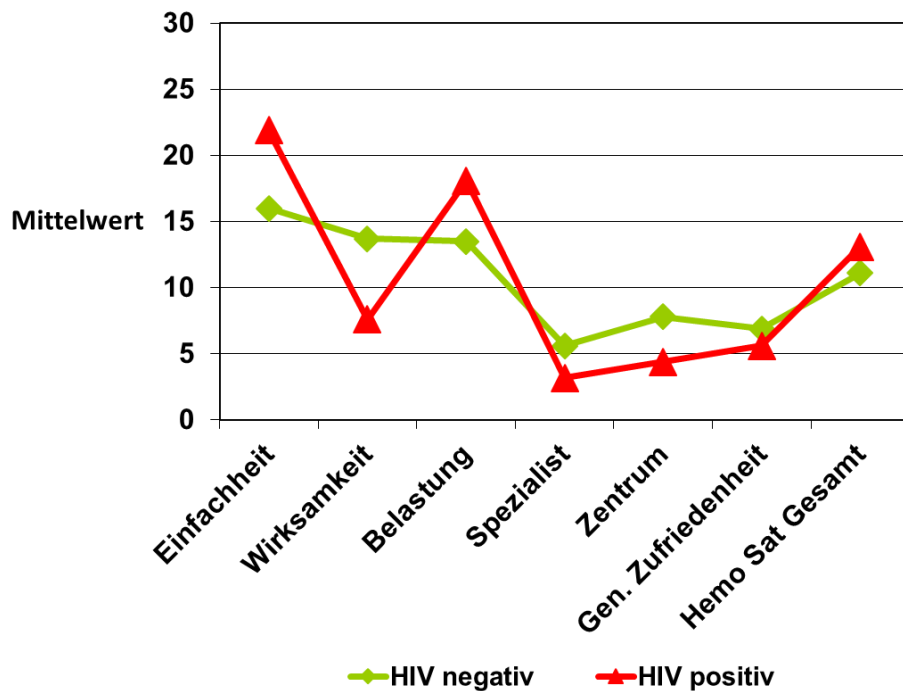


Abbildung 8: Unterschiede Behandlungszufriedenheit zwischen HIV negativ und positiv

In der Dimension 'Wirksamkeit' waren Hämophilie ohne eine Hepatitis-B-Virusinfektion unzufriedener im Vergleich zu den Patienten mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion ( $MW \pm SD$  14,2 $\pm$ 13,2 vs. 9,2 $\pm$ 6,5;  $p < 0,062$ ). In den anderen Bereichen lagen keine größeren Unterschiede in der Beurteilung der Behandlungszufriedenheit in diesen beiden Gruppen vor (siehe Tabelle 12).

Keine relevanten Unterschiede fanden sich in der Behandlungszufriedenheit in den Patientengruppen mit Regel- und On-Demand-Substitutionsregime (siehe Tabelle 9).

Bei den Eltern fanden sich signifikante Unterschiede in dem Hemo-Sat<sub>p</sub> in den Patientengruppen der verschiedenen Schweregraden einer Hämophilie. Es zeigte sich bei den Eltern von Kindern mit einer schweren Hämophilie eine höhere Unzufriedenheit in den Teilbereichen 'Wirksamkeit' ( $p < 0,0001$ ), 'Belastung' ( $p < 0,006$ ) und 'Spezialist/Krankenschwestern' ( $p < 0,0001$ ). Patienten und Eltern, welche mindestens ein Angebot der MHA in Anspruch nahmen, waren unzufriedener in den Punkten 'Belastung' ( $p < 0,048$ ) und 'Genereller Zufriedenheit' ( $p < 0,034$ ) als die Teilnehmer, welche die MHA nicht in Anspruch nahmen (von Mackensen et al., 2020).

## **4.6 Aktivitäten der MHA**

In der Projektlaufzeit wurden insgesamt 173 Hausbesuche durchgeführt. Die meisten Hausbesuche tätigte die das Projekt mitbetreuende Sozialpädagogin. Nur in vier Fällen war ein ausgebildeter Arzt dabei. Zusätzlich zur Datengenerierung waren 70 Hausbesuche allein nur für eine individuellere Patientenunterstützung erforderlich. Dabei handelte es sich hauptsächlich um Information und Beratung von Ärzten außerhalb des Hämophilie-Zentrums im ambulanten Versorgungsbereich (22,9 %), um Aufklärungsgespräche mit Lehrern und Erziehern in Schulen und Kindergärten (21,4 %), um Begleitung von Patienten bei Terminen mit Behörden (20 %) und um Besuche in sozialen Einrichtungen bezüglich einer dauerhaften Betreuung von Patienten des Hämophilie-Zentrums (18,6 %). Weitere Ursachen für die Hausbesuche waren Belieferung von Patienten mit Faktorenkonzentraten in begründeten Ausnahmefällen (10 %), Begleitung von Studienteilnehmern zu Terminen bei einem Rechtsanwalt, Logopäden und einem Vorstellungsgespräch (4,3 %) sowie fachärztliche Visite bei einem Hämophilen mit fehlender Möglichkeit eines Besuches im Hämophilie-Zentrum aufgrund einer schweren körperlichen Behinderung zur Durchführung der Jahresuntersuchung mit Blutentnahmen (2,9 %).

### **4.6.1 Ergebnisse der Befragungen zu Beginn des Projektes**

Die ersten beiden Fragen zur MHA wurden von allen 79 Studienteilnehmern beantwortet. Dabei gaben 92,4 % an, dass Ihnen eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' war. Die Einrichtung einer MHA bewerteten 88,6 % mit 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig'.

Bemerkenswert war, dass ein höherer Prozentsatz von 91 % der erwachsenen Hämophilen eine MHA für 'ziemlich/sehr wichtig' bewerteten als die Eltern hämophiler Kinder mit 82,6 % (siehe Tabelle 21).

Eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum wurde in der Tendenz von erwachsenen Studienteilnehmern mit einer schweren Hämophilie (*MW* 4,47) und einem Alter über 40 Jahren (*MW* 4,64) als am wichtigsten angesehen. Die Einrichtung einer MHA wurde dagegen von Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie (*MW* 4,60) und einem Alter unter 30 Jahren (*MW* 4,60) als am wichtigsten bewertet. Diese Unterschiede zwischen den Gruppen mit unterschiedlichen Schweregraden einer Hämophilie und unterschiedlichem Alter waren jedoch nicht signifikant.

Von den 79 Studienteilnehmern hatten mit 57 % ein Großteil der Studienteilnehmer spezielle Erwartungen und Wünsche an die Einrichtung einer MHA. Einige äußerten sogar mehrere Wünsche. Von einer MHA wurden besonders beratende und informierende Tätigkeiten, unterstützende Maßnahmen im Alter, Hilfestellung in der Behandlung sowie in der Pflege, Hilfestellung bei der Faktorenapplikation und der Faktorenlagerung, Unterstützung in der Erreichbarkeit des Hämophilie-Zentrums sowie Unterstützung in Notfällen von den Hämophilen und ihren Familien erwünscht (siehe Tabelle 22). Es haben sich 28,2 % die Existenz einer MHA in der Vergangenheit gewünscht und 43 % gaben eine Situation in der Vergangenheit an, in der sie die Einrichtung einer MHA gebraucht hätten. Aktuell berichteten 35,4 % über eine Situation, in der sie die Einrichtung einer MHA in Anspruch nehmen würden. Diese betraf hauptsächlich Vermittlung von Informationen an Schulen, Kindergärten, Krankenhäusern und Arztpraxen, Hilfestellung in spezifischen Situationen und Fragen zu Injektion und Lagerung des Faktorenpräparates. In der Zukunft konnten sich 74,7 % eine Situation vorstellen, in der sie die Einrichtung einer MHA benötigen würden. Dabei sahen mehr Eltern mit 82,6 % eine Ursache in kommenden Zeiten als erwachsene Hämophile mit 71,4 %. Nur ein erwachsener Patient sah einen Nachteil in der Einrichtung einer MHA, in dem er einen fehlenden direkten Kontakt zu dem Hämophilie-Zentrum befürchtete (Eichler et al., 2018).



**Tabelle 21: Verteilung der Antworten zu Fragen der MHA unterteilt in Erwachsene, Eltern und Gesamt (Erste Befragung)**

Fragen	Antwortmöglichkeiten	Erste Befragung		
		Erwachsene (n=56)	Eltern (n=23/22)	Gesamt (n=79/78)
		% (N)	% (N)	% (N)
Wichtigkeit eines engen Kontaktes zum Hämophilie-Zentrums?	Sehr wichtig	53,6 (30)	52,2 (12)	53,2 (42)
	Ziemlich wichtig	37,5 (21)	43,5 (10)	39,2 (31)
	Weder wichtig noch unwichtig	5,4 (3)	- (0)	3,8 (3)
	Etwas wichtig	1,8 (1)	4,3 (1)	2,5 (2)
	Gar nicht wichtig	1,8 (1)	- (0)	1,3 (1)
Wichtigkeit der Einrichtung einer MHA?	Sehr wichtig	57,1 (32)	56,5 (13)	57,0 (45)
	Ziemlich wichtig	33,9 (19)	26,1 (6)	31,6 (25)
	Weder wichtig noch unwichtig	3,6 (2)	8,7 (2)	5,1 (4)
	Etwas wichtig	3,6 (2)	4,3 (1)	3,8 (3)
	Gar nicht wichtig	1,8 (1)	4,3 (1)	2,5 (2)
Wunsch einer MHA in der Vergangenheit	Ja	26,8 (15)	31,8 (7)*	28,2 (22)*
Situation für MHA in der Vergangenheit	Ja	42,9 (24)	45,5 (10)*	43,6 (34)*
Aktuelle Situation für eine MHA	Ja	35,7 (20)	34,8 (8)	35,4 (28)
Situation in der Zukunft für eine MHA	Ja	71,4 (40)	82,6 (19)	74,7 (59)
Nachteile einer MHA	Ja	1,8 (1)	- (0)	1,3 (1)

Abkürzungen: MHA = Mobile Hämophilie-Ambulanz

\* Fehlende Daten (Angabe in Prozent nur für die nicht fehlenden Datensätze)

**Tabelle 22: Ergebnisse der Umfrage über Bedürfnisse und Erwartungen an MHA**

Antworten der Teilnehmer		Antwortende Teilnehmer	
		N	%
Erwartungen und Anforderungen an eine MHA (n=45)	Beratende und informierende Tätigkeit	11	22
	Hilfestellung im Alter (Immobilisation)	11	22
	Pflege/Behandlung	9	18
	Unterstützung bei der Faktorapplikation oder Faktorlagerung	6	12
	Erreichbarkeit und Faktorentransport	6	12
	Unterstützung im Notfall	4	8
	Andere	3	6
Situation in der Vergangenheit, in der eine MHA gewünscht war (n=21)	Hilfestellung bei einer Immobilisation, Erkrankung, Notfall oder anstehender Operation	9	28,2
	Unterstützung von Familien mit Kindern	4	42,9
	Injektionsschulung	2	19,0
	Hilfestellung bei der Faktorapplikation oder Faktorlagerung	2	9,5
	Unterstützung bei sozialrechtlichen Fragen oder beim Kontakt mit Behörden	2	9,5
	Andere	2	9,5
Situation in der Vergangenheit, in der eine MHA benötigt wurde (n=28)	Hilfestellung bei einer Immobilisation, Erkrankung, Notfall oder anstehender Operation	9	32,1
	Unterstützung von Familien mit Kindern, Information von Schulen, Kindergarten oder Ärzten	7	25,0
	Injektionsschulung, Hilfestellung bei der Faktorapplikation oder Faktorlagerung	3	10,7
	Unterstützung bei sozialrechtlichen Fragen oder beim Kontakt mit Behörden	3	10,7
	Andere	6	21,5

Situation in der Gegenwart, in der eine MHA benötigt wird (n=22)	Information von Schule, Kindergarten oder Ärzten	6	27,3
	Hilfestellung bei einer Immobilisation, Erkrankung, Notfall oder anstehender Operation	4	18,2
	Injektionsschulung, Hilfestellung bei der Faktorapplikation oder Faktorlagerung	4	18,2
	Unterstützung bei sozialrechtlichen Fragen oder beim Kontakt mit Behörden	3	13,6
	Andere	5	22,7
Situation in der Zukunft, in der eine MHA benötigt werden könnte (n=48)	Hilfestellung bei einer Immobilisation, Erkrankung, Notfall oder anstehender Operation	21	43,8
	Unterstützung von Familien mit Kindern, Information von Schulen, Kindergarten oder Ärzten	8	16,6
	Unterstützung bei sozialrechtlichen Fragen oder beim Kontakt mit Behörden	7	14,6
	Injektionsschulung, Hilfestellung bei der Faktorapplikation oder Faktorlagerung	6	12,5
	Andere	6	12,5

Abkürzungen: MHA = Mobile Hämophilie-Ambulanz

Zum Zeitpunkt der ersten Befragung hatten 31,6 % der Teilnehmer eine Dienstleistung der MHA in Anspruch genommen. Eine bis drei Leistungen wurden von 27,9 % genutzt und ein Teilnehmer benötigte insgesamt sieben Leistungen der Ambulanz. Die erbrachten Leistungen betrafen mit 12,6 % hauptsächlich Beratungen in sozialrechtlichen Fragen, Unterstützung im Kontakt mit Behörden bei hämophilie-spezifischen Problemen (11,4 %), die Lieferung von Faktorenpräparaten nach Hause (11,4 %) sowie die ständige Erreichbarkeit von Spezialisten des Hämophilie-Zentrums bei Schwierigkeiten (11,4 %) (Eichler et al., 2018).

Insgesamt äußerten 89,9 % aller Teilnehmer den Wunsch, auf spezifische Leistungen der MHA zurückgreifen zu können. Im Median wurden drei von den genannten 13 angebotenen Leistungen erwünscht, ein Teilnehmer gab als höchste Nennung die Anzahl von zehn erwünschten Angeboten an (Eichler et al., 2018).

Am häufigsten erwünschte Leistungen waren die ständige Erreichbarkeit von Fachärzten (68,4 %), die Behandlung und Betreuung im häuslichen Umfeld nach Blutungsereignissen oder Operationen (59,5 %) sowie die Faktorenlieferung nach Hause (58,2 %). Die genannten Leistungen der MHA, welche am wenigsten erwünscht waren, betrafen das Angebot einer Unterstützung bei Konflikten in der Familie (83,5 %), Hilfestellung bei der Dokumentation der Faktorengabe (82,3 %), Maßnahmen zur Reduktion von Ängsten (78,5 %) und Unterstützung zu Fragen der sachgemäßen Lagerung der Faktorenpräparate (74,7 %). Die genauen Zahlen zu den in Anspruch genommenen, generell erwünschten und nicht erwünschten Dienstleistungen können aus Tabelle 23 entnommen werden.

**Tabelle 23: Benutzte, erwünschte und nicht erwünschte Angebote der MHA während der Zeitdauer der Pilotphase (Erwachsene n=56; Eltern n=23; Gesamt n=79)**

Angebote der MHA	Dienstleistung		
	In Anspruch genommen	Generell erwünscht	Nicht erwünscht
	N (%)	N (%)	N (%)
	<b>Gesamt</b> <b>Erwachsene</b> <b>Eltern</b>	<b>Gesamt</b> <b>Erwachsene</b> <b>Eltern</b>	<b>Gesamt</b> <b>Erwachsene</b> <b>Eltern</b>
Beratung in sozialrechtlichen Angelegenheiten	10 (12,7)	41 (51,9)	28 (35,4)
	3 (5,4)	31 (55,4)	22 (39,3)
	7 (30,4)	10 (43,5)	6 (26,1)
Unterstützung bei der Kontaktaufnahme mit Behörden bezüglich hämophiliebezogener Probleme	9 (11,4)	37 (46,8)	33 (41,8)
	4 (7,1)	26 (46,4)	26 (46,4)
	5 (21,7)	11 (47,8)	7 (30,4)
Lieferung von Faktorpräparaten	9 (11,4)	46 (58,2)	24 (30,4)
	5 (8,9)	33 (58,9)	18 (32,1)
	4 (17,4)	13 (56,5)	6 (26,1)
Ständige Erreichbarkeit von Ärzten des Hämophilie-Zentrums	9 (11,4)	54 (68,4)	16 (20,2)
	4 (7,1)	41 (73,2)	11 (19,6)
	5 (21,7)	13 (56,5)	5 (21,7)
Information von Ärzten außerhalb des Hämophilie-Zentrums	7 (8,9)	36 (45,6)	36 (45,6)
	5 (8,9)	29 (51,8)	22 (39,3)
	2 (8,7)	7 (30,4)	14 (60,9)

Beratung in Freizeitfragen	7 (8,9)	30 (37,9)	42 (53,2)
	1 (1,8)	22 (39,3)	33 (58,9)
	6 (26,1)	8 (34,8)	9 (39,1)
Unterstützung zu Fragen zur sachgemäßen Lagerung der Faktorpräparaten	6 (7,6)	14 (17,7)	59 (74,7)
	3 (5,4)	11 (19,6)	42 (75)
	3 (13)	3 (13)	17 (73,9)
Unterstützung bei Kontakten mit der Schule/Arbeitgeber	5 (6,3)	25 (31,7)	49 (62)
	0 (-)	15 (26,8)	41 (73,2)
	5 (21,7)	10 (43,5)	8 (34,8)
Ärztliche Kontrolle nach Blutung oder Operation	4 (5,1)	47 (59,5)	28 (35,4)
	3 (5,4)	37 (66,1)	16 (28,6)
	1 (4,3)	10 (43,5)	12 (52,2)
Unterstützung bei Konflikten in der Familie	3 (3,8)	10 (12,7)	66 (83,5)
	2 (3,6)	8 (14,3)	46 (82,1)
	1 (4,3)	2 (8,7)	20 (87)
Spritzenschulung im häuslichen Umfeld	3 (3,8)	26 (32,9)	50 (63,3)
	2 (3,6)	17 (30,4)	37 (66,1)
	1 (4,3)	9 (39,1)	13 (56,5)
Hilfestellung bei der Dokumentation der Faktorengabe	2 (2,5)	12 (15,2)	65 (82,3)
	0 (-)	9 (16,1)	47 (83,9)
	2 (8,7)	3 (13)	18 (78,3)
Abbau von Ängsten	2 (2,5)	15 (19)	62 (78,5)
	0 (-)	12 (21,4)	44 (78,6)
	2 (8,7)	3 (13)	18 (78,3)

Signifikante Unterschiede zwischen den Eltern hämophiler Kinder und den erwachsenen Studienteilnehmern konnte in den Angeboten Beratung bei sozialrechtlichen Fragen ( $p < 0,009$ ) und Beratung in Freizeitfragen ( $p < 0,002$ ) gefunden werden (Eichler et al., 2018). Mit 30,4 % und 26,1 % nahmen mehr Eltern die Dienstleistungen in Anspruch als die Erwachsenen mit 5,4 % und 1,8 %.

Auch in klinischen Untergruppen konnten Unterschiede gefunden werden. So gaben Studienteilnehmer mit einer Regelsubstitution an, häufiger in der Vergangenheit eine MHA benötigt zu haben als Hämophile mit einer bedarfsweisen Substitutionstherapie (63,9 % vs 26,8 %;  $p < 0,001$ ). Auch nutzten

sie häufiger das Angebot der Hilfestellung bei Kontakt mit Behörden (21,1 % vs. 2,4 %;  $p < 0,005$ ). Unterschiede konnten ebenfalls gefunden werden zwischen Hämophilen mit und ohne Hepatitis-C-Virusinfektion. Studienteilnehmer mit einer Hepatitis-C-Virusinfektion erachteten eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum als wichtiger an als Teilnehmer ohne eine Hepatitis-C-Infektion ( $4,7 \pm 0,8$  zu  $4,3 \pm 0,7$ ;  $p < 0,022$ ). Mehr Hepatitis-C-positive Patienten wünschten sich von einer MHA eine Unterstützung zu Fragen der sachgemäßen Lagerung von Faktorenpräparaten (28,6 % zu 11,8 %;  $p < 0,044$ ) und eine Beratung in Freizeitfragen (53,6 % zu 29,4 %;  $p < 0,022$ ). Hämophile mit einer Hepatitis-B-Virusinfektion äußerten häufiger Erwartungen und Wünsche an eine MHA (58,8 zu 32,3 %;  $p < 0,046$ ), und gaben häufiger eine aktuelle Situation an, in der sie eine MHA benötigen würden (58,8 % zu 29,6 %;  $p < 0,026$ ). Keine größeren Unterschiede in der Beantwortung der Fragen zu einer MHA konnten in den Subgruppen bezüglich des Schweregrades der Hämophilie und bezüglich einer HIV-Infektion gefunden werden (Eichler et al., 2018).

#### **4.6.2 Ergebnisse der Befragungen am Ende des Projektes**

Bei der zweiten Befragung am Ende des Projektes gaben 90 % an, dass Ihnen eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' war. Von allen Eltern wurde eine enge Bindung als 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' angegeben. Der prozentuale Anteil der Antwort 'sehr wichtig' war mit 87,5 % deutlich höher als bei den erwachsenen Studienteilnehmern. Die Sinnhaftigkeit der Einrichtung einer MHA wurde von 92,9 % als 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' betrachtet. Erneut beantworteten 100 % der Eltern diese Frage mit 'ziemlich/sehr wichtig' (siehe Tabelle 24).

Von den 70 Teilnehmern, welche an der zweiten Befragung teilnahmen, gaben 29 (41,4 %) eine spezielle Erwartung oder spezifischen Wunsch an eine MHA an. Einige äußerten sogar mehrere Erwartungen. Als häufigste Wünsche wurden von den Erwachsenen Beratung und Unterstützung bei sozialrechtlichen Fragen sowie bei Behördengängen (21,7 %), Sicherstellung der richtigen Therapie im Notfall (21,7 %) Hilfestellung im Alter und bei Immobilität (17,4 %) und Faktorenlieferung (17,4 %) genannt. Einzelne Nennungen waren Unterstützung bei der Suche nach einer Ausbildungsstelle, Hilfe bei der Suche nach einem Gerinnungsspezialisten am Studienort, Information über neue Therapiemöglichkeiten, Substitutionstherapie zu Hause im Verletzungsfall und Informationen spezieller Zielgruppen mit Angabe von Eltern/Kind sowie der Überfünfzigjährigen. Zwei Eltern gaben als Erwartung eine Optimierung der sozialen und psychologischen Betreuung ihrer Familie an. Als Einzelnennungen wurden Faktorenlieferung im Notfall, Hilfestellung bei fehlender Mobilität, Installation eines Elternsprechers im Hämophilie-Zentrum und eine Fortsetzung des Projektes geäußert.

Bei der zweiten Befragung konnten sich 78,6 % der Studienteilnehmer eine Situation vorstellen, in der sie die Einrichtung einer MHA nutzen würden.

**Tabelle 24: Verteilung der Antworten zu Fragen der MHA unterteilt in Erwachsene, Eltern und Gesamt (Zweite Befragung)**

Fragen	Antwortmöglichkeiten	Zweite Befragung		
		Erwachsene (n=54)	Eltern (n=16)	Gesamt (n=70)
		% (N)	% (N)	% (N)
Wichtigkeit eines engen Kontaktes zum Hämophilie-Zentrum?	Sehr wichtig	53,7 (29)	87,5 (14)	61,4 (43)
	Ziemlich wichtig	33,3 (18)	12,5 (2)	28,6 (20)
	Weder wichtig noch unwichtig	11,1 (6)	- (0)	8,6 (6)
	Etwas wichtig	1,9 (1)	- (0)	1,4 (1)
	Gar nicht wichtig	- (0)	- (0)	- (0)
Wichtigkeit der Einrichtung einer MHA?	Sehr wichtig	38,9 (21)	56,25 (9)	42,9 (30)
	Ziemlich wichtig	51,9 (28)	43,75 (7)	50,0 (35)
	Weder wichtig noch unwichtig	3,7 (2)	- (0)	2,9 (2)
	Etwas wichtig	5,6 (3)	- (0)	4,3 (3)
	Gar nicht wichtig	- (0)	- (0)	- (0)
Situation in der Zukunft für eine MHA	Ja	83,3 (45)	62,5 (10)	78,6 (55)

Zum Zeitpunkt der Zweitbefragung hatten 41,4 % der Studienteilnehmer eine Leistung der MHA in Anspruch genommen und 32,9 % nutzten eine bis drei Leistungen. Fünf Leistungen wurden von drei Studienteilnehmern genutzt und einer benötigte sogar sieben Leistungen während des Projektes. Nur ein Studienteilnehmer wünschte zum Abschluss des Projektes kein einziges Angebot der MHA (Eichler et al., 2018).

Am häufigsten wurde eine Beratung in sozialrechtlichen Angelegenheiten, die Lieferung von Faktorenpräparaten, Unterstützung bei Kontakt mit Behörden und Hilfe bei Kontakt mit Schulen und dem Arbeitgeber in Anspruch genommen. Die Leistungen wurden meist von einem höheren Prozentsatz der Eltern genutzt. Auffallend war der hohe Prozentsatz von jeweils 81,4 % an Studienteilnehmern, welche sich das Angebot einer ständigen Erreichbarkeit von Ärzten des Hämophilie-Zentrums und ärztliche Kontrollen nach Operation oder Blutung für zu Hause wünschten.

Am wenigsten erwünscht waren wie auch bei der ersten Erhebung die Angebote einer Unterstützung bei Konflikten in der Familie (74,3 %), Unterstützung zu Fragen der sachgemäßen Lagerung (71,4 %), Hilfestellung bei der Dokumentation der Faktorengabe (70 %) und Abbau von Ängsten (67,1 %). Die genauen Angaben zu den jeweiligen Angeboten der MHA finden sich in Tabelle 25.

**Tabelle 25: Benutzte, erwünschte und nicht erwünschte Angebote der MHA zum Zeitpunkt der zweiten Befragung (Erwachsene n=54; Eltern n=16; Gesamt n=70)**

Angebote der MHA	Dienstleistung		
	In Anspruch genommen	Generell erwünscht	Nicht erwünscht
	N (%) <b>Gesamt Erwachsene Eltern</b>	N (%) <b>Gesamt Erwachsene Eltern</b>	N (%) <b>Gesamt Erwachsene Eltern</b>
Beratung in sozialrechtlichen Angelegenheiten	14 (20)	38 (54,3)	18 (25,7)
	8 (14,8)	33 (61,1)	13 (24,1)
	6 (37,5)	5 (31,3)	5 (31,3)
Unterstützung bei der Kontaktaufnahme mit Behörden bezüglich hämophiliebezogener Probleme	10 (14,3)	42 (60)	18 (25,7)
	4 (7,4)	35 (50)	15 (27,8)
	6 (37,5)	7 (43,8)	3 (18,8)
Lieferung von Faktorpräparaten	11 (15,7)	49 (70)	10 (14,3)
	7 (13)	39 (55,7)	8 (14,8)
	4 (25)	10 (62,5)	2 (12,5)
Ständige Erreichbarkeit von Ärzten des Hämophilie-Zentrums	5 (7,1)	57 (81,4)	8 (11,4)
	3 (5,6)	44 (81,5)	7 (13)
	2 (12,5)	13 (81,3)	1 (6,3)
Information von Ärzten außerhalb des Hämophilie-Zentrums	4 (5,7)	48 (68,6)	18 (25,7)
	3 (5,6)	40 (74,1)	11 (20,4)
	1 (6,3)	8 (50)	7 (43,8)
Beratung in Freizeitfragen	3 (4,3)	35 (50)	32 (45,7)
	2 (3,7)	25 (46,3)	27 (50)
	1 (6,3)	10 (62,5)	5 (31,3)
Unterstützung zu Fragen zur sachgemäßen Lagerung der Faktorpräparaten	3 (4,3)	17 (24,3)	50 (71,4)
	3 (5,6)	15 (27,8)	36 (66,7)
	0 (-)	2 (12,5)	14 (87,5)
Unterstützung bei Kontakten mit der Schule/Arbeitgeber	8 (11,4)	33 (47,1)	29 (41,4)
	4 (7,4)	23 (42,6)	27 (50)
	4 (25)	10 (62,5)	2 (12,5)



Ärztliche Kontrolle nach Blutung oder Operation	2 (2,9)	57 (81,4)	11 (15,7)
	2 (3,7)	45 (83,3)	7 (13)
	0 (-)	12 (75)	4 (25)
Unterstützung bei Konflikten in der Familie	0 (-)	18 (25,7)	52 (74,3)
	0 (-)	14 (25,9)	40 (74,1)
	0 (-)	4 (25)	12 (75)
Spritzenschulung im häuslichen Umfeld	3 (4,3)	27 (38,6)	40 (57,1)
	2 (3,7)	19 (35,2)	33 (61,1)
	1 (6,3)	8 (50)	7 (43,8)
Hilfestellung bei der Dokumentation der Faktorengabe	1 (1,4)	20 (28,6)	49 (70)
	1 (1,9)	17 (31,5)	36 (66,7)
	0 (-)	3 (18,8)	13 (81,3)
Abbau von Ängsten	1 (1,4)	22 (31,4)	47 (67,1)
	0 (-)	19 (35,2)	35 (64,8)
	1 (6,3)	3 (18,8)	12 (75)

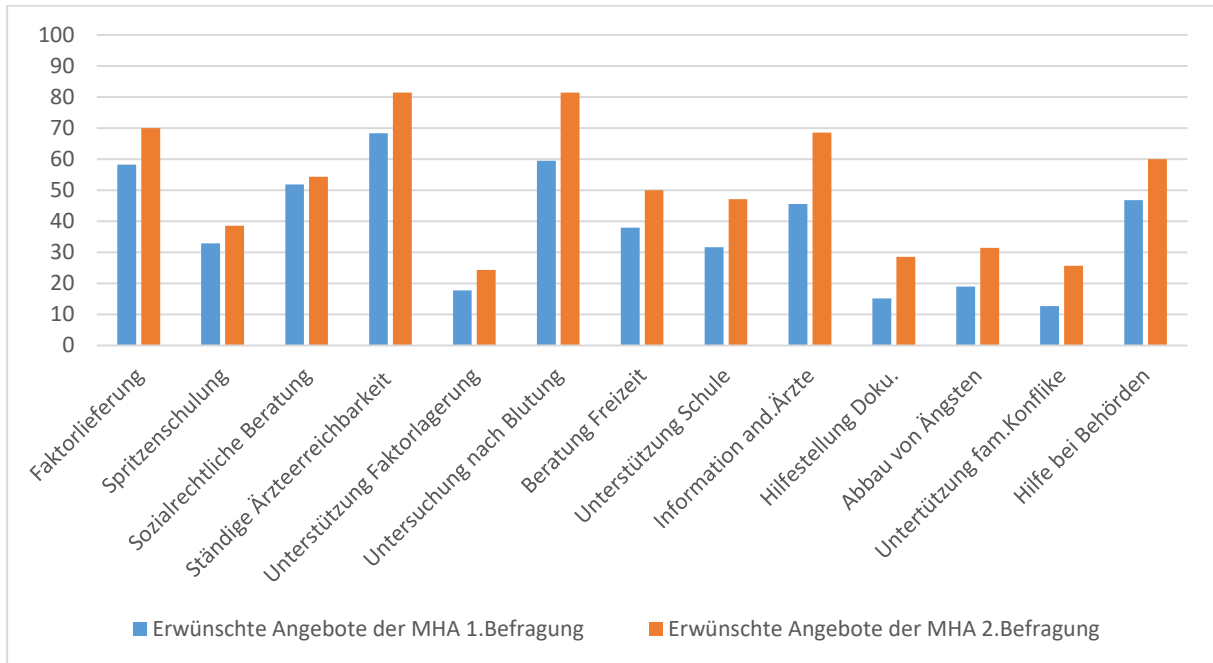
#### 4.6.3 Vergleich der Daten zwischen beiden Befragungen

Eine enge Bindung zu einer Hämophilie Ambulanz wurde von mehr Eltern im Zweitinterview mit 87,5 % als 'sehr wichtig' angegeben im Vergleich zu 52,2 % bei der ersten Befragung. Nur ein Erwachsener beantwortete diese Frage bei der Zweitbefragung mit 'etwas wichtig'. Die Antwortmöglichkeit 'gar nicht wichtig' wurde nicht mehr angegeben.

Bei der Beantwortung nach der Wichtigkeit einer MHA fiel bei den Erwachsenen eine Verschiebung der Antwortmöglichkeit von 'sehr wichtig' auf 'ziemlich wichtig' (57,1/33,9 zu 38,9/51,9 %) zwischen beiden Befragungen auf. Alle Eltern gaben bei der zweiten Befragung im Gegensatz zum ersten Interview die Antwort 'ziemlich/sehr wichtig' an.

Erfreulicherweise gaben mit 78,6 % mehr Studienteilnehmer eine Situation in der Zukunft an, in der sie eine MHA benötigen würden. Dies ist auf die Zunahme der Erwachsenen von 71,4 % auf 83,3 % zurückzuführen, während bei den Eltern ein Abfall bei der Beantwortung der Frage beobachtet wurde. Bei den geäußerten Wünschen und Erwartungen konnten keine größeren Unterschiede festgestellt werden.

Insgesamt fiel ein Anstieg der erwünschten Leistungen einer MHA für alle vorgeschlagenen Dienstleistungen zwischen erster und zweiter Befragung auf (siehe Abbildung 9).



**Abbildung 9: Darstellung der erwünschten Leistungen einer MHA zwischen erster und zweiter Befragung bezogen auf die Gesamtheit aller Studienteilnehmer.**

Der blaue Balken zeigt die Ergebnisse der ersten Befragung. Der orangene Balken stellt die Ergebnisse der zweiten Befragung dar.

## 5. Diskussion

### 5.1 Klinische Daten

Die erhobenen Daten zu den vorhandenen Begleiterkrankungen ähneln einer retrospektiven, multizentrischen Studie (Miesbach et al., 2017), in welcher Daten von 185 Hämophilie-Patienten über 60 Jahre bezüglich ihrer Komorbidität ausgewertet wurden. In dieser war wie in unserer Erhebung die arterielle Hypertonie die häufigste Begleiterkrankung. Aufgrund des jüngeren Lebensalters unserer Studienpopulation war die Prävalenz mit 25 % jedoch geringer im Vergleich zu 49 % in der multizentrischen Studie. Ebenfalls vergleichbare Daten bezüglich einer arteriellen Hypertonie lieferte eine retrospektive Analyse von 294 Patienten einer Hämophilie (Minuk et al., 2015). Mit einem medianen Alter von 54 Jahren (Minimum-Maximum: 36-90 Jahren) wiesen in dieser Datenerhebung 30,6 % eine arterielle Hypertonie ähnlich unserer Erhebung auf.

Die Heimselbstbehandlung ist in einigen Ländern seit ca. 1970 möglich und aktuell die Therapie der Wahl, um den Hämophilen ein normales und aktives Leben zu ermöglichen (Britten, 1970; Colvin et al., 2008). In unserer Studienpopulation führten 79,7 % eine Heimselbstbehandlung durch, vergleichbar zu 74 % in der internationalen HERO Studie (Nugent et al., 2015).

Die Prävalenz einer HIV-Infektion mit 11,4 % und einer Hepatitis-C-Infektion mit 50 % war vergleichbar mit den Daten der teilnehmenden erwachsenen Hämophilen einer großen multinationalen Studie in 21 europäischen Ländern (Schramm et al., 2012), in welcher 12,6 % eine HIV- und 55,8 % eine HCV-Infektion aufwiesen. Bei den Kindern in dieser Studie waren 2,9 % HCV positiv bei Fehlen einer HIV-Infektion im Vergleich zu keiner HIV-/HCV-Infektion der teilnehmenden Kinder unserer Studie.

Wong et al. (2011) zeigten in einer Literaturrecherche, dass aktuell Übergewicht und Fettleibigkeit bei Hämophilen häufiger vorkommen als in vorherigen Generationen. Der erhöhte Body Mass Index verursacht Einschränkungen in der Mobilität, welche sich letztendlich in einer Einschränkung der Gelenkbeweglichkeit manifestieren können. Die erwachsenen Hämophilen unserer Studie lagen im Vergleich zu anderen Studien in der Mitte. Sie hatten zum Beispiel im Durchschnitt einen höheren Body Mass Index (MW 26,7) als in der oben erwähnten multinationalen EschQoL Studie (Schramm et al., 2012). In dieser Studie lag der Body Mass Index im Durchschnitt bei 24,4. Der prozentuelle Anteil an normalgewichtigen, übergewichtigen und adipösen erwachsenen Hämophilen aus unserer untersuchten Population lag sehr nah an einer untersuchten Kohorte erwachsener Hämophiler aus 12 ostdeutschen Hämophilie-Zentren (Mahn et al., 2020), in der 42 % normalgewichtig und 56,3 % übergewichtig waren mit einem Anteil von 22,1 % adipösen Teilnehmern. Unsere Zahlen der Übergewichtigkeit und Adipositas lagen jedoch noch knapp unterhalb der Prävalenz von 62,4 % einer Kohorte einer männlichen deutschen Allgemeinbevölkerung im Alter von 30-39 Jahren (Haftenberger et al., 2016) und einer

anderen Gruppe Hämophiler von 62 % aus Deutschland (Miesbach et al., 2009). Der BMI der Hämophilen unseres Zentrums kann auch auf den sehr hohen Lebensstandard mit den Ess- und Trinkgewohnheiten der ländlichen Regionen Saarland und Pfalz zurückgeführt werden. Insgesamt waren im Jahr 2013 in Deutschland 44 % der erwachsenen Männer übergewichtig ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ ) und die Prävalenz für Adipositas mit einem BMI von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  lag bei 23 % (Mensink et al., 2013). Übergewicht und Fettleibigkeit hat bereits bei jungen Männern mit einer schweren Hämophilie einen negativen Effekt auf die Gelenkbeweglichkeit (Soucie et al., 2011). Somit hat die Kontrolle des Körpergewichts bei Hämophilen bezüglich der Erhaltung der Gelenkfunktion eine wichtige Bedeutung. Hämophile mit Übergewicht wurden in jeder Jahresuntersuchung in unserem Hämophilie-Zentrum auf die Notwendigkeit gewichtsreduzierender Maßnahmen hingewiesen.

In der Erhebung aus den ostdeutschen Hämophilie-Zentren (Mahn et al., 2020) hatten mit 6,2 % übergewichtigen und 8 % adipösen Kindern ein höherer Prozentsatz an Kindern und Jugendlichen Gewichtsprobleme als in unserer Erhebung.

Die Daten der Anzahl an Gesamtblutungen und Gelenkeinblutungen im Jahr sind vergleichbar oder liegen unterhalb zu den Angaben anderer Hämophilie-Zentren und Studien (Mannucci et al., 2023). So ergaben die Erhebungen aus 12 Hämophilie-Zentren in Ostdeutschland (Mahn et al., 2020) bei Kindern für das Jahr 2015 eine mediane jährliche Blutungsrate von 2 mit einem Mittelwert von 4,2 und bei Gelenkeinblutungen ein Median von 0 mit einem Mittelwert von 1,1. Bei den Erwachsenen wurde eine mediane jährliche Blutungsrate von 3 bei einem Mittelwert von 5,1 sowie eine mediane jährliche Gelenkeinblutungsrate von 0 bei einem Mittelwert von 1,9 berichtet. Die höhere Anzahl an Blutungsereignissen in der ostdeutschen Kohorte kann an dem größeren Anteil an Hämophilen mit einer schweren Verlaufsform liegen im Vergleich zu unserem Studienkollektiv (69,2 % zu 62 %). Zwischen den beiden Zeitpunkten der Befragungen in unserer Datenerhebung konnten keine größeren Unterschiede in den berichteten Blutungen nachgewiesen werden.

Durch pharmakologische Behandlung der Hämophilie können Gelenkeinblutungen vermindert, jedoch nicht vollständig verhindert werden. Deshalb spielt die Physiotherapie eine immer bedeutendere Rolle in der Prävention und in der Rehabilitation nach erfolgter Gelenk- oder muskuloskeletaler Blutung. Sie nimmt somit eine Schlüsselposition in der Behandlung der Hämophilie ein (Lobet et al., 2021). Auch sind Physiotherapie oder regelmäßige Bewegungsübungen unerlässlich, um die Gelenkfunktionen zu erhalten und somit die Lebensqualität der Hämophilen zu verbessern (Guodemar-Pérez et al., 2018). Es erhielten 13 % der erwachsenen Hämophilen zum Zeitpunkt der zweiten Befragung eine physiotherapeutische Therapie im Vergleich zu 10,7 % bei der ersten Befragung. Die Zahlen sind vergleichbar zu einer kleinen brasilianischen Studie von Hämophilen mit einer physiotherapeutischen Therapie von 11,8 % in den letzten vier Wochen (Trindade et al., 2019).

Auch psychosoziale Faktoren haben einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen wie der Hämophilie. Unterstützung bei psychosozialen Problemen kann die Lebensqualität Hämophiler und ihrer Familien verbessern (Cassis et al., 2012). Psychosoziale Hilfsangebote waren zum Beispiel in der Vergangenheit wichtig bei der Unterstützung von HIV-positiven Patienten (Schneider et al., 2010) und können als hilfreich und notwendig angesehen werden (Lechner et al., 2017). Eine psychosoziale Hilfestellung nahmen 3,7 % der erwachsenen Hämophilen zum Zeitpunkt der zweiten Befragung im Vergleich zu 1,8 % bei dem ersten Interview an. Ein primäres Ziel des Projektes war es, die persönliche Situation der Hämophilen besser kennenzulernen, um mögliche Probleme frühzeitig erkennen zu können. Sollten Schwierigkeiten ausgemacht werden, kann dem Hämophilen und seiner Familie Hilfe von Seiten des Hämophilie-Zentrums angeboten werden. Zu diesen Hilfsangeboten zählen auch physiotherapeutische und psychosoziale Maßnahmen. Die Erhöhungen an Inanspruchnahme von physiotherapeutischen und psychosozialen Maßnahmen zum Abschluss des Projektes kann durch die Einrichtung der MHA aufgrund gesteigerter Aufklärungs- und Informationsarbeit erklärt werden.

Die beobachtete Zunahme von zahnärztlichen Eingriffen zwischen Erst- und Zweitbefragung kann auf einen Vortrag der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie zurückgeführt werden, welcher auf dem Hämophiliesymposium zum Zeitpunkt der Projektdurchführung gehalten wurde (Landau, 2012). Dies belegt die Wichtigkeit von Informationsveranstaltungen für Patienten.

## **5.2 Soziodemographie**

Vor der Entwicklung sicherer und effektiver Faktorenpräparate war eine Hämophilie mit einem geringen sozioökonomischen Status assoziiert. Hämophile hatten viele soziale Nachteile wie hohe Raten an körperlicher Behinderung und Arbeitslosigkeit. Auch waren sie seltener verheiratet. Seit der Einführung von sicheren Faktorenkonzentraten mit der Möglichkeit der Heimselbstbehandlung deuten die meisten Untersuchungen darauf hin, dass sich der soziale Status und das Wohlbefinden von Hämophilen bessert und sich der Allgemeinbevölkerung annähert (Holstein et al., 2014).

Insgesamt waren weniger erwachsene Hämophile in unserer Studie verheiratet (35,7 %) oder lebten mit einem Partner zusammen (48,2 %) verglichen mit einer österreichischen Hämophilie Gruppe (Hartl et al., 2008), in der 56,6 % verheiratet und 68 % mit einem Partner zusammenlebten. Eine griechische Untersuchung (Varaklioti et al., 2014) ergab einen Verheiratetenanteil von 36,4 %, ähnlich unserem untersuchten Kollektiv.

In der untersuchten österreichischen Kohorte hatten 34 % einen Hochschulabschluss ähnlich 32,1 % unserer Studienteilnehmer. Mehr Hämophile machten jedoch in Österreich mit 15 % einen

Universitätsabschluss im Verhältnis zu 7,6 % aus unserer Kohorte. Die Erhebung der griechischen Hämophilen ergab den höchsten Anteil von 37,3 % mit einem Studium. Der geringe Anteil an hohen Bildungsabschlüssen in unserer Studie könnte sich mutmaßlich durch den hohen Migrationshintergrund von 26,8 % der erwachsenen Hämophilen erklären.

Es gaben in unserer Erhebung 7,2 % eine Frühverrentung an, während in der österreichischen Kohorte 15 % frühverrentet wurden. Die Arbeitslosenquote von 9,1 % lag deutlich unterhalb von 34 % in der veröffentlichten österreichischen Kohorte und von 41,2 % in einer kleinen brasilianischen Untersuchung (Trindade et al., 2019) sowie unterhalb von 15,3 % in der griechischen Untersuchung. In den Niederlanden lag die Arbeitslosenquote von Hämophilen unterhalb der Normalbevölkerung (Plug et al., 2008). Jedoch war ein Teil der Hämophilen mit einer schweren Form, welcher nicht arbeitete, aufgrund einer Behinderung von über 80 % durch das niederländische Sozialsystem abgesichert und tauchte nicht in der Arbeitslosenzahl auf.

In einem Arbeitsverhältnis befindliche erwachsene Hämophile unserer Studie waren zu 66,7 % vollzeitbeschäftigt. Der übrige Teil arbeitete in Teilzeit oder war gelegentlich beschäftigt. Dies ist vergleichbar zu den niederländischen Daten, in denen Hämophile mit einer schweren Form im Alter von 31 bis 64 Jahren deutlich seltener einer Vollzeitbeschäftigung nachgingen als Menschen ohne Hämophilie. Das Ziel für einen Hämophilen sollte ein möglichst hoher Bildungsabschluss sein. Ein Job in einer Büro- oder Verwaltungstätigkeit ist deutlich sinnvoller als eine Tätigkeit mit schweren körperlichen Belastungen. Daher sind Angebote zur Ausbildungs- und Berufsberatung ein wichtiger Teilaspekt in der Versorgung hämophiler Menschen. In dem Fragebogen zur MHA wurden die Studienteilnehmer nach dem Angebot 'Hilfestellung bei der Kontaktaufnahme mit Kindergärten und Schulen oder mit dem Arbeitgeber zur Information über das Krankheitsbild der Hämophilie' befragt. Dieses Angebot wurde besonders von vielen Eltern in Anspruch genommen und insgesamt von vielen Studienteilnehmern sowohl von den Erwachsenen als auch von den Eltern hämophiler Kinder als spezielle Leistung erwünscht. Diese Zahlen unterstreichen die Wichtigkeit von Ausbildung und der Berufswahl aus Sicht der Betroffenen.

### **5.3 Adhärenz**

Die Adhärenz des Hämophilen ist ein elementarer Bestandteil in der Behandlung der Gerinnungsstörung. Die Regelprophylaxe mit einem Faktorenkonzentrat führt zu einer Reduktion aller Blutungsereignisse und vermindert die Gefahr einer Hämarthropathie (Manco-Johnson et al., 2007; Iorio et al., 2011). Ein Nichtbefolgen der Substitution ist mit vermehrten Blutungsereignissen verbunden und verschlechtert die klinische Prognose (Hacker et al., 2001). Schrijvers et al. beschrieben drei relevante Faktoren für eine hohe Therapietreue bei Hämophilen: Erfahrungen und Einschätzen von klinischen

Symptomen einer Blutung, eine positive Überzeugung von der Notwendigkeit der Therapie und eine gute Beziehung zu den Behandlern (Schrijvers et al., 2013). Ein Ziel des Projekts war es, eine engere Bindung der Hämophilen und ihrer Familien an das Zentrum herzustellen.

In unserer teilnehmenden Population wurde den Erwachsenen mit 83,7 % bei der Erstbefragung und mit 93,2 % bei der Zweitbefragung eine gute Adhärenz vom Behandler attestiert. Bei den Kindern im Alter von 4-12 Jahren wurde 90 % eine gute Therapietreue vom Zentrum der Kinderklinik bescheinigt. Diese Zahlen sind ähnlich zu einer Erhebung der Adhärenz in Deutschland (Miesbach und Kalnins, 2016). In dieser Studie hatten jeweils 100 % eine gute Adhärenz der Patienten im Alter von 0-19 Jahren, 88,1 % im Alter von 20-59 Jahren und 93,9 % im Alter von über 60 Jahren. In dieser Studie wurde erstmals der Veritas-Pro Fragebogen zur Erfassung der Adhärenz in deutscher Sprache verwendet. Dieser Fragebogen wurde in den USA entwickelt und wird von den Patienten selber und von den Eltern der hämophilen Kinder beantwortet (Duncan et al., 2010). Die Anzahl an Patienten mit einer guten Adhärenz liegt deutlich höher als vorliegende Daten aus anderen Ländern (Duncan et al., 2010; Krishnan et al., 2015) und einer untersuchten deutschen Kohorte mit den gleichen Beurteilungskriterien, in der nur 62 % eine gute Adhärenz bescheinigt wurde (Holstein et al., 2016). Einschränkend anmerken muss man, dass die Studienbeteiligung nur bei 68,1 % aller in unserem Hämophilie-Zentrum gemeldeten Patienten lag. Auch in der Datenerhebung von Miesbach und Kalnins nahmen nicht alle in der Deutschen Hämophiliegesellschaft gemeldeten Patienten mit einer schweren und mittelschweren Hämophilie teil. Es ist bei beiden Gruppen davon auszugehen, dass inadhärente Patienten eher nicht an der Studie teilnahmen, da das Interesse an ihrer Erkrankung weniger ausgeprägt war und ihnen der Zeitaufwand gegebenenfalls als zu hoch erschien. Auch muss man die Tatsache beachten, dass der Veritas-Pro Fragebogen zur Einschätzung der Adhärenz von den Patienten selbst ausgefüllt wurde und der Patient gegebenenfalls nicht immer wahrheitsgemäß antwortete, um keinen schlechten Eindruck bei den Behandlern zu hinterlassen. Falls die gesamte Population an beiden Studien teilgenommen hätte, kann die Vermutung angestellt werden, dass wahrscheinlich schlechtere Werte für die Adhärenz herausgekommen wären. Diese These ist auch vereinbar mit den drei von Schrijvers et al. oben genannten günstigen Faktoren einer Therapietreue.

Den Jugendlichen wurde ärztlicherseits in unserer Erhebung die schlechteste Therapietreue attestiert. Das Phänomen einer abnehmenden Therapietreue bei Heranwachsenden und jungen Erwachsenen ist schon seit längerem bekannt (Staples et al., 2002). Bei unseren erwachsenen Hämophilen hatten die Teilnehmer über 40 Jahren die schlechteste Adhärenz, gefolgt von den jungen Erwachsenen von 18-30 Jahren und die beste Therapietreue hatte die Gruppe im Alter von 30-40 Jahren. Das Phänomen einer abnehmenden Adhärenz bei älteren Patienten mit einer Hämophilie konnte auch in einer anderen Studie nachgewiesen werden (Hoefnagels et al., 2021). Eine mögliche Erklärung könnten die im Alter schlechteren Venenverhältnisse sein. Diese Beobachtungen stehen jedoch im Gegensatz zu Miesbach

und Kalnins, bei denen die Patienten über 60 Jahren die beste Adhärenz und die Altersgruppe von 30-39 Jahren die schlechteste Adhärenz aufwiesen. Eine deutlich schlechtere Adhärenz in unserer Population wurde den Hämophilen mit einer On-Demand-Substitution im Vergleich zu denen mit einer Regelsubstitution beschieden. Diese Tatsache ist wenig verwunderlich, da Patienten zum Beispiel in einer Erhebung in den USA mit der niedrigsten Adhärenz häufig von einer Regel- auf eine bedarfsweise Prophylaxe wechselten (Zappa et al., 2012). Der Infektionsstatus hatte bei unseren erwachsenen Teilnehmern keinen Einfluss auf die Therapietreue. Zu den gleichen Ergebnissen kamen Miesbach und Kalnins in ihrer Studie. Dort konnte bis auf eine gering erhöhte Adhärenz in der Gruppe der über Sechzigjährigen mit einer Hepatitis-C-Infektion in den übrigen Gruppen kein Einfluss von Komorbiditäten auf die Adhärenz gezeigt werden.

Letztendlich konnte in unserer Erhebung eine geringe Steigerung der Adhärenz zwischen der Erstbefragung und dem Folgeinterview mit einer geringen Effektgröße von  $d = -0,29$  bei den Studienteilnehmern gezeigt werden. Dies könnte auch auf das Befassen des Patienten mit seiner Hämophilie im Rahmen des Projekts zurückgeführt werden. Letztendlich wurde ja mit der Beantwortung aller Fragebögen auf viele Aspekte der Hämophilie eingegangen und der Patient somit über seine Erkrankung und deren direkte mögliche Folgen nochmals sensibilisiert. Zum Beispiel könnte dies zum strikteren Einhalten der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im Hämophilie-Zentrum geführt haben. Es konnte gezeigt werden, dass eine hohe Akzeptanz und Einsicht der Hämophilie durch den Patienten selbst, das Bewußtsein über Gefühle und Ängste des Hämophilen vor einer möglichen Komplikation, zum Beispiel einer Gelenkeinblutung, und das sehr gute Beherrschen der Planung und Durchführung der Substitutionstherapie durch den Hämophilen zu einer Steigerung der Adhärenz aus Patientensicht führt (Schrijvers et al., 2015). Deshalb sind die jährlichen Kontrolluntersuchungen mit Überprüfung des Substitutionstagebuches, das Ansprechen und die Information des Patienten über die Notwendigkeit der Substitutionstherapie und die Schulung des Patienten zur Heimselbstbehandlung elementare Bausteine in der Versorgung des Hämophilen.

Zusätzlich kann bei einer hohen Adhärenz bereits zu Beginn des Projekts ein möglicher Effekt der Intervention aufgrund des bereits bestehenden sehr hohen Deckeneffektes des eingesetzten Instrumentes in der Aussagefähigkeit begrenzt sein (Lock et al., 2016). Auch muss man die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass die am wenigsten adhärensten Patienten gar nicht an der Studie teilnahmen. Bei einer eventuell größeren Fallzahl mit Teilnahme von Hämophilen mit schlechter Adhärenz könnte gegebenenfalls ein größerer Effekt auf die Adhärenz nachgewiesen werden. Zu beachten ist, dass je länger der Zeitraum einer Intervention bei einer Patientengruppe mit schlechter Adhärenz andauert, desto größer ist vermutlich die Auswirkung auf die Therapietreue (Lock et al., 2016). Beispiele für ein höheres Risiko einer schlechteren Adhärenz sind adoleszente und ältere Hämophile mit sehr schlechten Venenverhältnissen, Patienten mit einer gerade begonnenen Heimselbstbehandlung, Hämophile mit



einschneidenden Lebensereignissen mit hohem sozialpsychologischen Faktor wie Arbeitsplatzverlust, Trennung oder Tod eines nahestehenden Menschen sowie Probanden mit einem niedrigen sozioökonomischen Status.

Ein positiver Aspekt des Projekts der MHA war ein engerer Patientenkontakt. Somit konnten insbesondere Komorbiditäten wie Hepatitis-C/-B-Infektionen, HIV-Infektionen sowie weitere Erkrankungen von mir im Rahmen der Interviews mit den Patienten mehr in der Tiefe besprochen werden. Für solche intensiven Gespräche fehlt bei einer ein- oder zweimaligen Kontrolluntersuchung im Jahr häufig die Zeit. Es entschieden sich zwei Patienten mit einer bekannten Hepatitis-C-Infektion nach einem ausführlichen ärztlichen Gespräch von mir im Rahmen des Folgeinterviews zu einer Vorstellung in der hepatologischen Ambulanz unserer Universitätsklinik. Bei einem von beiden wurde gesichert im Anschluss eine medikamentöse Therapie der Hepatitis-C-Virus-Infektion durchgeführt.

#### **5.4 Lebensqualität**

Die erwachsenen Hämophilen in unserer Studie berichteten insgesamt über sehr hohe Zufriedenheitswerte in ihrer Lebensqualität. Dies zeigte sich insbesondere in einem niedrigen durchschnittlichen 'Gesamtwert des Haem-A-QoL' von 23,1 ( $SD = 17,1$ ). Im Vergleich dazu zeigten sich deutlich schlechtere Werte in der Lebensqualität gemessen mit dem gleichen Instrument in einer Erhebung in Griechenland (Varaklioti et al., 2014) mit einem Gesamtwert im Durchschnitt von 33,6 ( $SD = 14,5$ ), im Iran (Rambod et al., 2018) mit einem Gesamtergebnis von 51,1 ( $SD = 19,4$ ), in der Türkei (Mercan et al., 2010) mit einem Gesamtergebnis von 47,4 ( $SD = 14,1$ ) und in Brasilien (Trindade et al., 2019) mit einem Gesamtergebnis von 36,2 ( $SD = 21,2$ ). Die sehr guten Werte im Vergleich zu diesen Ländern sind durch die hohe Qualität unseres Gesundheitssystems mit der Durchführung einer Regelprophylaxe beginnend im ersten bis zweiten Lebensjahr bedingt, im Gegensatz zu einer schlechteren medizinischen Versorgung in den oben genannten Ländern. Ebenfalls war das 'Gesamtergebnis des Haem-A-QoL' in unserer Population besser als das 'Gesamtergebnis' aus zwei multinationalen Studien (von Mackensen et al., 2017), welche den Einfluss von Halbwertszeitverlängernden Faktorenpräparaten auf die Lebensqualität untersuchten und einen Wert im Durchschnitt von 31,1 ( $SD = 12,0$ ) hatten.

Erwachsene Hämophile wiesen höhere Beeinträchtigungen in ihren körperlichen und funktionalen Aspekten der Lebensqualität auf im Vergleich zu emotionalen Aspekten und unterschieden sich signifikant von der Normalbevölkerung (Schramm et al., 2012). Die schlechtesten Werte in der Lebensqualität aus unserer Erhebung lagen in den Dimensionen 'Körperliche Gesundheit' sowie 'Sport & Freizeit' vor. Am zufriedensten waren die Erwachsenen in den Bereichen 'Familienplanung' und 'Beziehungen'. Diese Beobachtungen waren gleich in den oben genannten Erhebungen aus

Griechenland und Brasilien. Nur in der iranischen Erhebung gab es geringe Unterschiede. In dieser wurde die größte Beeinträchtigung in der Dimension 'Gefühle' mit einem durchschnittlichen Wert von 68,8 (SD = 25,3) beobachtet noch vor den folgenden Bereichen 'Körperliche Gesundheit' und 'Sport'. Die höchste Zufriedenheit wurde in dem Punkt 'Zurechtkommen' (Coping) berichtet ( $MW \pm SD$  26,1  $\pm$  25,5). Die hohe Beeinträchtigung in der Dimension 'Gefühle' und die Unterschiede in anderen Punkten wurde auf den hohen Prozentsatz an Hämophilen in dieser Erhebung zurückgeführt, welche an einer Depression (47,5 %), an Ängsten (48,5 %) sowie Schmerzen litten.

Eine multizentrische Studie zu einem Halbwertszeitverlängernden Faktor (Kearney et al., 2019) ergab in der Lebensqualität die höchsten Beeinträchtigungen in den Dimensionen 'Körperliche Gesundheit' und 'Sport' sowie die geringsten Beeinträchtigungen in den Kategorien 'Familienplanung' und 'Partnerschaft' bei den erwachsenen Hämophilen, äquivalent zu unseren Daten.

In unserer Erhebung gaben die Erwachsenen mit einer schweren Hämophilie eine schlechtere Lebensqualität in den Dimensionen 'Körperliche Gesundheit', 'Sport & Freizeit' und 'Behandlung' wie die milderen Schweregrade an. Jedoch in anderen Dimensionen, vor allem bei 'Arbeit & Schule' sowie bei 'Zurechtkommen' (Coping) gaben überraschenderweise die Teilnehmer mit einer moderaten, leichten und Subhämophilie eine höhere Beeinträchtigung an als die Patienten mit einer schweren Verlaufsform. In der Literatur gibt es dazu unterschiedliche Ergebnisse. In einigen Studien hatten Patienten mit einer schweren Form eine schlechtere Lebensqualität in vielen Bereichen des Haem-A-QoL (Miners et al., 1999; Aznar et al., 2000; Solovieva, 2001; Rentz et al.; 2008; Varaklioti et al., 2014). In anderen Ergebnissen (Trippoli et al., 2001; Lindvall et al., 2012) berichteten Hämophile mit einer moderaten Form über eine schlechtere Lebensqualität in einigen Bereichen als Hämophile mit einer schweren Form. Eine Erklärung der schlechteren Lebensqualität bei den leichteren Formen ist, dass durch die Fortschritte in der Therapie die klinischen Symptome bei Hämophilen mit einer schweren Form sich so gebessert haben, dass sie vor allem bei jungen Patienten immer weniger relevant sind. Währenddessen kann es bei den Hämophilen mit einer moderaten oder leichten Form im Fall einer Blutung zu größeren Beeinträchtigungen kommen, da diese von dem Patienten und gegebenenfalls dem Behandler weniger ernst genommen wird und deshalb zu einer nicht optimalen Behandlung führt. Diese Tatsache könnte sich in einer schlechter berichteten Lebensqualität in einigen Punkten manifestieren.

Bei dem Vergleich der Lebensqualität zwischen den verschiedenen Substitutionsschemata in unserer Untersuchung berichteten die erwachsenen Patienten mit einer Regelprophylaxe bis auf die Dimension 'Zurechtkommen' (Coping) meist über eine schlechtere Lebensqualität. Das ist dadurch zu erklären, dass die Teilnehmer mit einer schweren Hämophilie oder mit häufigen Blutungen eine Regelprophylaxe bekamen, während die Teilnehmer mit einer leichten Form oder mit minimalen Beschwerden eine bedarfsweise Prophylaxe erhielten. Varaklioti et al. zeigten, dass in Griechenland die Hämophilen mit

einer Regelprophylaxe bessere Werte in der Lebensqualität im Haem-A-QoL hatten als die Patienten mit einer On-Demand Substitution. In dieser Studie hatte jedoch der große Teil von 76,3 % keine Regelprophylaxe. In einer italienischen Studie (von Mackensen und Gringeri, 2010) hatten die Patienten mit einer Regelprophylaxe eine schlechtere Lebensqualität als Hämophile mit bedarfsweiser Substitution. Dies wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, dass nur Patienten in einem schlechten klinischen Zustand eine Regelprophylaxe von ihren Behandlern bekamen.

Der Vergleich in der Lebensqualität zwischen Virusinfektionen mit HIV, Hepatitis B und Hepatitis C oder ohne Infektion ergab bis auf die Dimensionen 'Arbeit und Schule' sowie 'Zurechtkommen' (Coping) eine schlechtere Lebensqualität bei den Hämophilen mit einer Virusinfektion. Auffallend waren die signifikanten Unterschiede in den Punkten 'Arbeit & Schule' sowie 'Zurechtkommen' zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Studienteilnehmern. Eine mögliche Erklärung für die sehr hohen Werte in der Lebensqualität bei den HIV-positiven Hämophilen könnte in der Behandlung und der mittlerweile deutlich höheren Akzeptanz einer HIV-Infektion in der Gesellschaft sein. Alle HIV-positiven Studienteilnehmer erhielten eine medikamentöse Tripeltherapie gegen das HI-Virus. Da die HIV-positiven Hämophilen alle älter waren, ist davon auszugehen, dass die Hämophilen somit erfahrener waren und besser mit ihrer Erkrankung umgehen konnten als jüngere Teilnehmer. Die Bedeutung von Virusinfektionen auf die Lebensqualität Hämophiler konnte bereits in mehreren früheren Studien gezeigt werden. Trippoli et al. (2001) berichteten über schlechtere Ergebnisse in Bereichen der Lebensqualität bei bekannten Virusinfektionen. In der griechischen Kohorte (Varaklioti et al., 2014) berichteten HIV-positive und HCV-positive Hämophile über eine schlechtere Lebensqualität in allen Punkten bis auf den Bereich 'Zurechtkommen' (Coping). In einer weiteren Studie hatten HIV-positive Hämophile mehr schwere klinische Symptome (Rentz et al. 2008). Lindvall et al. (2012) zeigten, dass Hepatitis-C-Virus positive Hämophile ihre Lebensqualität schlechter bewerteten. Es ist jedoch anzumerken, dass die meisten Ergebnisse zu der Lebensqualität bei Virus-positiven Hämophilen älteren Datums sind. Besonders in den letzten Jahren konnten in den Therapien der genannten Virusinfektionen große Fortschritte erzielt werden. Durch neue medikamentöse Maßnahmen wurde teilweise eine vollständige Viruselimination bei dem Hepatitis-C-Virus erzielt. Auch konnten die Nebenwirkungen der Medikamente reduziert werden. In der Zukunft könnte durch weitere Verbesserungen in den Therapien eine weitere Zunahme in der Lebensqualität erreicht werden.

Erwachsene Hämophile mit einer leichten oder einer Subhämophilie können trotz fehlender klinischer Beschwerden durch die Diagnose ihrer Gerinnungsstörung Beeinträchtigungen in ihrer Lebensqualität empfinden. Dies konnte in unseren Daten insbesondere in der Dimension 'Zurechtkommen' (Coping) belegt werden. Dieser Punkt wurde von ihnen sogar schlechter bewertet als Studienteilnehmer mit einer schweren und mittelschweren Form. In Untersuchungen bezüglich der Lebensqualität zwischen

Hämophilen mit einer leichten Form und einem Normalkollektiv konnten bereits Hinweise auf eine schlechtere Lebensqualität in der Gruppe der Hämophilen gefunden werden (Walsh et al., 2008).

Die erwachsenen Hämophilen im Alter zwischen 18 und 29 Jahren gaben in den meisten Dimensionen eine deutlich bessere Lebensqualität an als die älteren Gruppen. Dies ist wenig überraschend, da die jüngeren Hämophilen von den Entwicklungen in der Hämophiliebehandlung der letzten Jahrzehnte profitierten. In dieser Altersgruppe war die Heimselbstbehandlung mit Faktorenkonzentraten bereits etabliert, so dass durch die Substitutionstherapie größere Gelenkeinblutungen und somit mögliche Arthropathien weitgehend verhindert werden konnten. Auch profitierten sie von sicheren Faktorenkonzentraten. Dadurch waren sie vor Infektionen mit HIV, Hepatitis B und C geschützt.

Bei den Kleinkindern im Alter von vier bis sieben Jahren und den Kindern im Alter zwischen acht bis zwölf Jahren konnten sehr hohe Zufriedenheitswerte im 'Gesamtergebnis des Haemo-QoL' gefunden werden. Bei den Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren fand sich jedoch eine schlechtere Gesamtbeurteilung der Lebensqualität. Die höchsten Beeinträchtigungen bei den Jüngsten fanden sich in den Dimensionen 'Sport und Schule', 'Behandlung' und 'Familie'. Bei den beiden älteren Gruppen zeigten sich höhere Beeinträchtigungen in den Charakteristika, welche die sozialen Interaktionen und Kontakte betrafen wie 'Freunde', 'Unterstützung' und 'Zurechtkommen'. Ähnliche Ergebnisse fanden sich bereits in einer großen europäischen Studie (Gringeri et al., 2004). Diese zeigte, dass junge Kinder höhere Beeinträchtigungen in den Punkten 'Familie' und 'Behandlung' hatten, während ältere Kinder eher in den sozialen Dimensionen 'Unterstützung' und 'Freunde' eine stärkere Beeinträchtigung angaben. Das Gesamtergebnis für die Lebensqualität der Kinder von acht bis zwölf Jahren war in den sozialen Dimensionen 'Freunde', 'Unterstützung' und 'Zurechtkommen' schlechter und in den anderen Dimensionen besser im Vergleich zu einer Zulassungsstudie für einen halbwertszeitverlängernden Faktor, dessen Teilnehmer sich hauptsächlich aus Europa und Nordamerika (Kearney et al., 2019) rekrutierten. Die Kleinkinder im Alter von vier bis sieben Jahren hatten in dieser Studie bis auf die Punkte 'Schule' und 'Gefühle' insgesamt schlechtere Werte in den meisten Kategorien wie in unserer Erhebung. Die Jugendlichen in unserer Studie hatten insgesamt einen schlechteren Gesamtwert in der Lebensqualität als die Jugendlichen in der Studie von Kearney ( $MW \pm SD$  18,5  $\pm$  9,6). Im Gegensatz dazu hatten Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren mit einer schweren und moderaten Hämophilie B in einer anderen internationalen Studie zu einem halbwertszeitverlängernden Faktorkonzentrat (von Mackensen et al., 2019) ein schlechteres 'Gesamtergebnis' ( $MW \pm SD$  26,2  $\pm$  6,3) im Haemo-QoL als unsere Gruppe der acht- bis zwölfjährigen, während die Werte in dieser Studie bei den Kleinkindern im Alter von vier bis sieben Jahren vergleichbar waren (von Mackensen et al., 2020).

Insgesamt konnte zwischen erster und zweiter Befragung eine signifikante Verbesserung in den Punkten 'Arbeit und Schule', 'Zurechtkommen' (Coping) und im 'Gesamtergebnis' in der Lebensqualität bei

den erwachsenen Studienteilnehmern nachgewiesen werden. Am ausgeprägtesten war die Effektstärke in der Kategorie 'Zurechtkommen' nachweisbar. Die Veränderung in diesen drei Punkten könnte mit der Einrichtung einer MHA zusammenhängen, welche als Ziel auch die Unterstützung in sozialen und beruflichen Fragen anbieten sollte. Dem Hämophilen wird dadurch eine zusätzliche Hilfestellung gegeben, mit den Umständen und Folgen seiner Erkrankung umzugehen. In dem Projekt wurde eine Arbeitsstelle im Hämophilie-Zentrum mit einer ausgebildeten Sozialpädagogin besetzt, um die Kompetenz des Zentrums neben dem medizinischen Bereich auch auf dem sozialrechtlichen und psychologischen Gebiet zu stärken. Das Ergebnis der Verbesserung in den drei oben genannten Punkten ist sicherlich ein Verdienst ihrer Arbeit.

Bei den Kindern und Jugendlichen konnte meist kein signifikanter Unterschied zwischen erstem und Folgeinterview bei der Beantwortung der Fragen zur Lebensqualität nachgewiesen werden. Die Eltern jedoch bewerteten die Lebensqualität ihrer Kinder zwischen Erst- und Zweitbefragung deutlich besser. Diese Tatsache könnte in Zusammenhang mit einer steigenden Unabhängigkeit der Kinder von ihren Eltern mit zunehmenden Alter stehen (von Mackensen et al., 2020).

Zusammenfassend zeigten die erwachsenen Hämophilen, die Kinder und Jugendlichen und ihre Eltern bereits eine sehr hohe Zufriedenheit bei der Beantwortung der Fragen zur Lebensqualität in der ersten Befragungsrunde. Diese Tatsache wird deutlich, wenn man die einzelnen Werte mit denen aus anderen Studien vergleicht, in denen die gleichen Fragebögen verwendet wurden (Mercan et al., 2010; Ferreira et al., 2013, Varaklioti et al., 2014; Rambod et al., 2018; Kearney et al., 2019; Trindade et al., 2019). Bei einer bereits bestehenden hohen Zufriedenheit der Lebensqualität in vielen Punkten sind somit mögliche positiven Effekt durch das Modellprojekt einer MHA natürlich schwieriger zu erreichen als in einem Kollektiv mit einer eher schlechteren Lebensqualität.

## **5.5 Behandlungszufriedenheit**

Die Behandlungszufriedenheit ist ein wichtiger Faktor, welcher zu einer Erhöhung der Therapieadhärenz beiträgt (Sweileh et al., 2011). In den Fragebögen Hemo-Sat<sub>A</sub> und HemoSat<sub>P</sub> der erwachsenen Hämophilen und der Eltern war bereits bei der Erstbefragung in unserer untersuchten Population die Behandlungszufriedenheit sehr hoch. In der Folgebefragung konnten somit keine signifikanten Verbesserungen mehr erzielt werden. Dies kann erklärt werden durch die bereits recht hohen Zufriedenheitswerte bei der Erstbefragung und wurden belegt durch die sehr hohen Deckeneffekte bis zu 62,5 % in den einzelnen Dimensionen. Eine hohe Behandlungszufriedenheit fand sich auch bei Hämophilen in den Niederlanden (Brands et al., 2023) und in den Vereinigten Staaten von Amerika mit einer Zufriedenheit zwischen 94 % und 98 % (Riske et al., 2020). In einer Studie zu einem

halbwegszeitverlängernden Faktor IX-Präparates (von Mackensen et al., 2019) gaben die Eltern von Kindern im Alter von vier bis zwölf Jahren eine ähnlich hohe Behandlungszufriedenheit an.

Am unzufriedensten waren die Erwachsenen in unserer Datenerhebung in der Dimension 'Einfachheit & Bequemlichkeit'. Dabei spielte die Lagerung, die Vorbereitung der Injektion sowie mögliche Nebenwirkungen des Faktorenpräparates eine wichtige Rolle. Die Eltern waren am unzufriedensten in dem Punkt 'Belastung', in dem vor allem die intravenöse Gabe des Faktorenpräparates eine entscheidende Rolle spielte. Auch in der oben genannten niederländischen Erhebung waren die Eltern am unzufriedensten in der Dimension 'Belastung' und die Erwachsenen in den Punkten 'Einfachheit & Bequemlichkeit' sowie 'Wirksamkeit'. Die niederländischen Daten zeigten ähnlich den unseren Daten eine sehr hohe Zufriedenheit in den Kategorien 'Spezialist/Krankenschwestern', 'Zentrum/Krankenhaus' und 'Generelle Zufriedenheit' sowohl bei den erwachsenen Hämophilen als auch bei den Eltern. Dabei wurde die enge Bindung zwischen Behandlern aus dem Hämophilie-Zentrum und den Patienten als wichtiges Kriterium zur Behandlungszufriedenheit betont. Der hohe Standard des niederländischen Gesundheitssystems, insbesondere bezüglich der Versorgung und Organisation der Hämophilen, ist vergleichbar mit der Situation in Deutschland. Die Studie zu dem halbwegszeitverlängernden Faktor IX-Präparat ergab bei den Eltern die höchste Unzufriedenheit in den Dimensionen 'Einfachheit und Bequemlichkeit' und 'Belastung'. Am zufriedensten waren sie wie in unserer Erhebung in den Bereichen 'Spezialist/ Krankenschwestern' und 'Zentrum/Krankenhaus'.

Die Einrichtung der MHA konnte an der intravenösen Medikamentengabe wenig ändern und somit war ein Einfluss in diesem Punkt nicht möglich. Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit einer südkoreanischen Studie zur Behandlungszufriedenheit bei Hämophilen (Park et al., 2021). Die niedrigste Zufriedenheit lag dort ebenfalls in dem Punkt 'Behandlung' vor. Die Patienten und die Eltern hämophiler Kinder bevorzugten eine einfachere und weniger häufige Faktorengabe. Auch eine Datenerhebung in Italien (Cortesi et al., 2022) ergab, dass mehr als die Hälfte der erwachsenen Hämophilen und der Eltern hämophiler Kinder bei einer Regelprophylaxe nicht mit der intravenösen Gabe zufrieden waren und diese als große Belastung ansahen.

Letzendlich kann vor allem eine Verbesserung in der Behandlungszufriedenheit erzielt werden, wenn es eine Alternative zur intravenösen Verabreichung geben würde. Die beiden neuen Medikamente Emicizumab und Concizumab werden subkutan verabreicht und können somit einen positiven Effekt auf die Behandlungszufriedenheit von Hämophilen und gegebenenfalls auf die Therapietreue haben. Der bispezifische monoklonale Antikörper Emicizumab (Hemlibra<sup>®</sup>, Roche, USA) verbindet die beiden aktivierten Gerinnungsfaktoren IX und X und führt somit zu einer ausreichenden Thrombingenerierung ohne Vorhandensein des Faktors VIII (Mahlangu et al., 2022). Emicizumab wurde bereits zugelassen als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A mit Faktor VIII-

Hemmkörpern und ohne Faktor VIII-Hemmkörpern mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie A. Emicizumab kann bei allen Altersgruppen angewendet werden (Fachinformation Emicizumab). Durch diesen neuen Therapieansatz könnte die über Dekaden etablierte Regelsubstitution des fehlenden Faktors bei der Hämophilie A ersetzt werden. Die World Federation of Haemophilia (WFH) erklärte in ihren Leitlinien, dass die sogenannten neuen nicht-faktoriellen hämostatischen Therapien zu einer Neubewertung der Konzepte und Definitionen der Prophylaxe bei der Hämophilie führt (Srivastava et al., 2020). Eine Prophylaxe mit Emicizumab führte bei Hämophilen ohne einen Faktor VIII-Hemmkörper zu einer anhaltenden und bedeutenden Verbesserung in der Lebensqualität (gemessen durch Haemo-QoL-Fragebögen) sowie weniger Arbeitsfehltag als eine bisher durchgeführte Prophylaxe mit Faktorenkonzentraten (Skinner et al., 2021). Eine Verbesserung in der Lebensqualität wird hauptsächlich durch die subkutane Gabe von Emicizumab statt der schmerzhaften wiederholten Punktionen der Venen bei der Faktorapplikation erreicht. Dies führte bereits zu einer deutlichen Abnahme der Krankheitslast bei den Hämophilen und könnte in Zukunft eine höhere Therapietreue mit besseren Langzeitergebnissen erzielen. In einer Studie von Emicizumab konnte bereits eine Verbesserung der Behandlungszufriedenheit im Vergleich zu einer Regelprophylaxe mit einem Faktor VIII-Konzentrat nachgewiesen werden (Kempton et al., 2021).

Es zeigte sich in unserer Erhebung eine signifikant schlechtere Behandlungszufriedenheit von Eltern eines Kindes mit einer schweren Hämophilie in den Dimensionen 'Wirksamkeit', 'Belastung' und 'Spezialist/Krankenschwestern' im Vergleich zu den Eltern, deren Kinder aufgrund ihrer leichten Form der Hämophilie keine Therapie benötigten. Die schlechtere Behandlungszufriedenheit ist erklärbar durch die Notwendigkeit der häufigen Venenpunktionen des Kindes.

Brands et al. (2023) zeigten, dass sich Hämophile in den Niederlanden vor allem Verbesserungen in der Informationsbereitstellung, in der Koordination der Behandlung zwischen zwei oder mehr medizinischen Fachabteilungen und eine Erweiterung der E-Health Möglichkeiten wünschten. In einem Pilotprojekt in Spanien, in dem die Faktorenkonzentrate nach Hause zu den Hämophilen geliefert wurde, konnte eine Steigerung der Behandlungszufriedenheit gezeigt werden (Megías-Vericat et al., 2018). Als Verbesserung wurden vor allem die selteneren Besuche in den Hämophilie-Zentren mit der Zeit- und Kostenersparnis von den Hämophilen angesehen und 95 % glaubten, dass das Projekt die Adhärenz fördern könnte. Das Projekt wurde von allen Teilnehmern anderen Hämophilen empfohlen.

## **5.6 Mobile Hämophilie-Ambulanz**

Ein hoher Prozentsatz an Studienteilnehmern gab bereits in der ersten Befragung eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum als 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' an. Auch ging ein Großteil der Studienteilnehmer neugierig und mit einer positiven Einstellung in das Modellprojekt. Für diese

Behauptung sprach der sehr hohe Anteil von 88,6 % aller Studienteilnehmer, welche die Einrichtung einer MHA als 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' beurteilten.

Es gaben bereits bei der ersten Befragung 74,7 % der Studienteilnehmer an, sich eine Situation in der Zukunft vorstellen zu können, in der sie die Hilfe einer MHA benötigen würden. Dies betraf vor allem die Versorgung in Notfällen, im Alter, bei eingeschränkter Mobilität und bei Familien Hilfestellung und Beratung an Schulen.

Ein Hauptziel dieses Modellprojekts war es, den Patienten und ihren Familien eine erweiterte und intensiviere Versorgung im direkten häuslichen Umfeld anzubieten. Dies galt nicht nur für den medizinischen, sondern insbesondere auch für den sozialen Bereich. Wir erhofften uns durch die Hausbesuche einen vollständigeren Einblick in die krankheitsspezifischen Probleme des Einzelnen zu bekommen und bei vorhandenen Schwierigkeiten den Patienten und ihren Familien frühzeitig Hilfsangebote anbieten zu können. In dem Projekt wurde vielen Hämophilen insbesondere eine spezifische Hilfestellung in sozialen und beruflichen Belangen von unserem Zentrum angeboten, indem eine Arbeitsstelle mit einer ausgebildeten Sozialpädagogin im Rahmen des Projektes besetzt wurde. Mit ihrer Erfahrung in sozialrechtlichen Fragen wurde die Expertise des Zentrums gestärkt.

Dass im Zeitraum des Projektes bei Hämophilen Schwierigkeiten erkannt wurden, zeigte die Anzahl der genutzten Leistungen. Es nahmen häufiger Patienten und Eltern ein Angebot der MHA in Anspruch, welche in den Dimensionen 'Belastung' und 'Generelle Zufriedenheit' eine höhere Unzufriedenheit angaben. Es ist anzunehmen, dass diese Patienten häufiger mit Problemen belastet waren und deshalb von den Angeboten einer MHA profitierten.

Studienteilnehmer nutzten vor allem Dienstleistungen bezüglich sozialrechtlicher Beratung, Unterstützung bei Behördenanliegen und Weitergabe von Informationen an Lehrer und Ärzte. Diese Tatsache geht mit Sicherheit auf das Engagement von Frau Freidinger als zuständige Sozialpädagogin in diesem Projekt zurück. Nachteile in der Einrichtung einer MHA wurden von keinem Studienteilnehmer am Ende des Projekts berichtet.

Im Verlauf des Projektes konnte eine Zunahme in der Anzahl der erwünschten Angebote der MHA zwischen erster und zweiter Befragung festgestellt werden. Dies kann als Hinweis gedeutet werden, dass die Studienteilnehmer die Angebote und Leistungen immer mehr zu schätzen wussten und diese in Zukunft bei gegebenen Situationen auch nutzen würden.

Zum Zeitpunkt des zweiten Interviews wurde eine enge Bindung an das Hämophilie-Zentrum und die Einrichtung einer MHA von einem hohen Prozentsatz der Studienteilnehmer als 'ziemlich wichtig' oder 'sehr wichtig' angesehen. Von allen Eltern wurden beide Fragen mit 'ziemlich wichtig' oder 'sehr



wichtig' beantwortet. Bemerkenswert war, dass sich 78,6 % der Studienteilnehmer bei der Zweitbefragung eine Situation vorstellen, in der sie eine MHA benötigen würden. Diese Zahlen unterstreichen den Nutzen einer Mobilen Hämophilie Ambulanz. Insbesondere Familien profitierten von den zusätzlichen Hilfsangeboten. Von ihnen wurde die MHA als sinnvolles Instrument erkannt und genutzt. Von vielen Studienteilnehmern wurde am Ende der Wunsch einer Projektfortsetzung geäußert.

## **5.7 Vergleichbare Projekte einer Mobilen Hämophilie-Ambulanz**

Ähnliche Konzepte wie unsere MHA wurden entwickelt, welche auch Familien und Patienten bei der ärztlich kontrollierten Selbstbehandlung zu Hause unterstützen sollten. Die Firma Baxter Deutschland GmbH entwickelte das Modell „Haemophilia at Home“, in dem betroffene Hämophile in enger Abstimmung mit dem Hämophilie-Zentrum Unterstützung durch erfahrene Hämophilieassistenten\*innen ihres Zentrums oder andere besonders geschulter Krankenschwestern/ Krankenpfleger bekamen. Die Hilfe war nicht nur auf die richtige intravenöse Applikation des Faktors gerichtet, sondern enthielt auch unterstützende Maßnahmen bei der Bewältigung alltäglicher Schwierigkeiten im Umgang mit der Hämophilie, ähnlich der Ziele in unserem Projekt. Das Konzept der „Haemophilia at Home“ wird seit 2011 angeboten (Hemophilia at home).

Die Pharmafirma Sobi initiierte ein ähnliches Projekt mit dem Namen „Care4You“. Sobi bot den Hämophilen eine kompetente und examinierte Hämophilie Krankenschwester zur professionellen Unterstützung für zu Hause an. Auch war die Krankenschwester von 08:00 – 18:00 Uhr bei Fragen telefonisch erreichbar.

In einer niederländischen multizentrischen Interventionsstudie (Lock et al., 2016) an zwei pädiatrischen Hämophilie-Zentren kam eine Hämophilie-Krankenschwester bei 46 hämophilen Kindern ( $M \pm SD$  9,2  $\pm$  4,2 Jahren) zu vier bis sieben Hausbesuchen. Das Ziel dieser Studie war es, einen möglichen Effekt der Hausbesuche auf die Adhärenz, Lebensqualität, Einfluss auf das Verhalten der Hämophilen, Faktorenverbrauch und die Anzahl der Gelenkeinblutungen zu untersuchen. Es konnten positive Effekte der unterstützenden Maßnahmen für die Eltern in den Punkten emotionales Verhalten und Zeit für die Eltern nachgewiesen werden. Es kam auch zu einer Verbesserung in der Lebensqualität in dem Hämophilie-spezifischen Fragebogen Haemo-QoL in den Dimensionen 'Familie' ( $p=0,04$ ,  $d=0,53$ ), 'Freunde' ( $p=0,03$ ,  $d=-0,29$ ) und 'Unterstützung' ( $p=0,03$ ,  $d=-0,37$ ). Keine signifikanten Verbesserungen konnten in der Adhärenz, bei den Gelenkeinblutungen sowie bei dem Faktorenverbrauch ähnlich unseren Ergebnissen nachgewiesen werden. Insgesamt waren die Patienten, die Eltern und die Hämophilie-Krankenschwestern mit dem Konzept und den Ergebnissen ähnlich den Erfahrungen unseres Projekts sehr zufrieden.

Die Behandlung hämophiler Kinder zu Hause wird von vielen Familien zwar als belastend empfunden, es werden jedoch auch viele Vorteile in der Heimselbstbehandlung gesehen. So scheinen Eltern hämophiler Kinder die Behandlung im häuslichen Umfeld der Therapie im Krankenhaus vorzuziehen, da diese weniger zeitaufwändig ist, weniger das Familienleben stört und ein größeres Gefühl der Kontrolle vermittelt (von der Lippe et al., 2017).

## **5.8 Einfluss der Telemedizin auf die zukünftige Hämophiliebehandlung**

Tragbare elektronische Geräte und Smartphone-Technologie sind heute bereits wichtige Hilfsmittel bei der Diagnostik und Behandlung vieler Erkrankungen (Mondorf et al., 2019). Solche speziellen Systeme boten sich vor allem für die Heimselbstbehandlung der Hämophilie mit der Notwendigkeit einer Dokumentation der Faktorensubstitution an (Walker et al., 2004; Baker et al., 2004; Arnold et al., 2005; Mondorf et al., 2009; Vallée-Smejda et al., 2009) und sind Teil der sogenannten Telemedizin. Diese sind vor allem bei der Behandlung seltener Erkrankungen sinnvoll, für die es nur sehr wenige erfahrene Spezialisten gibt, häufig verbunden mit einem langen Anfahrtsweg. In der Zukunft werden die neuen Möglichkeiten der Telemedizin wahrscheinlich eine immer wichtigere Rolle einnehmen, vor allem in der Behandlung der Hämophilie.

Seit 2012 wird das elektronische Substitutionstagebuch smart medication<sup>®</sup> an mehr als 30 Deutschen Hämophilie-Zentren genutzt. Smart medication<sup>®</sup> ist eine Softwareanwendung auf dem Smartphone, in der hämophile Patienten Daten zur Heimselbstbehandlung eingeben (Mondorf et al., 2019). Zu diesen gehören Zeitpunkt und Dosierung des Faktorenkonzentrats sowie Anzahl und Lokalisation der aufgetretenen Blutungen. Die Daten werden in Echtzeit an den Hämophiliebehandler gesendet. Die Therapie wird somit online überwacht und im Fall vermehrter Blutungen kann der Arzt frühzeitig in die Therapie eingreifen, lange Zeit vor der nächsten geplanten Vorstellung im Hämophilie-Zentrum. Durch diese schnelle Informationsweiterleitung kann die Behandlung verbessert und die zur Verfügung stehenden Ressourcen somit optimiert werden. Durch das Programm hat der Patient sogar die Möglichkeit ein Foto der Blutungsstelle seinem Hämophiliebehandler zu schicken. In einem Notfall gibt es die Funktion einer kurzen Meldung über die Einlieferung in ein Krankenhaus, welche an das Hämophilie-Zentrum gesendet wird und diesem dann eine schnelle Kontaktaufnahme mit dem Patienten ermöglicht.

In Großbritannien wird ein ähnliches elektronisches Substitutionstagebuch mit dem Namen „Haemtrack“ verwendet (Hay et al., 2017). 2015 führten bereits 68 % aller an einer schweren Hämophilie Erkrankten ihre Dokumentation mit diesem System durch und es konnte daher eine Optimierung der Behandlung erzielt werden.

In Kanada, einem Land mit wenigen spezialisierten Hämophilie-Zentren wurde das Programm „Be Involved infusion program“ von der Firma Pfizer Canada ins Leben gerufen. Dieses Programm ermöglicht die Heimselbstbehandlung durch Hinzuziehen lokaler und registrierter Pflegekräfte, welche die Substitutionstherapie an lokalen Einrichtungen in den Wohnorten der hämophilen Patienten durchführen. Das Hämophilie-Zentrum, welches teilweise hunderte Kilometer entfernt ist, kann über Möglichkeiten der Telemedizin in die Therapie miteinbezogen werden (Rossnagel et al., 2019).

In einer niederländischen Studie zur Erhebung der Behandlungszufriedenheit Hämophiler schlugen Teilnehmer vor, dass digitale Möglichkeiten zur Koordination der Behandlung unterschiedlicher Fachrichtungen und zur Kommunikation zwischen behandelnden Ärzten und dem Patienten nützlich sein könnten (Brands et al., 2023). Dieser Wunsch ist auch im Zusammenhang mit der Coronapandemie zu sehen, als Kontakte so weit wie möglich reduziert werden mussten und dadurch die Behandlung chronischer Patienten erschwert wurde.

Alle diese digitalen Möglichkeiten und Hilfsgeräte wie elektronische Tagebücher können sehr wirksam sein, um die Belastungen der Hämophilen zu vermindern und die Arbeit der Behandler zu erleichtern. Letzendlich kann dies zu einer Verbesserung der Adhärenz (Banchev et al., 2019) und somit gegebenenfalls des klinischen Outcomes führen. In einer aktuellen spanischen Untersuchung über 2 Jahre nutzten 52 % aller Hämophilen eine Softwareanwendung zur Dokumentation der Heimselbstbehandlung (Blazquez-Ramos et al., 2023). Die Software wurde hauptsächlich von jungen Patienten genutzt. Am positivsten wurden die Erinnerungen zur Faktorapplikation sowie die Warnmeldungen bei einem drohenden Mangel des Faktors bewertet. Patienten mit einer besseren Adhärenz nutzten häufiger die App. Trotzdem war die Dateneingabe bei vielen Teilnehmern unvollständig. Dies zeigt weiterhin die Wichtigkeit von Informationen und persönlichen Schulungen der Patienten durch Mitarbeiter der Hämophilie-Zentren.

Durch die aktuell verwendeten elektronischen Substitutionstagebücher werden die früher eingesetzten Substitutionskalender teilweise bereits schon ersetzt, in der die Hämophilen manuell den Zeitpunkt der Substitution zusammen mit dem Aufkleber der Chargen-Nummer des verwendeten Faktorenpräparats eintragen. Die heute noch üblichen ein- bis zweimaligen Jahresuntersuchungen in den Hämophilie-Zentren könnten in Zukunft durch die Möglichkeiten der Telemedizin mit einer Kommunikation über online-Zugänge, zum Beispiel im Rahmen sogenannter Videokonferenzen, ersetzt werden. Dies würde den Hämophilen abhängig von dem Anfahrtsweg viel Zeit und Kosten ersparen.

Auch kann das Hämophilie-Zentrum über die digitalen Kanäle mit den vor Ort in die Therapie eingebundenen Ärzten kommunizieren und die häusliche Versorgung optimieren. Im Zeitraum des Projekts verschlechterte sich zum Beispiel der geistige und körperliche Zustand eines älteren

Hämophilen mit einer schweren Form so sehr, dass er die Substitutionstherapie nicht mehr selbstständig durchführen und sich nicht mehr zu Hause versorgen konnte. Über die MHA wurde für ihn eine geeignete Pflegeeinrichtung gefunden. Die medizinische Versorgung des Hämophilen mit der Regelsubstitution wurde von einem Hausarzt übernommen. Dieser wurde in mehreren Telefongesprächen vom Zentrum über das Krankheitsbild der Hämophilie und die daraus folgende Therapie informiert. Auch die Beschaffung der Faktorenkonzentrate wurde mit Unterstützung der MHA und des Hämophilie-Zentrums zunächst organisiert.

## **5.9 Bedeutung der Zentren und der Spezialisten für die Hämophilie**

Ein elementarer Baustein in der Versorgung von Hämophilen bleibt jedoch die Einrichtungen der Hämophilie-Zentren. In diesen arbeiten viele in der Behandlung sehr erfahrene Spezialisten. Ohne diese Zentren wären viele Errungenschaften in der Behandlung der Hämophilie nicht möglich gewesen. In Zeiten steigender Kosten im Gesundheitssystem gehört zu den Herausforderungen der Zukunft, die medizinische Versorgung der Hämophilen auf dem aktuell hohen Niveau aufrechtzuerhalten. In diesem Zusammenhang ist auch auf die demographische Entwicklung mit einem steigenden Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung hinzuweisen mit der unmittelbaren Konsequenz einer steigenden ökonomischen Belastung (Haß et al., 2023). In den Vereinigten Staaten von Amerika wurden bereits einige Hämophilie-Zentren geschlossen mit der Folge unterversorgter geographischer Regionen (Aledort, 2016). Auch gingen einige ärztliche Leiter von Zentren in den Ruhestand ohne einen geeigneten Nachfolger gefunden zu haben. Den Zentren mit dem zugehörigen spezialisierten Personal wird somit auch in Zukunft eine wichtige Bedeutung zukommen. Dies wird auch in den aktuellen Leitlinien für die Behandlung der Hämophilie von der World Federation of Hemophilia (Srivastava et al., 2020) betont. Dort sind die Hämophilie-Zentren und die Rekrutierung und Ausbildung von Spezialisten als zwei von zwölf Prinzipien benannt.

Die Fortschritte in der Behandlung der Hämophilie führten zu einem deutlichen Anstieg der Lebenserwartung. Insbesondere die Verbesserungen in der Therapie von Hemmkörpern und von HIV- sowie Hepatitisinfektionen führten bei den Hämophilen in westlichen Ländern zu einer Lebenserwartung nahe der Allgemeinbevölkerung (Schramm und Rieger, 2013). Die Hämophilie-Zentren müssen sich in der Zukunft somit auf eine steigende Anzahl an Patienten über 65 Lebensjahren einstellen. Damit werden neue Herausforderungen auf die einzelnen Zentren zukommen. Insbesondere die im Alter steigende Anzahl an hilfs- und pflegebedürftiger Menschen wird auch die Gruppe der Hämophilen betreffen (Haß et al., 2023). Auch wird die Anzahl von altersbedingten Begleiterkrankungen zunehmen (Miesbach et al., 2017). Insbesondere Fragen zur Therapie von Begleiterkrankungen mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko wie das Vorhofflimmern oder dem akuten Koronarsyndrom müssen in Abwägung des bestehenden Blutungsrisikos beantwortet

werden. Zusätzlich sind bei den älteren Hämophilen die bereits bestehenden Gelenkarthropathien und die bekannten Infektionen weiterhin zu beachten.

### **5.10 Zusammenfassende Beurteilung der Mobilen Hämophilie-Ambulanz**

Das Modellprojekt MHA wurde durch eine externe finanzielle Unterstützung für den geplanten Zeitraum von drei Jahren ermöglicht. Nach Ablauf des Projekts wurde dieses nicht fortgesetzt, da keine weitere Finanzierung möglich war. Das elektronische Substitutionstagebuch smart medication<sup>TM</sup> etwa wurde über Spenden durch den Verein zur Förderung der Telemedizin in der Hämostaseologie (VFTH e.V.) ermöglicht (Mondorf et al., 2019). Bei einer Anzahl von insgesamt 125 in unserem Zentrum gemeldeten Hämophilen wäre die Aufrechterhaltung eines eigenen Projekt-PKWs gegebenenfalls überdimensioniert. Jedoch gibt es Einzelfälle, in denen ein Besuch durch einen Mitarbeiter des Hämophilie-Zentrums im häuslichen Umfeld sinnvoll wäre. Im Rahmen des Projekts wurde ein erwachsener Hämophiler mit schweren geistigen und körperlichen Einschränkungen mehrmals auch in Begleitung von mir als ärztlichen Mitarbeiter zu Hause besucht. Eine Vorstellung in der Ambulanz des Zentrums war aufgrund seines Zustandes nicht möglich, da er sich mit all seinen Kräften wehrte, das Krankenhaus zu betreten. Somit waren über längere Zeit auch keine Blutentnahmen zur Kontrolle der Therapie möglich. Im häuslichen Umfeld konnte die Substitutionstherapie mit anschließenden Blutentnahmen ohne besondere Vorkommnisse durchgeführt werden. Es konnte dadurch ein regelrechter Anstieg der Faktorenaktivität nach Gabe dokumentiert und somit ein Hemmkörper ausgeschlossen werden. Die Möglichkeit auf das Zurückgreifen einer Transportmöglichkeit durch das Zentrum wäre in solch einem Fall auf jeden Fall sinnvoll. Dieses könnte vielleicht im Rahmen einer universelleren Idee gegebenenfalls umgesetzt werden. Das im Jahr 2016 am UKS gegründete Zentrum für seltene Erkrankungen würde sich eventuell anbieten. In diesem sind mehrere Kliniken zusammengeschlossen, welche eine größere Anzahl von Patienten behandeln. Auch bei anderen seltenen Erkrankungen gibt es ähnliche Schwierigkeiten, welche im häuslichen Umfeld mit einem geringeren zeitlichen Aufwand behoben werden könnten.

Gegebenenfalls könnte die Einrichtung einer MHA auch die postoperative Versorgung hinsichtlich einer erforderlichen Substitutionstherapie mit Faktorenpräparaten verbessern. Das gilt insbesondere für Patienten mit einer milden Form einer Hämophilie, welche in einer Substitutionstherapie nicht geübt sind. Somit wäre es leichter, einen stationären Krankenhausaufenthalt zu verkürzen. Dadurch könnten gegebenenfalls Kosten im Gesundheitssystem eingespart werden. Jedoch ist anzumerken, dass das initiierte Modellprojekt einer ambulanten Versorgungseinrichtung einer MHA nicht primär dazu gedacht war, die Dauer eines stationären Krankenhausaufenthaltes zu reduzieren.

Limitationen unserer Studie waren die Erhebung der Daten nur aus einem Hämophilie-Zentrum. Aus diesem Grund war die Anzahl der eingeschlossenen Hämophilen sehr klein, obwohl 68,1 % aller zum Zeitpunkt des Projekts in unserem Zentrum registrierten Patienten teilgenommen hatten. Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Teilnehmern waren Subgruppenanalysen in den Altersgruppen der Kinder und Jugendlichen von vier bis sieben, von acht bis zwölf und von 13 bis 17 Jahren nicht möglich (von Mackensen et al., 2020). Eine weitere Limitation der Studie war die sehr kurze Beobachtungsdauer. Tatsächliche Auswirkungen durch das Konzept der MHA sind wahrscheinlich erst nach einigen Jahren festzustellen, wenn die Leistungen und Angebote von den Patienten routinemäßig in Anspruch genommen worden sind (Eichler et al., 2018).

Zusammenfassend berichteten die Studienteilnehmer in unserem Projekt über eine sehr hohe Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit. Die Adhärenz der Hämophilen wurde insgesamt von den Behandlern als gut bewertet. Bei den Erwachsenen konnte in einigen Dimensionen eine Verbesserung in der Lebensqualität in dem Folgeinterview nachgewiesen werden.

Das Konzept der MHA ist besonders für ältere Hämophile mit eingeschränkter Mobilität und junge Familien sinnvoll. Insbesondere junge Familien können anfangs mit der Behandlung ihres hämophilen Kindes überfordert sein und regelmäßige Besuche im Hämophilie-Zentrum lösen nicht immer alle Probleme. Ältere Hämophile, welche aufgrund körperlicher oder mentaler Einschränkungen nicht sicher sind, die Blutgerinnungskonzentrate selbstständig zu injizieren, können ebenfalls von einer ambulanten Versorgungsmöglichkeit profitieren. Erfahrungsgemäß brechen ältere Hämophile ihre Regelsubstitution im höheren Alter häufig ab. Da sich bedingt durch die häufigen Punktionen im Alter die Venenverhältnisse verschlechtern, wird eine Faktorenapplikation immer schwieriger. Ältere Hämophile führen eine Prophylaxe zu einem geringeren Anteil durch, bei den 50- bis 69-jährigen sind es sogar nur etwa 20 % (Manco-Johnson et al., 2017). Neben den älteren und jüngeren Hämophilen profitieren auch Patienten mit fehlender Transportmöglichkeit in das Hämophilie-Zentrum und schlechter Verkehrsanbindung ihres Wohnortes an das öffentliche Verkehrssystem von dem Projekt. Lange Anfahrtswege mit großem Zeitverlust zu dem Hämophilie-Zentrum stellen eine nicht unerhebliche physische und psychische Belastung für viele Hämophile dar.

Insgesamt wurde das Projekt einer MHA von den meisten Patienten und ihren Familien sehr gut angenommen und zu einem großen Teil auch genutzt. Die Einrichtung konnte somit einen wertvollen Beitrag zu einer noch besseren Versorgung für Hämophile und deren Familien leisten. Die Einrichtung einer MHA war, kann und könnte in Zukunft eine hilfreiche Ergänzung zu den Angeboten eines Hämophilie-Zentrums zur Versorgungsverbesserung für alle Altersgruppen der Hämophilen sein.

## 6. Verzeichnis

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Abarca-Villaseca V, Soto-Arellano V (2021) Breakthrough Bleeding Episodes at Minimum and Improvement in Quality of Life in a child with Severe Hemophilia A with Inhibitors Treated with Emicizumab: A case report from Chile. *Am J Case Rep.* 22:929598
2. Ahlberg A (1965) Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculoskeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl.* 77:3-132
3. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H, The Orthopaedic Outcome Study Group (1994) A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med.* 236:391-9
4. Aledort LM (1996) Hemophilia: yesterday, today, and tomorrow. *Mt Sinai J Med.* 63:225-35
5. Aledort LM (2016) The evolution of comprehensive haemophilia care in the United States: perspectives from the frontline. *Haemophilia* 22:676-83
6. Allain JP, Blombäck M, Brackmann HH, De Vreker RA, Jeanty L, Jones P, Josephson AM, Levine P, Panicucci F, Schmitz TH, Taub R, Verstraete M (1977) 10. Recommendations on home treatment of hemophilias. *Scand J Haematol Suppl.* 31:75-7
7. Arnold E, Heddle N, Lane S, Sek J, Almonte T, Walker I (2005) Handheld computers and paper diaries for documenting the use of factor concentrates used in haemophilia home therapy: a qualitative study. *Haemophilia* 11:216-26
8. Aronson SM (2000) A bloody path from Buckingham Palace to St. Petersburg. *Med Health R I.* 83:235-6
9. Aznar JA, Magallón M, Querol F, Gorina E, Tusell JM (2000) The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 6:170-6
10. Baker RI, Laurenson L, Winter M, Pritchard AM (2004) The impact of information technology on haemophilia care. *Haemophilia* 10:41-6
11. Banchev A, Goldmann G, Marquardt N, Klein C, Horneff S, Langenkamp R, Frankenberger T, Oldenburg J (2019) Impact of Telemedicine Tools on Record Keeping and Compliance in Haemophilia Care. *Hamostaseologie* 39:347-354
12. Bell J (2023) BioMarin finally secures FDA approval of hemophilia gene therapy. *Bio Pharma Dive*
13. Benson G, Auerswald G, Dolan G, Duffy A, Hermans C, Ljung R, Morfini M, Šalek SZ (2018) Diagnosis and care of patients with mild haemophilia: practical recommendations für clinical management. *Blood Transfus.* 16:535-544
14. Besmens I, Brackmann HH, Oldenburg J (2011) Comprehensive Care Center Bonn from 1980 to 2009. Changes in the epidemiology and regional composition of the haemophilia population. *Hamostaseologie* 31:4-10

15. Biggs R, Macfarlane RG (1958) Haemophilia and related conditions: a survey of 187 cases. *Br J Haematol.* 4:1-27
16. Biggs R, Macfarlane RG (1966) *Treatment of Hemophilia and Other Coagulation Disorders.* Oxford, UK: Blackwell Scientific
17. Biggs R (1969) The Treatment of haemophilia. *J R Coll Physicians Lond.* 3:151-160
18. Blair HA (2022) Valoctogene Roxaparvovec: First Approval. *Drugs.* 82:1505-1510
19. Blazquez-Ramos N, Romero-Garrido JA, Gonzalez Del Valle L, Collada-Sanchez VL, Alvarez-Roman MT, Jimenez-Yuste V, Martin-Salces M, De la Corte-Rodriguez H, Herrero-Ambrosio A, Benedi-Gonzalez J, Rodriguez-Merchan EC (2023) Development of a telematic pharmaceutical care app (Haemoassist) for multidisciplinary follow-up of patients with congenital coagulopathies. *Expert Rev Hematol.* 16:213-226
20. Brands MR, Haverman L, Muis JJ, Driessens MHE, van der Meer FJM, Goedhart G, Meijer S, de Jong M, van der Bom JG, Cnossen MH, Fijnvandraat K, Gouw SC (2023) Patients' and health care providers' perspectives on quality of hemophilia care in the Netherlands: a questionnaire and interview study. *Res Pract Thromb Haemost.* 7: 100159
21. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M, Shapiro A, Scheibel E, White G 3rd, Lee M (1994) A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. The Recombinate Study Group. *Blood* 83:2428-2435
22. Britten AF (1970) A little freedom for the hemophiliac. *N Engl J Med.* 283:1051-2
23. Brown LJ, La HA, Li J, Brunner M, Snoke M, Kerr AM (2020) The societal burden of haemophilia A. I - A snapshot of haemophilia A in Australia and beyond. *Haemophilia* 26:3-10
24. Bullinger M, von Mackensen S, Fischer K, Khair K, Petersen C, Ravens-Sieberer U, Rocino A, Sagnier P, Tusell JM, van den Berg M, Vicariot M (2002) Pilot testing of the 'Haemo-QoL' quality of life questionnaire for haemophiliac children in six European countries. *Haemophilia* 8:47-54
25. Bundesministerium für Gesundheit, Bekanntmachung eines Beschlusses des gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach §116b des 5. Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Hämophilie) (18.04.2007) *Bundesanzeiger Nr.73:S.4003*
26. Cafuir LA, Kempton CL (2017) Current and emerging factor VIII replacement products for hemophilia A. *Ther Adv Hematol.* 8:303-313
27. Care4You – Das Unterstützungsprogramm für Menschen mit Hämophilie. Aufrufbar unter: <https://sobi-deutschland.de>
28. Cassis FR, Querol F, Forsyth A, Iorio A; HERO International Advisory Board (2012) Psychosocial aspects of haemophilia: a systematic review of methodologies and findings. *Haemophilia* 18:101-14



29. Choo KH, Gould KG, Rees DJ, Brownlee GG (1982) Molecular cloning of the gene for human anti-haemophilic factor IX. *Nature* 299:178-80
30. Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Verlag Erlbaum
31. Cohn EJ, Strong LE, et al. (1946) Preparation and properties of serum and plasma proteins; a system for the separation into fractions of the protein and lipoprotein components of biological tissues and fluids. *J Am Chem Soc.* 68:459-75
32. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, Thomas A, Ingerslev J; Inter Disciplinary Working Group (2008) European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 14:361-74
33. Cortesi PA, Rocino A, Preti D, Fragomeno A, Cucuzza F, Ceresi N, Santoro C, Ferretti A, Fornari A, Antonazzo IC, Facchetti R, Cozzolino P, Biasoli C, Cassone C, Coppola A, Mantovani LG (2022) Haemophilia management and treatment: An Italian survey on patients', caregivers' and clinicians' point of view. *Haemophilia* 28:254-263
34. Deutsches Hämophileregister (DHR) im Paul-Ehrlich-Institut. Aufrufbar unter: Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts
35. Destaing F (1971) Hemophilia in the Romanov family. *Presse Med* (1893) 79:2135-7
36. De Wolf D, Singh K, Chuah MK, VandenDriessche T (2023) Hemophilia Gene Therapy: The End of the Beginning? *Hum Gene Ther.* 34:782-792
37. Drotar D, Agle DP, Eckl CL, Thompson PA (1997) Correlates of psychological distress among mothers of children and adolescents with hemophilia and HIV infection. *J Pediatr Psychol.* 22: 1-14
38. Duncan N, Kronenberger W, Robertson C, Shapiro A (2010) VERITAS-Pro: a new measure of adherence to prophylactic regimens in haemophilia. *Haemophilia* 16:247-55
39. Egli H, Brackmann HH (1972) Die Heimselbstbehandlung der Hämophilie. Erfahrungen bei 130 Patienten. *Dtsch Ärztebl Int* 69:3143-6
40. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S (2018) Feasibility and Results of a Mobile Haemophilia Outpatient Care Pilot Project. *Hamostaseologie* 38:129-140
41. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jiménez-Yuste V, Hyseni A, Friedrich U, Chowdary P (2018) A randomized trial of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of concizumab in people with hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 16:2184-2195
42. Eichler H, Angchaisuksiri P, Kavakli K, Knoebl P, Windyga J, Jiménez-Yuste V, Harder Delff P, Chowdary P (2019) Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia: Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia* 25:60-66

43. Eichler H, Pedroni MA, Halimeh S, Königs C, Langer F, Miesbach W, Oldenburg J, Scholz U, Streif W, Klamroth R (2019) Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren. *Hamostaseologie* 39:311-321
44. Europäische Arzneimittelagentur (EMA), Roctavian (Valoctocogen Roxaparvovec), EMA/672427/2022, Stand November 2022
45. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®)
46. Farr AD (1981) Treatment of haemophilia by transfusion: the first recorded case. *Journal of the Royal Society of Medicine* 74:301-5
47. Ferreira AA, Leite IC, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CS, da Cruz DT, Rodrigues Dde O, Ferreira MC (2013) Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haem-a-QoL) at a Brazilian blood center. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 35:314-8
48. Franchini M, Frattini F, Crestani S, Sissa C, Bonfanti C (2013) Treatment of hemophilia B: focus on recombinant factor IX. *Biologics.* 7:33-8
49. Franchini M, Mannucci PM (2014) The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 40:571-6
50. Gringeri A, von Mackensen S, Auerswald G, Bullinger M, Perez Garrido R, Kellermann E, Khair K, Lenk H, Vicariot M, Villar A, Wermes C; Haemo-QoL Study (2004) Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries. *Haemophilia* 10:26-33
51. Gringeri A, Mantovani L, Mackensen SV (2006) Quality of life assessment in clinical practice in haemophilia treatment. *Haemophilia* 12:22-9
52. Guodemar-Pérez J, Ruiz-López M, Rodríguez-López E, García-Fernández P, Hervás-Pérez JP (2018) Physiotherapy Treatments in Musculoskeletal Pathologies Associated with Haemophilia. *Hamostaseologie* 38:141-149
53. Hacker MR, Geraghty S, Manco-Johnson M (2001) Barriers to compliance with prophylaxis therapy in haemophilia. *Haemophilia* 7:392-6
54. Haftenberger M, Mensink GB, Herzog B, Kluttig A, Greiser KH, Merz B, Nöthlings U, Schlesinger S, Vogt S, Thorand B, Peters A, Ittermann T, Völzke H, Schipf S, Neamat-Allah J, Kühn T, Kaaks R, Boeing H, Bachlechner U, Scheidt-Nave C, Schienkiewitz A (2016) Changes in body weight and obesity status in German adults: results of seven population-based prospective studies. *Eur J Clin Nutr.* 70:300-5
55. Hartl HK, Reitter S, Eidher U, Ramschak H, Ay C, Pabinger I (2008) The impact of severe haemophilia on the social status and quality of life among Austrian haemophiliacs. *Haemophilia* 14:703-8

56. Hartmann J, Croteau SE (2016) 2017 Clinical trials update: Innovations in hemophilia therapy. *Am J Hematol.* 91:1252-1260
57. Haß L, Tulka S, Tönnies T, Hoyer A, Palm R, Knippschild S, Brinks R (2023) Age-specific incidence of need for long-term care for men and women in Germany 2015: Cross-sectional study comprising 82 million people. *F1000Res.* 12:102
58. Hay CRM, Xiang H, Scott M, Collins PW, Liesner R, Dolan G, Hollingsworth R (2017) The haemtrack home therapy reporting system: Design, implementation, strengths and weaknesses: A report from UK Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Haemophilia* 23:728-735
59. Heo YA (2023) Etranacogene Dezaparvovec: First Approval. *Drugs.* 83:347-352
60. Hemlibra European Medicines Agency (EMA) Marketing Authorisation (2018) <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-class-medicine-prevent-bleeding-haemophilia-patients-inhibitors>
61. Hemlibra Food and Drug Administration (FDA) approval for patients with and without inhibitors (2018) <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-emicizumab-kxwh-hemophilia-or-without-factor-viii-inhibitors>
62. Hemophilia at Home. Patienten-Service-Programm für ein leichteres Leben mit Hämophilie. Informationen unter Homepage der Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.
63. Hoefnagels JW, Schrijvers LH, Leebeek FWG, Eikenboom J, Schols SEM, Smit C, Schutgens REG, Gouw SC, Fischer K; Haemophilia in the Netherlands 6 Steering Group (2021) Adherence to prophylaxis and its association with activation of self-management and treatment satisfaction. *Haemophilia* 27:581-590
64. Holstein K, Eifrig B, Langer F (2014) Relationship between haemophilia and social status. *Thromb Res.* 134:53-6
65. Holstein K, von Mackensen S, Bokemeyer C, Langer F (2016) The impact of social factors on outcomes in patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 22:46-53
66. Hopff F (1828) Ueber die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen. Inaugural-Abhandlung. Würzburg: CW Becker
67. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK (2011) Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev.*:CD003429
68. Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, Germini F; Data and Demographics Committee of the World Federation of Hemophilia. (2019) Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med.* 171:540-546
69. Katzenelson JL (1958) Hemophilia; with special reference to the Talmud. *Harofe Haivri Heb Med J.* 1:165-78
70. Keam SJ (2023) Concizumab: First Approval. *Drugs.* 83:1053-1059

71. Kearney S, Raffini LJ, Pham TP, Lee XY, von Mackensen S, Landorph A, Takedani H, Oldenburg J (2019) Health-related quality-of-life and treatment satisfaction of individuals with hemophilia A treated with turoctocog alfa pegol (N8-GP): a new recombinant extended half-life FVIII. *Patient Prefer Adherence* 13:497-513
72. Kempton C, Trask P, Parnes A, Niggli M, Campinha-Bacote A, Callaghan MU, O'Connell N, Paz-Priel I, Mahlangu JN (2021) Development and testing of the Satisfaction Questionnaire with Intravenous or Subcutaneous Hemophilia Injection and results from the Phase 3 HAVEN 3 study of emicizumab prophylaxis in persons with haemophilia A without FVIII inhibitors. *Haemophilia* 27:221-228
73. Klamroth R (2017) A new era of treatment for patients with hemophilia A? *Hamostaseologie* 37:216-218
74. Knobe K, Berntorp E (2011) Haemophilia and joint disease: pathophysiology, evaluation, and management. *J Comorb.* 1:51-59
75. Krishnan S, Vietri J, Furlan R, Duncan N (2015) Adherence to prophylaxis is associated with better outcomes in moderate and severe haemophilia: results of a patient survey. *Haemophilia* 21:64-70
76. Kurachi K, Davie EW (1982) Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 79:6461-6464
77. Lakich D, Kazazian HH Jr, Antonarakis SE, Gitschier J (1993) Inversions disrupting the factor VIII gene are a common cause of severe haemophilia A. *Nat Genet.* 5:236-241
78. Landau H (2012) Hämophilie und Zahn-, Mund-, Kieferheilkunde (Vortrag auf dem Hämophilie-Symposium 2012). Abrufbar unter der Homepage des Hämophilie-Zentrums Homburg/Saar unter Veranstaltungsarchiv
79. Lannoy N, Hermans C (2010) The 'royal disease' – haemophilia A or B? A haematological mystery is finally solved. *Haemophilia* 16:843-7
80. Lechner H, Schleiermacher A, Berger K, Schopohl D, Schramm W (2017) Wishes and worries of haemophilia patients. *Hamostaseologie* 37:117-126
81. Levine PH, Brackmann HH, Seligsohn U (1984) A proposed system of classification of hemophilia centers for the World Federation of Hemophilia (W.F.H.). *Scand J Haematol Suppl.* 40:459-460
82. Lindvall K, Von Mackensen S, Berntorp E (2012) Quality of life in adult patients with haemophilia--a single centre experience from Sweden. *Haemophilia* 18:527-31
83. Lobet S, Timmer M, Königs C, Stephensen D, McLaughlin P, Duport G, Hermans C, Mancuso ME (2021) The Role of Physiotherapy in the New Treatment Landscape für Haemophilia. *J Clin Med.* 10:2822

84. Lock J, Raat H, Peters M, Scholten M, Beijlevelt M, Oostenbrink R, Leebeek FW, Moll HA, Crossen MH (2016) Optimization of home treatment in haemophilia: effects of transmural support by a haemophilia nurse on adherence and quality of life. *Haemophilia* 22:841-851
85. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, Schwartz RS (1993) Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med.* 328:453-459
86. Maclean AF (1968) Royal malady. *Br Med J.* 2: 244
87. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, Jiang H, Li S, Neelakantan S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Dodd N, Nugent K, Vigliani G, Luk A, Brennan A, Pierce GF; A-Long Investigators (2014) Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 123:317-325
88. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME, Schmitt C, Jiménez-Yuste V, Kempton C, Dhalluin C, Callaghan MU, Bujan W, Shima M, Adamkewicz JI, Asikanius E, Levy GG, Kruse-Jarres R (2018) Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med.* 379:811-822
89. Mahlangu J, Iorio A, Kenet G (2022) Emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia* 28:103-110
90. Mahn R, Schilling K, Klamroth R, Kentouche K, Aumann V, Fischer L, Holzhauer S, Sirb H, Scholz U, Trautmann K, Halm-Heinrich I, Krammer-Steiner B, Koscielny J, Kreibich U, Pietrzak-Büttner A, Tregel M, Knöfler R, Pfrepper C; and the Kompetenznetzwerk Hämorrhagische Diathese Ost (2020) Development of Haemophilia Treatment in the Eastern Part of Germany over the Last Decade in the Kompetenznetz Hämorrhagische Diathese Ost (KHDO). *Hamostaseologie* 40:119-127
91. Makris M, Calizzani G, Fischer K, Gatt A, Gilman E, Hollingsworth R, Lambert T, Lassila R, Mannucci PM, Peyvandi F, Windyga J (2014) The European Haemophilia Network (EUHANET). *Blood Transfus.* 12:515-8
92. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK (2003) Advances in care of children with hemophilia. *Semin Thromb Hemost.* 29:585-94
93. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, Brown D, Leissing C, Bleak S, Cohen A, Mathew P, Matsunaga A, Medeiros D, Nugent D, Thomas GA, Thompson AA, McRedmond K, Soucie JM, Austin H, Evatt BL (2007) Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med.* 357:535-44
94. Manco-Johnson MJ, Soucie JM, Gill JC; Joint Outcomes Committee of the Universal Data Collection, US Hemophilia Treatment Center Network (2017) Prophylaxis usage, bleeding

- rates, and joint outcomes of hemophilia, 1999 to 2010: a surveillance project. *Blood* 129:2368-2374
95. Manno CS, Chew AJ, Hutchison S, Larson PJ, Herzog RW, Arruda VR, Tai SJ, Ragni MV, Thompson A, Ozelo M, Couto LB, Leonard DG, Johnson FA, McClelland A, Scallan C, Skarsgard E, Flake AW, Kay MA, High KA, Glader B (2003) AAV-mediated factor IX gene transfer to skeletal muscle in patients with severe hemophilia B. *Blood* 101:2963-72
  96. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A (1977) 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. *Lancet* 1:869-872
  97. Mannucci PM, Tuddenham EG (2001) The hemophilias-from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 344:1773-9
  98. Mannucci PM (2002) Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*:1-9
  99. Mannucci PM (2015) Half-life extension technologies for haemostatic agents. *Thromb Haemost.* 113:165-76
  100. Mannucci PM, Kessler CM, Germini F, Nissen F, Ofori-Asenso R, Brocchieri C, Bendinelli S, Iorio A (2023) Bleeding events in people with congenital haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving prophylactic factor VIII treatment: A systematic literature review. *Haemophilia* 29:954-962
  101. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, d'Oiron R, Frei-Jones M, Goh AS, Haaning J, Hald Jacobsen S, Mahlangu J, Mathias M, Nogami K, Skovgaard Rasmussen J, Stasyshyn O, Tran H, Vilchevska K, Villarreal Martinez L, Windyga J, You CW, Zozulya N, Zulfikar B, Jiménez-Yuste V; explorer7 Investigators (2023) Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med.* 389:783-794
  102. Megías-Vericat JE, Monte-Boquet E, Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal MJ, Tarazona-Casany MV, Pérez-Huertas P, Bonanad S, Poveda-Andrés JL (2018) Pilot evaluation of home delivery programme in haemophilia. *J Clin Pharm Ther.* 43:822-828
  103. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C (2013) Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1) *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:786-94
  104. Mercan A, Sarper N, Inanir M, Mercan HI, Zengin E, Çaki Kiliç S, Gökalp AS (2010) Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haemo-QoL and Haem-A-QoL questionnaires) of children and adults: result of a single center from Turkey. *Pediatr Hematol Oncol.* 27:449-61
  105. Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E (2009) Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients. *Haemophilia* 15:894-9

106. Miesbach W, Kalnins W (2016) Adherence to prophylactic treatment in patients with haemophilia in Germany. *Haemophilia* 22:367-74
107. Miesbach W, Reitter-Pfoertner SE, Klamroth R, Langer F, Wolf HH, Tiede A, Siegmund B, Scholz U, Müller PR, Eichler H, Pabinger I (2017) Co-morbidities and bleeding in elderly patients with haemophilia - A survey of the German, Austrian and Swiss Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH). *Haemophilia* 23:721-727
108. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Jenkinson C, Kind P, Lee CA (1999) Assessing health-related quality-of-life in individuals with haemophilia. *Haemophilia* 5:378-85
109. Minuk L, Jackson S, Iorio A, Poon MC, Dilworth E, Brose K, Card R, Rizwan I, Chin-Yee B, Louzada M (2015) Cardiovascular disease (CVD) in Canadians with haemophilia: Age-Related CVD in Haemophilia Epidemiological Research (ARCHER study). *Haemophilia* 21:736-741
110. Mondorf W, Siegmund B, Mahnel R, Richter H, Westfeld M, Galler A, Pollmann H (2009) Haemoassist --a hand-held electronic patient diary for haemophilia home care. *Haemophilia* 15:464-72
111. Mondorf W, Eichler H, Fischer R, Holstein K, Klamroth R, Nimtz-Talaska A, Wermes C, Richter H, Severin K (2019) Smart Medication™, an Electronic Diary for Surveillance of Haemophilia Home Care and Optimization of Resource Distribution. *Hamostaseologie* 39:339-346
112. Nathwani AC, Reiss UM, Tuddenham EG, Rosales C, Chowdary P, McIntosh J, Della Peruta M, Lheriteau E, Patel N, Raj D, Riddell A, Pie J, Rangarajan S, Bevan D, Recht M, Shen YM, Halka KG, Basner-Tschakarjan E, Mingozzi F, High KA, Allay J, Kay MA, Ng CY, Zhou J, Cancio M, Morton CL, Gray JT, Srivastava D, Nienhuis AW, Davidoff AM (2014) Long-term safety and efficacy of factor IX gene therapy in hemophilia B. *N Engl J Med.* 371:1994-2004
113. Naylor J, Brinke A, Hassock S, Green PM, Giannelli F (1993) Characteristic mRNA abnormality found in half the patients with severe haemophilia A is due to large DNA inversions. *Hum Mol Genet.* 2:1773-1778
114. Négrier C, Mahlangu J, Lehle M, Chowdary P, Catalani O, Bernardi RJ, Jiménez-Yuste V, Beckermann BM, Schmitt C, Ventriglia G, Windyga J, d'Oiron R, Moorehead P, Koparkar S, Teodoro V, Shapiro AD, Oldenburg J, Hermans C (2023) Emicizumab in people with moderate or mild haemophilia A (Haven 6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 10:168-177
115. Nienhuis AW, Nathwani AC, Davidoff AM (2017) Gene Therapy for Hemophilia. *Molecular Therapy* 25:1163-1167
116. Nilsson IM, Blombäck M, Ramgren O (1962) Haemophilia in Sweden. VI. Treatment of haemophilia A with the human antihemophilic factor preparation (fraction I-0). *Acta Med Scand Suppl.* 379:61-110

117. Nilsson IM, Blombäck M, Ahlberg A (1970) Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Bibl Haematol.* 34:111-124
118. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H (1992) Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe hemophilia A and B. *J Intern Med.* 232:25-32
119. Nilsson IM (1993) Experience with prophylaxis in Sweden. *Semin Hematol.* 30:16-19
120. Nugent D, Kalnins W, Querol F, Gregory M, Pilgaard T, Cooper DL, Iorio A (2015) Haemophilia Experiences, Results and Opportunities (HERO) study: treatment-related characteristics of the population. *Haemophilia* 21:26-38
121. Oldenburg J (2015) Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 125:2038-44
122. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Theodossiades G, Zanon E, Niemann B, Kellermann E, Lundin B; Cross-sectional MRI study investigators (2015) Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia* 21:171-179
123. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M (2017) Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 377:809-818
124. Oldenburg J, Kulkarni R, Srivastava A, Mahlangu JN, Blanchette VS, Tsao E, Winding B, Dumont J, Jain N (2018) Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia* 24:77-84
125. Ozelo MC, Mahlangu J, Pasi KJ, Giermasz A, Leavitt AD, Laffan M, Symington E, Quon DV, Wang JD, Peerlinck K, Pipe SW, Madan B, Key NS, Pierce GF, O'Mahony B, Kaczmarek R, Henshaw J, Lawal A, Jayaram K, Huang M, Yang X, Wong WY, Kim B; GENER8-1 Trial Group (2022) Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 386:1013-1025
126. Park YS, Hwang TJ, Cho GJ, Kim SK, Park SK, Kim JY, Baek HJ, Kim YJ, Lee HJ, Shin JS, Nam CM, Sun J, Yoo KY (2021) Patients' and parents' satisfaction with, and preference for, haemophilia A treatments: a cross-sectional, multicentre, observational study. *Haemophilia* 27:563-573
127. Pasca S (2022) Concizumab as a Subcutaneous Prophylactic Treatment Option for Patients with Hemophilia A or B: A Review of the Evidence and Patient's Perspectives. *J Blood Med.* 13:191-199
128. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, Bevan D, Austin S, Hay CR, Hegemann I, Kazmi R, Chowdary P, Gercheva-Kyuchukova L, Mamonov V, Timofeeva M, Soh CH, Garg P, Vaishnav A, Akinc A, Sørensen B, Ragni MV (2017) Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med.* 377:819-828



129. Pezeshkpoor B, Oldenburg J, Pavlova A (2022) Insights into the Molecular Genetic of Hemophilia A and Hemophilia B: The Relevance of Genetic Testing in Routine Clinical Practice. *Hamostaseologie* 42:390-399
130. Philippidis A (2023) BioMarin's Roctavian Wins FOOD and Drug Administration Approval As First Gene Therapy for Severe Hemophilia A. *Hum Gene Ther.* 34:665-668
131. Pipe SW (2008) Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost.* 99:840-850
132. Pipe SW, Shima M, Lehle M, Shapiro A, Chebon S, Fukutake K, Key NS, Portron A, Schmitt C, Podolak-Dawidziak M, Selak Bienz N, Hermans C, Campinha-Bacote A, Kiialainen A, Peerlinck K, Levy GG, Jiménez-Yuste V (2019) Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol.* 6:295-305
133. PL 9463 (1975): The Public Health Service Act establishing the hemophilia diagnostic and treatment center program. No.1131 of Public Law 9463. Washington, DC: Government Printing Office
134. Plug I, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, de Goede-Bolder A, Heijnen L, Smit C, Willemse J, Rosendaal FR, van der Bom JG (2008) Social participation of patients with hemophilia in the Netherlands. *Blood* 111:1811-5
135. Pool JG, Gershgold EJ, Pappenhagen AR (1964) High-potency antihemophilic factor concentrate prepared from cryoglobulin precipitate. *Nature* 203:312
136. Pool JG, Shannon AE (1965) Production of high-potency concentrates of antihemophilic globulin in a closed-bag system. *N Engl J Med.* 273:1443-1447
137. Pool JG (1970) Cryoprecipitate in the treatment of hemophilia. *Calif Med.* 113:66-67
138. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, Allen G, Jiang H, Innes A, Li S, Cristiano LM, Goyal J, Sommer JM, Dumont JA, Nugent K, Vigliani G, Brennan A, Luk A, Pierce GF; B-LONG Investigators (2013) Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med.* 369:2313-23
139. Qualitätsmanagement-Richtlinie des G-BA. In Kraft getreten am: 21.07.2023. Geändert am: 20.04.2023 BAnz AT 20.07.2023 B1. Fassung vom: 17.12.2015 BAnz AT 15.11.2016 B2.
140. Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – 4. Überarbeitete und aktualisierte Auflage (2014), Deutscher Ärzteverlag:59-60
141. Rabiner SF, Telfer MC (1970) Home transfusion for patients with hemophilia A. *N Engl J Med.* 283:1011-5
142. Rallapalli PM, Kembell-Cook G, Tuddenham EG, Gomez K, Perkins SJ (2013) An interactive mutation database for human coagulation factor IX provides novel insights into the phenotypes and genetics of hemophilia B. *J Thromb Haemost.* 11:1329-1340

143. Rambod M, Sharif F, Molazem Z, Khair K, von Mackensen S (2018) Health-Related Quality of Life and Psychological Aspects of Adults With Hemophilia in Iran. *Clin Appl Thromb Hemost.* 24:1073-1081
144. Rangarajan S, Walsh L, Lester W, Perry D, Madan B, Laffan M, Yu H, Vettermann C, Pierce GF, Wong WY, Pasi KJ (2017) AAV5-Factor VIII Gene Transfer in Severe Hemophilia A. *N Engl J Med.* 377:2519-2530
145. Rentz A, Flood E, Altisent C, Bullinger M, Klamroth R, Garrido RP, Scharrer I, Schramm W, Gorina E; Members of the HAEMO-QoL-A Steering Committee (2008) Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia* 14:1023-34
146. Riske B, Shearer R, Baker JR (2020) Patient satisfaction with US Hemophilia Treatment Center Care, Teams and Services: The First National Survey. *Haemophilia* 26:991-998
147. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler ELW, Moliaka YK (2009) Genotype analysis identifies the cause of the "Royal Disease". *Science* 326: 817
148. Rosner F (1969) Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. *Ann Intern Med.* 70:833-7
149. Rossnagel E, Oliffe JL, Jackson Y, Bartholomew C (2019) Haemophilia home care: A qualitative evaluation study of the Be Involved infusion program. *Haemophilia* 25:807-813
150. Sampei Z, Igawa T, Soeda T, Funaki M, Yoshihashi K, Kitazawa T, Muto A, Kojima T, Nakamura S, Hattori K (2015) Non-Antigen-contacting region of an asymmetric bispecific antibody to factors IXa/X significantly affects factor VIII-mimetic activity. *MAbs.* 7:120-8
151. Schneider MM, Schramm W (2010) A quarter century of psychosocial haemophilia-counseling. *Hamostaseologie* 30:19-22
152. Schramm W, Gringeri A, Ljung R, Berger K, Crispin A, Bullinger M, Giangrande PL, Von Mackensen S, Mantovani LG, Nemes L, Serban M; ESCHQOL Study Group (2012) Haemophilia care in Europe: the ESCHQoL study. *Haemophilia* 18:729-37
153. Schramm W, Rieger A (2013) Morbidity and mortality of haemophilia patients in Germany. Survey results 2011/2012. *Hamostaseologie* 33:5-9
154. Schramm W (2014) The history of haemophilia – a short review. *Thromb Res.* 134:4-9
155. Schrijvers LH, Uitslager N, Schuurmans MJ, Fischer K (2013) Barriers and motivators of adherence to prophylactic treatment in haemophilia: a systematic review. *Haemophilia* 19:355-61
156. Schrijvers LH, Kars MC, Beijleveldt-van der Zande M, Peters M, Schuurmans MJ, Fischer K (2015) Unravelling adherence to prophylaxis in haemophilia: a patients' perspective. *Haemophilia* 21:612-21
157. Schulz M (2009) Von Compliance zu Adhärenz. *Heilberufe* 61:27-28
158. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, Arkin S, Bloom AL, Brackmann HH, Brettler DB, Fukui H, Hilgartner MW, Inwood MJ, et al. (1990) Human recombinant DNA-derived

- antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. Recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med.* 323:1800-1805
159. Schwartz CE, Powell VE, Su J, Zhang J, Eldar-Lissai A (2018) The impact of extended half-life versus conventional factor product on hemophilia caregiver burden. *Qual Life Res.* 27:1335-1345
  160. Sehgal A, Barros S, Ivanciu L, Cooley B, Qin J, Racie T, Hettinger J, Carioto M, Jiang Y, Brodsky J, Prabhala H, Zhang X, Attarwala H, Hutabarat R, Foster D, Milstein S, Charisse K, Kuchimanchi S, Maier MA, Nechev L, Kandasamy P, Kel'in AV, Nair JK, Rajeev KG, Manoharan M, Meyers R, Sorensen B, Simon AR, Dargaud Y, Negrier C, Camire RM, Akinc A (2015) An RNAi therapeutic targeting antithrombin to rebalance the coagulation system and promote hemostasis in hemophilia. *Nat Med.* 21:492-7
  161. Seitz R (2006) The history of hemophilia treatment. *Pharm Unserer Zeit* 35:14-8
  162. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupančić-Šalek S, Oldenburg J, Chowdary P (2022) Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 6:3422-3432
  163. Skinner MW, Négrier C, Paz-Priel I, Chebon S, Jiménez-Yuste V, Callaghan MU, Lehle M, Niggli M, Mahlangu J, Shapiro A, Shima M, Campinha-Bacote A, Levy GG, Oldenburg J, von Mackensen S, Pipe SW (2021) The effect of emicizumab prophylaxis on long-term, self-reported physical health in persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors in the HAVEN 3 and HAVEN 4 studies. *Haemophilia* 27:854-865
  164. Solovieva S (2001) Clinical severity of disease, functional disability and health-related quality of life. Three-year follow-up study of 150 Finnish patients with coagulation disorders. *Haemophilia* 7:53-63
  165. Soucie JM, Nuss R, Evatt B, Abdelhak A, Cowan L, Hill H, Kolakoski M, Wilber N (2000) Mortality among males with hemophilia: relations with source of medical care. The Hemophilia Surveillance System Project Investigators. *Blood* 96:437-442
  166. Soucie JM, Symons J 4th, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J; Hemophilia Surveillance System Project Investigators (2001) Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 7:198-206
  167. Soucie JM, Wang C, Siddiqi A, Kulkarni R, Recht M, Konkle BA; Hemophilia Treatment Center Network (2011) The longitudinal effect of body adiposity on joint mobility in young males with Haemophilia A. *Haemophilia* 17:196-203
  168. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, Carcao M, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldmann BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management

- of Hemophilia panelists and co-authors (2020) WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 26:1-158
169. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, You CW, Xu W, Malan N, Frenzel L, Bagot CN, Stasyshyn O, Chang CY, Poloskey S, Qiu Z, Andersson S, Mei B, Pipe SW (2023) Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 10:322-332
  170. Staples B, Bravender T (2002) Drug compliance in adolescents: assessing and managing modifiable risk factors. *Paediatr Drugs.* 4:503-13
  171. Stephensen D, Tait RC, Brodie N, Collins P, Cheal R, Keeling D, Melton K, Dolan G, Haye H, Hayman E, Winter M (2009) Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 15:1210-14
  172. Sweileh WM, Ihbesheh MS, Jarar IS, Taha AS, Sawalha AF, Zyoud SH, Jamous RM, Morisky DE (2011) Self-reported medication adherence and treatment satisfaction in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 21:301-5
  173. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J (2004) Home management of haemophilia. *Haemophilia* 10:118-133
  174. Toole JJ, Knopf JL, Wozney JM, Sultzman LA, Buecker JL, Pittman DD, Kaufman RJ, Brown E, Shoemaker C, Orr EC, et al. (1984) Molecular cloning of a cDNA encoding human antihaemophilic factor. *Nature* 312:342-7
  175. Trindade GC, Viggiano LGL, Brant ER, Lopes CAO, Faria ML, Ribeiro PHNS, Silva AFDC, Souza DMR, Lopes AF, Soares JMA, Pinheiro MB (2019) Evaluation of quality of life in hemophilia patients using the WHOQOL-bref and Haemo-A-QoL questionnaires. *Hematol Transfus Cell Ther.* 41:335-341
  176. Trippoli S, Vaiani M, Linari S, Longo G, Morfini M, Messori A (2001) Multivariate analysis of factors influencing quality of life and utility in patients with haemophilia. *Haematologica* 86:722-8
  177. Valentino LA (2010) Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemost.* 8:1895-1902
  178. Vallée-Smejda S, Hahn M, Aubin N, Rosmus C (2009) Recording practices and satisfaction of hemophiliac patients using two different data entry systems. *Comput Inform Nurs.* 27:372-8
  179. Varaklioti A, Kontodimopoulos N, Katsarou O, Niakas D (2014) Psychometric properties of the Greek Haem-A-QoL for measuring quality of life in Greek haemophilia patients. *Biomed Res Int.* 2014:968081
  180. von der Lippe C, Frich JC, Harris A, Solbraekke KN (2017) Treatment of hemophilia: A qualitative study of mothers' perspectives. *Pediatr Blood Cancer.* 64:121-127

181. von Mackensen S, Gringeri A, Mantovani L (2004) Development and validation of the first treatment satisfaction scale for adult haemophiliacs (Hemo-Sat<sub>A</sub>) *Haemophilia* 10:126
182. von Mackensen S, Gringeri A, Skovlund S (2005) Assessment of treatment satisfaction in patients with haemophilia – development and validation of the first disease-specific questionnaire (Hemo-Sat<sub>A</sub>) *J Thromb Haemost.* 3:1
183. von Mackensen S, Gringeri A, Scalone L, Mantovani L, the COCHE Study Group (2005) *Haematologica* 90:310
184. von Mackensen S, Gringeri A (2010) *Handbook of Disease Burdens and Quality of Life.* Springer, Heidelberg, New York; Quality of life in Haemophilia: pp 1895-1920
185. von Mackensen S, Eldar-Lissai A, Auguste P, Krishnan S, von Maltzahn R, Yu R, Wyrwich KW (2017) Measurement properties of the Haem-A-QoL in haemophilia clinical trials. *Haemophilia* 23:383-391
186. von Mackensen S, Shah J, Seifert W, Kenet G (2019) Health-related quality of life in paediatric haemophilia B patients treated with rIX-FP. *Haemophilia* 25:45-53
187. von Mackensen S, Schleicher C, Heine S, Graf N, Eichler H (2020) Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction and Adherence Outcomes of Haemophilia Patients Living in a German Rural Region. *Hamostaseologie* 40:631-641
188. Walker I, Sigouin C, Sek J, Almonte T, Carruthers J, Chan A, Pai M, Heddle N (2004) Comparing hand-held computers and paper diaries for haemophilia home therapy: a randomized trial. *Haemophilia* 10:698-704
189. Walsh M, Macgregor D, Stuckless S, Barrett B, Kawaja M, Scully MF (2008) Health-related quality of life in a cohort of adult patients with mild hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 6:755-61
190. Waters EK, Sigh J, Friedrich U, Hilden I, Sørensen BB (2017) Concizumab, an anti-tissue factor pathway inhibitor antibody, induces increased thrombin generation in plasma from haemophilia patients and healthy subjects measured by the thrombin generation assay. *Haemophilia* 23:769-776
191. White GC 2nd, McMillan CW, Kingdon HS, Shoemaker CB (1989) Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med.* 320:166-70
192. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED (1997) A multicenter study of recombinant factor VIII (Recombinate) in previously treated patients with hemophilia A. The Recombinate Previously Treated Patient Study Group. *Thromb Haemost.* 77:660-7
193. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J (2001) Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost.* 85:560

194. Wong TE, Majumdar S, Adams E, Bergman S, Damiano ML, Deutsche J, Recht M; Healthy Weight Working Group (2011) Overweight and obesity in hemophilia: a systematic review of the literature. *Am J Prev Med.* 41:369-75
195. Wood WI, Capon DJ, Simonsen CC, Eaton DL, Gitschier J, Keyt B, Seeburg PH, Smith DH, Hollingshead P, Wion KL, Delwart E, Tuddenham EG, Vehar GA, Lawn RM (1984) Expression of active human factor VIII from recombinant DNA clones. *Nature* 312:330-7
196. Young G, Liesner R, Chang T, Sidonio R, Oldenburg J, Jiménez-Yuste V, Mahlangu J, Kruse-Jarres R, Wang M, Uguen M, Doral MY, Wright LY, Schmitt C, Levy GG, Shima M, Mancuso ME (2019) A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 134:2127-2138
197. Young G, Srivastava A, Kavakli K, Ross C, Sathar J, You CW, Tran H, Sun J, Wu R, Poloskey S, Qiu Z, Kichou S, Andersson S, Mei B, Rangarajan S (2023) Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 401:1427-1437
198. Zappa S, McDaniel M, Marandola J, Allen G (2012) Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: results from the 2010 practice patterns survey. *Haemophilia* 18:140-53
199. Zimmermann R, Eifrig B, Lenk H, Pollmann H, Scharrer I, Huth-Kühne A (2012) Haemophilia treatment centres in Germany. *Hamostaseologie* 32:12-9

## 6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schweregrade der Hämophilien A und B (nach dem Faktor VIII und Faktor IX Subcommittee der Internationalen Gesellschaft für Thrombose und Hämostase, siehe White et al., 2001).....	5
Tabelle 2: Grundstrukturen für ein HCCC/HTC (nach Leitlinie der GTH zur Struktur- und Prozessqualität von Hämophilie-Zentren, Eichler et al., 2019).....	16
Tabelle 3: Kriterien für die Einteilung eines Hämophilie-Zentrums in ein EHTC oder ein EHCCC (entnommen den Europäischen Leitlinien für die Zertifizierung eines Hämophilie-Zentrums).....	17
Tabelle 4: Beurteilung Adhärenz.....	27
Tabelle 5: Klinische Daten unterteilt in die Gruppen Erwachsene und Kinder.....	33
Tabelle 6: Klinische Daten Erwachsene und Kinder 2 (Baseline und Follow-up).....	38
Tabelle 7: Soziodemographische Daten in Erwachsene und Eltern unterteilt.....	40
Tabelle 8: Skalierte Ergebnisse des Haem-A-QoL von den Erwachsenen (n=56).....	45
Tabelle 9: Vergleich Substitutionsschemata bei den erwachsenen Hämophilen(Erstinterview, n=56).....	46
Tabelle 10: Vergleich der Schweregrade bei den erwachsenen Hämophilen (Erstinterview, n=56).....	48
Tabelle 11: Vergleich Alter der hämophilen Erwachsenen (Erstinterview, n=56).....	49
Tabelle 12: Vergleich Infektionsstatus Hepatitis B (Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität).....	50
Tabelle 13: Vergleich Infektionsstatus Hepatitis C (Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität).....	51
Tabelle 14: Vergleich Infektionsstatus HIV (Behandlungszufriedenheit und Lebensqualität).....	52
Tabelle 15: Skalierte Ergebnisse des Haemo-QoL von den Kindern und Jugendlichen (n=23).....	53
Tabelle 16: Vergleich der Selbst- und Fremdbeurteilung (Kinder/Jugendliche und ihrer Eltern).....	55
Tabelle 17: Vergleich Lebensqualität der erwachsenen Hämophilen zwischen erster und zweiter Befragung.....	57
Tabelle 18: Vergleich der Fremdbeurteilung bezüglich Lebensqualität durch die Eltern (Baseline versus Follow-up).....	59
Tabelle 19: Vergleich der Selbstbeurteilung bezüglich Lebensqualität durch die Kinder/Jugendlichen (Baseline versus Follow-up).....	60
Tabelle 20: Skalierte Ergebnisse des Hemo-Sat <sub>A</sub> der Erwachsenen und des Hemo-Sat <sub>P</sub> der Eltern.....	62
Tabelle 21: Verteilung der Antworten zu Fragen der MHA unterteilt in Erwachsene, Eltern und Gesamt (Erste Befragung).....	69
Tabelle 22: Ergebnisse der Umfrage über Bedürfnisse und Erwartungen an MHA.....	70
Tabelle 23: Benutzte, erwünschte und nicht erwünschte Angebote der MHA während der Zeitdauer der Pilotphase (Erwachsene n=56; Eltern n=23; Gesamt n=79).....	72
Tabelle 24: Verteilung der Antworten zu Fragen der MHA unterteilt in Erwachsene, Eltern und Gesamt (Zweite Befragung).....	75
Tabelle 25: Benutzte, erwünschte und nicht erwünschte Angebote der MHA zum Zeitpunkt der zweiten Befragung (Erwachsene n=54; Eltern n=16; Gesamt n=70).....	76

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Anzahl der Blutungsereignisse in den letzten 12 Monaten bei den erwachsenen Hämophilen in erster und zweiter Befragung (Baseline und Follow-up).....	35
Abbildung 2: Verteilung der Anzahl der Gelenkeinblutungen in den letzten 12 Monaten bei den erwachsenen Hämophilen in erster und zweiter Befragung (Baseline und Follow-up).....	36
Abbildung 3: Vergleich Lebensqualität der Erwachsenen zwischen erster und zweiter Befragung...	58
Abbildung 4: Behandlungszufriedenheit der erwachsenen Hämophilen.....	63
Abbildung 5: Behandlungszufriedenheit der Eltern.....	64
Abbildung 6: Unterschiede Behandlungszufriedenheit bezüglich des Alters.....	65
Abbildung 7: Unterschiede Behandlungszufriedenheit zwischen Hepatitis C negativ und positiv....	66
Abbildung 8: Unterschiede Behandlungszufriedenheit zwischen HIV negativ und positiv.....	66
Abbildung 9: Darstellung der erwünschten Leistungen einer MHA zwischen erster und zweiter Befragung bezogen auf die Gesamtheit aller Studienteilnehmer.....	78

### 6.4 Abkürzungsverzeichnis

BMI	Body Mass Index
CCC	Comprehensive Care Centre
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
DHR	Deutsches Hämophilie-Register
EHCCC	European Haemophilia Comprehensive Care Centre
EHTC	European Haemophilia Treatment Centre
Eks	Erythrozytenkonzentrate
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EUHANET	European Haemophilia Network
EUHASS	European Haemophilia Safety Surveillance system
FDA	Food and Drug Administration (USA)
FFPs	Fresh Frozen Plasmen
GMP	Good Manufacturing Practice
GTH	Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCCC	Haemophilia Comprehensive Care Centre
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HTC	Hämophilie-Behandlungszentrum (Haemophilia Treatment Centre)
ITI	Immuntoleranz-Induktion
M	mean value
MW	Mittelwert
Max	Maximum
MHA	Mobile Hämophilie-Ambulanz
MHOC	mobile haemophilia outpatient care
Min	Minimum
MKG	Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie
mRNA	messenger ribonucleic acid (Boten-Ribonukleinsäure)



n.m.	nicht möglich
n.s.	nicht signifikant
PPSB	Prothrombinkonzentrat (Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
sog.	sogenannte
Tks	Thrombozytenkonzentrate
UKS	Universitätsklinikum des Saarlandes
vs.	versus
WHF	World Federation of Hemophilia
z.B.	zum Beispiel

## **7. Publikationen mit direktem Bezug zum Promotionsprojekt**

1. Eichler H, Schleicher C, Heine S, Graf N, von Mackensen S (2018) Feasibility and results of a Mobile Haemophilia Outpatient Care Pilot Project. *Hämostaseologie* 38:129-140
2. von Mackensen S, Schleicher C, Heine S, Graf N, Eichler H (2020) Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction and Adherence Outcomes of Haemophilia Patients Living in a German Rural Region. *Hämostaseologie* 40:631-641

### **7.1 Danksagung**

Die vorliegende Dissertation entstand am Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin.

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Beteiligten bedanken, die mich bei der Entstehung und Verwirklichung dieser Arbeit unterstützt haben.

Zuallererst möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler für die Bereitstellung des Themas der Dissertation sowie für die gute Betreuung und Unterstützung während der Arbeit bedanken.

Ein besonderer Dank geht auch an Frau Diplom-Psychologin PD Dr. rer. biol. hum. von Mackensen vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf. Sie stand uns mit Rat und Tat und mit hohem Engagement bei der Umsetzung des Projekts zur Verfügung. Fragen meinerseits wurden von ihr immer mit großer Geduld beantwortet.

Frau Karin Freidinger danke ich für die sehr engagierte Arbeit und Betreuung der Hämophilen und ihrer Familien während des Projekts der Mobilen Hämophilie-Ambulanz. Insbesondere profitierten viele Patienten von ihrer Hilfestellung bei sozialrechtlichen Fragen oder bei Behördenangelegenheiten.

Außerdem bedanke ich mich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Hämophilie-Zentrums des UKS. Insbesondere Frau Christine Caster und Frau Annette Kütting als Hämophilie-Assistentinnen und Frau Dr. Sabine Heine als Fachärztin des Bereichs pädiatrische Hämostaseologie der Kinderklinik trugen mit ihrem Einsatz zum Erfolg des Projekts bei.

Schließlich bedanke ich mich bei meiner Familie, die mich immer in allen Lebenslagen unterstützt hat.

## **8. Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.