

## Die „Krankheit der Könige“

data, citation and similar papers at [core.ac.uk](http://core.ac.uk)

brought to you

provided by Hochschulschriftenserver - Universität F

## verstehen und behandeln

Am Frankfurter Hämophilie-Zentrum sind Forschung und Therapie eng verzahnt

von **Wolfgang Miesbach, Markus M. Müller, Christof Geisen und Erhard Seifried**

Noch vor 50 Jahren hatten Jungen, bei denen die Bluterkrankheit festgestellt wurde, eine Lebenserwartung von durchschnittlich zwölf Jahren. Seit den Anfängen der Hämophilie-Therapie im Jahr 1935, als die fehlenden Gerinnungsfaktoren erstmals durch die Gabe von Blutplasma übertragen wurden, hat es große Fortschritte in der Therapie und Diagnostik gegeben. Hämophiliepatienten können heute – mit geringen Einschränkungen – ein relativ normales und beschwerdefreies Leben führen. Auch ihre Lebenserwartung hat sich inzwischen fast an den Durchschnitt der Bevöl-

kerung angeglichen. Mit zunehmendem Alter häufen sich lediglich die Komplikationen, die durch Begleiterkrankungen bedingt sind.<sup>1/7</sup>

Die im Volksmund als Bluterkrankheit bezeichnete Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die überwiegend bei Männern auftritt. Ursache ist ein Gendefekt auf dem X-Chromosom, der bei Frauen durch das zweite, gesunde X-Chromosom kompensiert wird (X-chromosomal rezessiver Gendefekt). Bei den Betroffenen gerinnt das Blut aus Wunden nicht oder nur sehr langsam. Auch spontan und ohne Verletzung können unstillbare Blutungen, häufig in die großen Gelenke, auftreten.

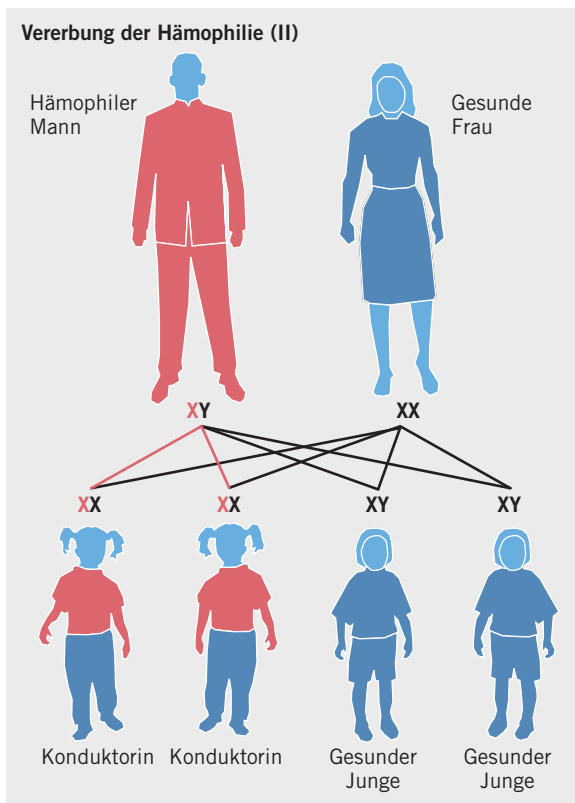
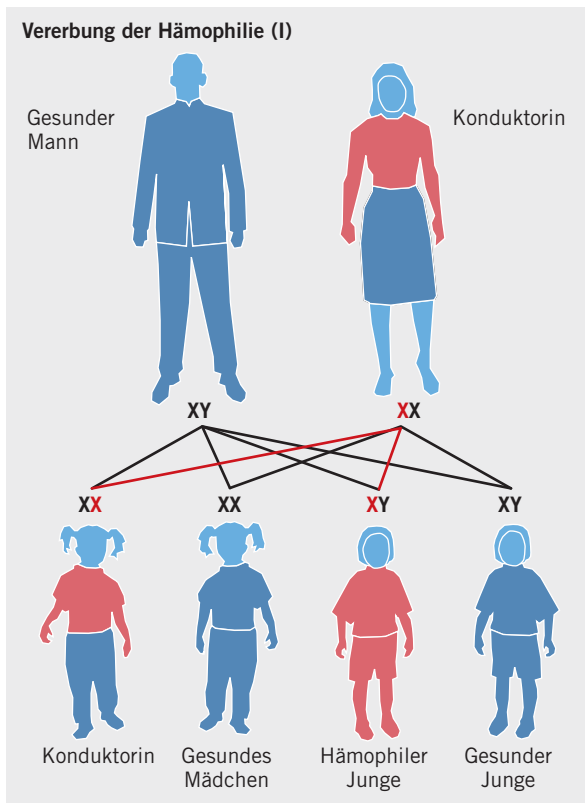
#### Vom englischen Königshaus zur Zarenfamilie

Die erste dokumentierte Erwähnung der Hämophilie reicht bis weit in die Geschichte der Menschheit zurück. Im jüdischen Talmud findet sich der Hinweis, dass solche Jungen vom üblichen Beschneidungsritual zu befreien seien, deren Brüder bei vorausgegangenen Zeremonien bereits verstorben waren. Im 19. Jahrhundert waren, durch häufige Heirat unter Verwandten, überdurchschnittlich viele Mitglieder des europäischen Hochadels von der Blutgerinnungsstörung betroffen. Deshalb bezeichnete man die Hämophilie auch als »Krankheit der Könige«. Offenbar ging die Krankheit auf die englische Königin Victoria (1819–1901) zurück. Ihr Sohn Leopold hatte Hämophilie und über ihre beiden Töchter gelangte das Gen in russische und spanische Adelshäuser. Alix von Hessen-Darmstadt (1872–1918), eine Enkelin der englischen Königin und Tochter des hessischen Großherzogs Ludwig IV, heiratete den russischen Zaren Nicholas Romanow. Als nach der Geburt von vier Töchtern der lang erwartete Thronfolger, Kronprinz Alexej, geboren wurde, bescherte dessen Bluterkrankheit den Eltern großes Leid. Großfürst Alexander Michailowitsch schreibt in seinen Erinnerungen: »Das Leben verlor für seine königlichen Eltern jeglichen Sinn. Wir hatten Angst, in ihrer Anwesenheit zu lächeln [...] Der Kaiser versuchte, in der unermüdlichen Arbeit Vergessenheit zu finden, die Kaiserin wollte aber nicht aufgeben. Sie sprach ununterbrochen über die Ignoranz der Ärzte und bevorzugte dabei offensichtlich Scharlatane.«

Die Krankheit des Thronfolgers und die Weigerung seiner Eltern, sich damit abzufinden, wird von Historikern als einer der Gründe für den Zusammenbruch des Russischen Reichs angesehen. Unter den Kurpfuschern und Heilern, die am Zarenhof verkehrten, ging Grigori Rasputin wegen seines angeblichen Verhältnisses mit der Zarin in die Geschichte ein. Das Ansehen der



Die Bluterkrankheit verbreitete sich durch die Heiratspolitik der europäischen Adels Häuser von England über das Herzogtum Hessen-Darmstadt bis ins Zarenreich. Alix von Hessen-Darmstadt war erblich durch ihre Großmutter, die englische Königin Victoria, belastet. Sie gab den Gendefekt nach ihrer Heirat mit dem russischen Zaren Nicholas Romanow an den lang ersehnten Thronfolger, Prinz Alexej, weiter. Trotz großer Vorsicht – ein Dreirad war sicherer als ein Fahrrad – erlitt der Prinz immer wieder lebensbedrohliche Blutungen.



Für den Erbgang der Hämophilie ist entscheidend, ob der Vater oder die Mutter das defekte Gen auf dem X-Chromosom trägt. Ist die Mutter die Trägerin, so bildet sich die Krankheit nur bei Söhnen aus, und auch nur dann, wenn diese das defekte X-Chromosom der Mutter erben. Wird die Krankheit dagegen vom Vater vererbt, sind die Söhne gesund, weil sie in jedem Fall das X-Chromosom der Mutter erhalten. Dagegen erben die Töchter das Hämophilie-Gen des Vaters, erkranken aber nicht, weil sie den Defekt durch das gesunde X-Chromosom der Mutter kompensieren können. Sie können aber als Konduktorinnen das defekte Gen an ihre Kinder weitergeben.

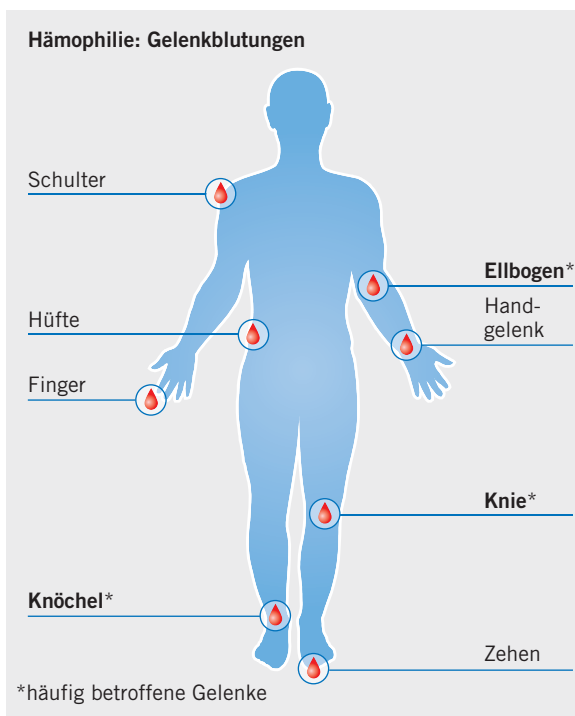
Kaisermacht geriet immer mehr ins Wanken. Im März 1917 dankte Nicholas schließlich in seinem und dem Namen seines Sohnes ab. 1918 wurde die Zarenfamilie, Nicholas II, seine Frau und die fünf Kinder, im Verlauf des russischen Bürgerkriegs ermordet.<sup>12/</sup> Genanalysen an den sterblichen Überresten haben unlängst gezeigt, dass nicht nur Kronprinz Alexej den Gendefekt für schwere Hämophilie B aufwies, sondern auch seine vier Schwestern.<sup>13/</sup>

Meistens fällt die Hämophilie zum ersten Mal auf, wenn die betroffenen Kinder zu krabbeln oder zu laufen beginnen. Denn sie neigen nicht nur zu verstärkten Blutungen nach kleineren Verletzungen, sondern haben auch häufiger Blutergüsse (Hämatome). Auch in den Gelenken kann es über das gesamte Lebensalter zu spontanen Blutungen kommen. Sie treten ohne sichtbare Wunden auf und können auch lebensbedrohlich enden. Unbehandelt führt der typische Verlauf der Hämophilie zu massiven Beeinträchtigungen der Lebensqualität: starken Schmerzen, chronischen Gelenkerkrankungen (Arthropathien) und sogar Invalidität. Heutzutage lassen sich diese Komplikationen durch die regelmäßige Gabe von Gerinnungsmedikamenten (sogenannten Faktor-Präparaten) vermeiden. Auch starke Blutungen, beispielsweise nach Unfällen, halten sich bei regelmäßiger Gabe dieser Medikamente in Grenzen.

Für Bluter sind nicht nur offene Wunden gefährlich, sondern auch Blutergüsse und Blutungen in die Gelenke. Diese sind nicht nur äußerst schmerzhaft, sondern führen unbehandelt auch zu chronischen Gelenkerkrankungen (Arthropathien), die bis zu Invalidität gehen können. Auf dem Bild sind die Gelenke zu sehen, die am häufigsten von Arthropathien betroffen sind.

**Gerinnungsfaktoren aus Plasmaspenden**

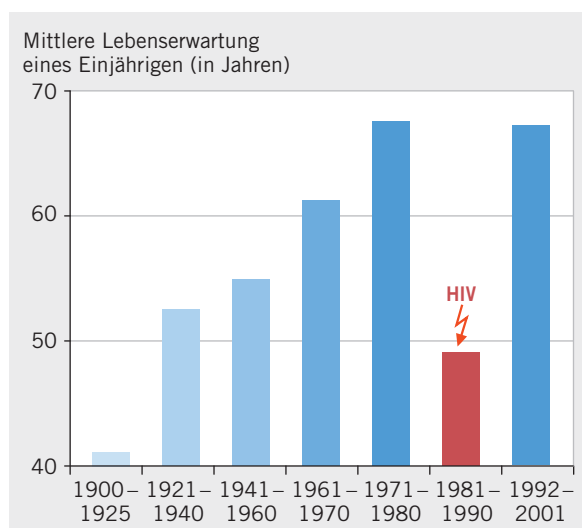
In den 1930er Jahren entdeckten Wissenschaftler, dass Blutern ein Stoff fehlt, der sich im Plasma, dem flüssigen Anteil des Blutes, befindet. Diese später als Gerinnungsfaktoren bezeichneten Stoffe tragen dazu bei, dass Blutplättchen (Thrombozyten) sich zu einem stabilen Netzwerk verbinden, welches die Blutung



stillt und die Wunde verschließt [siehe dazu Johannes Eble, »Schlangengift verhindert Blutgerinnsel«, Seite 30]. Der Einsatz von Plasma statt Vollblut war der erste Schritt zu einer Hämophiliebehandlung, denn die fehlenden Gerinnungsfaktoren konnten dem Patienten durch das Plasma eines Spenders erstmals in einer wirksamen Konzentration verabreicht werden. 1955 gelang es dann, den bei Hämophilie A fehlenden Gerinnungsfaktor VIII aus Plasmaspenden zu isolieren und daraus Präparate herzustellen. Ein wichtiger Schritt zu deren breiter Anwendung war die Einführung der Heimselbstbehandlung mit diesen Präparaten durch Marie Nilsson im Jahr 1958. Doch auch Mitte der 1960er Jahre war die Lebenserwartung der Hämophiliepatienten noch deutlich geringer als die der Durchschnittsbevölkerung.

Um Faktorpräparate für die akute Behandlung von spontanen Blutungen oder bei Notfalleingriffen einsetzen zu können, war ein verbessertes Herstellungsverfahren vonnöten: die 1964 von Judith Pool entwickelte Kältefällung zur Gewinnung von Faktor VIII aus menschlichem Blutplasma. Der so gewonnene Gerinnungsfaktor wurde in einem geringen Maß auch zur klinischen Prophylaxe eingesetzt. Die eigentliche Phase der Hämophilieprophylaxe begann allerdings erst mit der Entwicklung gefriergetrockneter Faktorpräparate im Jahr 1970. Diese Präparate sind leicht zu handhaben und lange haltbar, so dass Patienten sie in ärztlich kontrollierter Heimselbstbehandlung selbst intravenös spritzen können: Vorbeugend wird dem Blut der Gerinnungsfaktor regelmäßig zugeführt, damit Blutungen weitestgehend vermieden werden können. Die in den 1970er Jahren beginnende flächendeckende Abdeckung durch multidisziplinäre, hoch spezialisierte Hämophiliezentren (später: »comprehensive care centers«; CCC), die die Patienten in allen Belangen der Vorbeugung unterstützen und umfassend betreuen, wäre ohne diese Entwicklung nicht möglich gewesen.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass die prophylaktische Gabe von Faktor VIII oder Faktor IX hoch effektiv ist, um Gelenkschäden zu verhindern



Durch HIV-Übertragungen sank die Lebenserwartung der Blutkranken in den 1980er Jahren dramatisch. Durch Spenderauswahl und -Testung sowie durch Virusinaktivierung sind die aus Blut gewonnenen Gerinnungsfaktoren-Konzentrate heute praktisch sicher. Alternativ können heute auch gentechnisch hergestellte Präparate eingesetzt werden.

## Verbreitung der Hämophilie

Man unterscheidet zwei Typen der Hämophilie: Bei Hämophilie A fehlt der Gerinnungsfaktor VIII, bei Hämophilie B der Gerinnungsfaktor IX. Von Hämophilie A ist einer aus 10 000 Menschen betroffen. Hämophilie B tritt seltener auf: Nur einer aus 30 000 Menschen leidet daran. Frauen können zwar auch erkranken, sind aber meistens nur Überträgerinnen der Hämophilie. Sie können den durch ein krankes X-Chromosom verursachten Mangel an Gerinnungsfaktoren für gewöhnlich durch das zweite gesunde X-Chromosom ausgleichen. Bei etwa einem Drittel der Patienten tritt die Hämophilie aufgrund einer Neumutation des Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Gens auf.

Die Schwere der Hämophilie wird durch die Restaktivität der Gerinnungsfaktoren VIII (FVIII) und IX (FIX) im Blut bestimmt. Bei schwerer Hämophilie sind weniger als ein Prozent der Gerinnungsfaktoren aktiv, bei leichter Hämophilie sind es dagegen mehr als fünf Prozent.

und Folgeschäden wie Invalidität vorzubeugen.<sup>14/</sup> Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Kosten für die Prophylaxe geringer ausfallen als die Behandlungskosten der langfristigen Folgeerkrankungen. Seit Anfang der 1970er Jahre gibt es langjährige Erfahrungen mit der Substitutionstherapie, also dem Ersatz der fehlenden Gerinnungsfaktoren durch entsprechende Präparate. Nach wie vor bestehen national und international große Unterschiede in der Therapiestrategie, sowohl was die jeweilige Dosis als auch was die Häufigkeit der Substitution betrifft. Die Arbeitsgruppe »Hämophiliebehandlung« der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) stellte Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland zusammen.

### Gerinnungsfaktoren gentechnisch herstellen

Da es durch Blut- oder Plasmaverunreinigungen in der Vergangenheit bei einem Teil der Hämophiliepatienten zur Infektion durch HIV oder Hepatitis C kam, spielt die Reduzierung von Infektionsrisiken eine herausragende Rolle für die Forschung. Inzwischen gibt es Methoden der Testung und Virusinaktivierung von Blutplasma wie Pasteurisierung, Trockenhitze oder Solvent-Detergent-Verfahren. Dadurch ist praktisch für alle in Deutschland zugelassenen Präparate Virussicherheit gegeben. Die Qualität der plasmatischen Faktorenkonzentrate wird durch die Kontrolle und Zulassung der Präparate durch das Paul Ehrlich-Institut gewährleistet. Ab dem Jahr 1977 war es auch möglich, die Blutungsneigung bei Patienten mit milder Hämophilie A durch den Einsatz des synthetisch hergestellten Produktes Desmopressin zu behandeln.

Eine andere Möglichkeit, die Risiken durch infiziertes Spenderblut auszuschließen und große Mengen an Gerinnungsfaktoren herzustellen, bietet die Gentechnik. 1984 wurde das Gen, das den menschlichen Faktor VIII kodiert, entdeckt und isoliert. Dies war die Grund-

lage für eine neue Präparateklasse – sogenannte rekombinante Präparate. Dazu pflanzt man das Gen für den menschlichen Gerinnungsfaktor in die DNA eines Bakteriums ein, so dass es diesen produziert. Die ersten rekombinante Präparate für den Faktor VIII wurden 1988 entwickelt, für den Faktor IX erst 1997.

Durch Modifikationen der rekombinanten Präparate erhofft man sich weitere Fortschritte, insbesondere bei einer Verlängerung der Wirkung (die Gerinnungsfaktoren würden dann langsamer im Blut abgebaut) und bei der Vermeidung von Immunreaktionen. Mittelfristig könnte dieses Konzept zu einer länger wirksamen Therapie bei weniger Infusionen und weniger Nebenwirkungen führen, so dass die Patienten ihre Therapie besser annehmen können.

Die Hämophilie bietet sich auch als Modell für die Entwicklung einer Gentherapie an, da nur ein einzelnes, gut charakterisiertes und vollständig entschlüsseltes Gen betroffen ist und ein bereits geringer Anstieg des Gerinnungsfaktors zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptomatik führen kann. Bisherige Forschungsergebnisse legen den Schluss nahe, dass in Zukunft die Hämophilie durch die Gentherapie geheilt werden könnte.

## Das Frankfurter Hämophiliezentrum

Das Hämophiliezentrum Frankfurt ist eine gemeinsame Einrichtung des Zentrums der Inneren Medizin III (Prof. Andreas Zeiher) und des Instituts für Transfusionsmedizin (Prof. Erhard Seifried). Bereits in den 1950er Jahren wurden im Frankfurter Uniklinikum Patienten mit Hämophilie behandelt, und es wurde umfangreich über die Hämophilie geforscht. In der in den 1970er Jahren gegründeten Hämophilie-Ambulanz werden heute unter kommissarischer Leitung von Dr. Wolfgang Miesbach mehr als 1000 Patienten mit Hämophilie A und B, Von-Willebrand-Jürgens-Syndrom und verschiedenen anderen Blutungs- und Gerinnungsstörungen – unter anderem auch sehr seltenen Störungen wie TTP (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura), erworbenen Gerinnungsfaktor-Mängeln oder Thrombozytenfunktionsstörungen behandelt. Der besondere Schwerpunkt des Frankfurter »comprehensive care centers« liegt in der multidisziplinären Betreuung der Patienten mit 24-Stunden-Bereitschaft und engen Kooperationen zu den Abteilungen für Orthopädie, Kardiologie, Angiologie und der Kinderklinik. Durch die bis heute weiter ausgebauten enge Zusammenarbeit mit der Orthopädie konnte am 30. Juli 1972 europaweit zum ersten Mal bei einem hämophilen Patienten eine fortgeschrittene hämophile Arthropathie des Hüftgelenks erfolgreich mit einer Totalendoprothese versorgt werden. Dies stellte einen echten Durchbruch in der Behandlung dieser sekundären Veränderung von Gelenken bei Blutern dar.

[www.bluspende.de/patienten/haemophiliezentrum\\_frankfurt.php](http://www.bluspende.de/patienten/haemophiliezentrum_frankfurt.php)

## Komplikation Hemmkörper

Eine der heutzutage schwerwiegendsten Komplikationen bei der Behandlung der schweren Hämophilie besteht darin, dass einzelne Patienten Abwehrstoffe, sogenannte Hemmkörper, gegen die verabreichten Faktor-Präparate bilden. Bei bis zu 30 Prozent der Patienten mit schwerer Hämophilie A wird die Substitutionstherapie deshalb unwirksam, so dass die Betroffenen dauerhaft blutungsgefährdet sind. Dabei neigen zuvor unbehandelte Patienten mit »großen« Faktor-VIII-Genmutationen, wie unten beschrieben, eher zur Hemmkörperbildung, als solche mit lediglich geringen Gendefekten. Wie man inzwischen weiß, ist die Hemmkörperbildung eine komplexe multifaktorielle Immunreaktion, bei der sowohl patientenspezifische als auch behandlungsabhängige Faktoren eine Rolle spielen.

1994 initiierte Dr. Hans-Hermann Brackmann die ersten Programme zur Hochdosis-Immuntoleranztherapie. Sie stellen eine wirksame Methode zur Beseitigung von Hemmkörpern dar und gewöhnen das Abwehrsystem in über 90 Prozent der Fälle wieder an die verabreichten Faktoren VIII und IX.<sup>151</sup>

Auch dem im Jahr 1996 gentechnisch hergestellten Faktor VIIa fällt bei der Behandlung von Blutungskomplikationen bei Patienten mit Hemmkörper-Hämophilie unter Umgehung der Gerinnungskaskade als sogenanntes »Bypass«-Medikament eine wichtige Rolle zu.

## Die Autoren

**Dr. Wolfgang Miesbach**, 45, ist Facharzt für Innere Medizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 2001 arbeitet er als Facharzt im Hämophiliezentrum der Goethe-Universität, seit 2007 ist er kommissarischer Leiter des Hämophiliezentrums. Er leitet verschiedene Studien über die Pharmakokinetik, Effektivität und Sicherheit in der Behandlung von Patienten mit Hämophilie und Von-Willebrand-Syndrom.

**Dr. Markus M. Müller**, 44, ist Facharzt für Transfusionsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 2001 ist er am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie in Frankfurt. Dort baute er das Fortbildungs- und Schulungsangebot »Transfusionsmedizin« für externe Kliniken auf. Er ist darüber hinaus Studienleiter einer Langzeitstudie zur Sicherheit freiwilliger gesunder Stammzellspender und beschäftigt sich wissenschaftlich mit Methoden zur Pathogeninaktivierung von Blutpräparaten.

**Dr. Christof Geisen**, 44, ist Facharzt für Transfusionsmedizin und Laboratoriumsmedizin mit der Zusatzbezeichnung Hämostaseologie. Seit 2002 ist er Mitarbeiter am Institut für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie an der Goethe-Universität. Seit 2005 leitet er die Abteilungen Immunhämatologie und Molekulare Hämostaseologie. Er untersucht die genetischen Defekte, die bei der Hämophilie auftreten.

**Prof. Dr. Erhard Seifried**, 56, ist Professor für Transfusionsmedizin am Klinikum der Goethe-Universität und Ärztlicher Direktor des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen. Professor Seifried ist Mitglied im Arbeitskreis Blut am Robert-Koch-Institut (RKI) Berlin, Altpräsident der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie (DGTI) und amtierender Präsident der Internationalen Fachgesellschaft ISBT (International Society of Blood Transfusion).

wolfgang.miesbach@kgu.de  
m.mueller@bluspende.de  
c.geisen@bluspende.de  
e.seifried@bluspende.de

## Typen von Genmutationen bei Hämophilie A und B

Unsere Erbsubstanz DNA (Desoxyribo-Nukleinsäure) ist ein stabiles, fadenförmiges Molekül, das mit einem komplementären »Negativstrang« eine sogenannte Doppel-Helix bildet. Diese beiden wendelförmig umeinander verdrehten Stränge bestehen aus einer Abfolge von Zucker- und Phosphat-Molekülen. Beide Stränge werden leiterförmig durch Purin- und Pyrimidin-Basen verbunden. Je zwei verschiedene Purin- und zwei unterschiedliche Pyrimidin-Basen kommen in der DNA vor. Die Abfolge der einzelnen Basen, die »Buchstabenfolge«, verschlüsselt letztlich die genetische Information allen Lebens.

Radioaktive oder UV-Strahlung, bestimmte Chemikalien oder auch Ablesefehler bei der Verdopplung der Stränge im Rahmen der Zellteilung können zu einem »Informationsverlust« führen, weil »Buchstaben« oder ganze »Worte« verloren gehen oder verfälscht werden. Es können aber auch »falsche« oder zusätzliche »Buchstaben« eingefügt oder ganze Abschnitte an falschen Stellen in dieses »Buch des Lebens« eingefügt werden und damit die Information verändern. Dies kann auch durch bestimmte Virusinfektionen verursacht werden. All

diese »Fehler« werden als Mutationen bezeichnet. Mutationen sind letztendlich der Grund für die genetische Vielfalt, aus welcher durch Selektion geeignete Varianten ausgewählt werden.

Als häufigste Mutation bei der Hämophilie A mit einem Anteil von fast 50 Prozent hat sich die Intron-22-Inversion herausgestellt. Introns sind Genabschnitte, die beim Spleißen der DNA herausgeschnitten und abgebaut werden. Sie können bei Ablesen der DNA aber dennoch zu Fehlern führen, wenn sie an der falschen Stelle sitzen. Weitere wichtige Mutationstypen bei der Hämophilie mit einem Anteil von jeweils 10 bis 15 Prozent sind Nonsense-Mutationen, Missense-Mutationen und kleine Deletionen oder Insertionen. Bei den weniger schweren Verlaufsformen der Hämophilie kommen fast ausschließlich die Missense-Mutationen vor.

Bei der Hämophilie B sind die meisten Mutationen Nukleotidaustausche, die zu Missense-Mutationen (68 Prozent) und Nonsense-Mutationen (14 Prozent) führen. Alle anderen Mutationsarten sind selten und weisen Häufigkeiten von unter fünf Prozent auf.

In Zukunft könnte eine Behandlung, die bereits im Vorfeld auf die Vermeidung der für die Hemmkörperbildung verantwortlichen komplexen Immunreaktionen setzt, sich als wirksame Vorbeugung erweisen.

### Genetische Ursachen der Hämophilie

Bei der Hämophilie A führen Mutationen im Faktor-VIII-Gen (F8) zu einer Verminderung oder völligem Fehlen des Gerinnungsfaktors VIII. Die Art der Mutation entscheidet darüber, in welchem Maße das Gen in seiner Funktion eingeschränkt ist. Da das Faktor-VIII-Gen ein vergleichsweise großes Protein aus 2351 Aminosäuren kodiert, können eine Vielfalt genetischer Defekte auftreten. Das hat deren Aufklärung über viele Jahre erschwert. Inzwischen gibt es aber eine Reihe von effizienten Mutationsscreening- und Sequenziermethoden, welche die routinemäßige Analyse auch großer Gene ermöglichen. Die Mutationsdiagnostik bei Hämophilie B ist dagegen etwas einfacher, da das verantwortliche Faktor-IX-Gen (F9) lediglich 461 Aminosäuren kodiert. Wegen seiner geringen Größe kann man auf der Suche nach Mutationen das gesamte Gen sequenzieren.

In den letzten Jahren hat sich gezeigt, dass der Typ der Mutation auch ganz entscheidend für das Risiko der Hemmkörperbildung ist. Vereinfacht lässt sich sagen, dass das Auftreten von Hemmkörpern umso wahrscheinlicher ist, je umfassender die Gendefekte sind. Bisher sind bei der Hämophilie A 11 Mutationsgruppen mit deutlich verschiedenen Hemmkörperisiken identifiziert worden.<sup>16/</sup> Auch bei der Hämophilie B hat die Art der Mutation einen entscheidenden Einfluss auf das Hemmkörperisiko.

Die Entwicklung der Hämophilietherapie in den letzten Jahrzehnten hat sich als eine der großen Er-

folgsgeschichten von Medizin und Forschung erwiesen. Insbesondere die großen Erfolge auf dem Gebiet der gentechnologischen Verfahren in den letzten zwanzig Jahren haben zu bahnbrechenden Veränderungen geführt und lassen auch für die Zukunft weitere Innovationen im Sinne der Patienten erwarten. Als ebenso Erfolg versprechend zeigen sich Therapieansätze, die sich stärker als bisher an den individuellen Besonderheiten der Patienten orientieren. Dass immer noch über 70 Prozent der Hämophiliepatienten weltweit von modernen Therapieformen ausgeschlossen sind, ist dagegen weiterhin ein ungelöstes Problem. ♦

### Literatur

- <sup>11/</sup> Miesbach W, Alesci S, Krekeler S, Seifried E. *Comorbidities and bleeding pattern in elderly haemophilia A patients* Haemophilia 2009 Jul; 15(4): 894–9.
- <sup>12/</sup> Dumin, S. *Die Romanows und das russische Kaiserhaus* In: *Blut, Kunst, Macht, Politik und Pathologie* Buch zur gleichnamigen Ausstellung im Museum für Angewandte Kunst und der Schirn Kunsthalle Frankfurt am Main, 11. 11. 2001 bis 27. 1. 2002. Prestel, München 2001.
- <sup>13/</sup> Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, Kittler ELW, Moliaka YK. *Genotype analysis identifies the cause of the »royal disease«* Science 2009; 326:817.
- <sup>14/</sup> Fischer K, Grobbee DE, van den Berg HM *RCTs and observational studies to determine the effect of prophylaxis in severe haemophilia* Haemophilia 2007; 13:345–350.
- <sup>15/</sup> Brackmann, Hans-Hermann *Die Hemmkörper-Hämophilien. Risikofaktoren und Therapieoptionen* Pharmazie in unserer Zeit 2005, 35, 58–64.
- <sup>16/</sup> Oldenburg J, Pavlova A. *Genetic risk factors for inhibitors to factor VIII and IX* Haemophilia 2006, 12 (Suppl. 6), 15–22.

# »Ich hadere nicht mit Dingen, die ich nicht ändern kann«

## Leben mit der Bluterkrankheit

**K**laus Bauer gehört zu den Patienten, deren Hämophilie in der Kindheit noch nicht behandelt werden konnte. Obwohl die Krankheit für ihn mit vielen Komplikationen verbunden ist, hat er einen bewundernswerten Lebensmut, mit dem er auch anderen Menschen hilft.

? Wann wurde die Bluterkrankheit bei Ihnen festgestellt?

**Bauer:** Da war ich etwa dreieinhalb Jahre alt. Ich war beim Spielen gestürzt und hatte mir einen Zahn ausgeschlagen. Die Blutung dauerte ungewöhnlich lang. Deshalb machte man einen Test und stellte bei mir die Hämophilie A fest. Meiner Mutter sagten die Ärzte, ich würde wahrscheinlich keine 20 Jahre alt werden. Damals, ich bin 1960 geboren, war das Wissen über die Bluterkrankheit noch gering, und es gab keine Therapie. Als ich ein Junge war, hat man mir einmal eine Bluttransfusion von meinem Vater gegeben, damit ich die Gerinnungsfaktoren aus seinem Blut erhalte. Dafür haben sie meine Armvene freilegen müssen. Ich sehe das heute noch vor mir; ich war bei vollem Bewusstsein.

? Welche Vorsichtsmaßnahmen mussten Sie in Ihrer Kindheit beachten?

**Bauer:** Mein Vater sorgte dafür, dass ich eine normale Kindheit verbringen konnte. Er war sich der Risiken bewusst, aber er wollte, dass ich meine Freizeit wie die anderen Jungen auf dem Dorf verbringen konnte; um den Preis, dass jeder Sturz vom Fahrrad oder gar eine Prügelei für mich schlimmere Folgen hatte als für andere. Wenn ich aufs Knie gefallen war, schwoll das Gelenk durch den nicht zu stoppenden Bluterguss ballonartig an, und das war mit höllischen Schmerzen verbunden. Einmal hat der Hausarzt die Stelle punktiert, da spritzte eine Blut-Fontäne bis zur Decke. Die Hälfte meiner Schulzeit habe ich wegen solcher Vorfälle zu Hause im Wohnzimmer gelernt. Die Lehrer kamen auch schon mal für Prüfungen zu mir.

? Sie haben dann, trotz häufiger Schmerzen in den Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenken eine Berufsausbildung begonnen...

**Bauer:** Ja, ich bin Grafiker. Da ich meine Ausbildung trotz hoher Fehlzeiten als Jahrgangsbester abschloss, übernahm mich der Ausbildungsbetrieb. 1989, nach 14 Jahren Berufstätigkeit, hat mein Arbeitgeber mir dann vorgeschlagen, sich dafür einzusetzen, dass ich eine Erwerbsunfähigkeitsrente erhalte und nebenberuflich für ihn weiterarbeiten kann. Das hat mich von dem Druck



Auch nach dem krankheitsbedingten Verlust seines rechten Beins ließ sich der leidenschaftliche Motorradfahrer nicht von seinem Hobby abbringen. Er tauschte seine Maschine gegen eine Harley Davidson mit Beiwagen, die er für seine Zwecke umbauen ließ.

befreit, zur Arbeit gehen zu müssen, bevor ich mich richtig auskuriert habe. Aber ich habe mich bis heute nicht vollständig aus dem Erwerbsleben zurückgezogen.

? Wann sind Sie zum Hämophilie-Zentrum nach Frankfurt gekommen?

**Bauer:** Als ich 18 Jahre alt war, hörte ich, dass es in Frankfurt eine Therapie für die Hämophilie gibt. Dort lernte ich die Heimselbstbehandlung mit Gerinnungsfaktoren. Sie bewahrte mich vor weiteren schweren Blutungen. In der darauffolgenden Zeit habe ich ein ziemlich extremes Leben geführt: Motorrad fahren, Klettern, Rafting, sogar mit dem Boxen habe ich angefangen. Die Ärztin hat damals die Hände über dem Kopf zusammenschlagen. So manches Mal stand nach einer schweren Blutung der Pfarrer vor meinem Bett, weil die Ärzte nicht wussten, ob ich durchkomme. Einer hat mir mal gesagt: Wenn das Lebenslicht eines Menschen doppelt so hell leuchtet, lebt er nur die halbe Zeit...

*Neben der Hämophilie-Therapie versuchten die Orthopäden an der Universitätsklinik auch die angegriffenen Gelenke von Klaus Bauer zu behandeln, denn er konnte nur noch mit Mühe gehen. Sein linkes Kniegelenk wurde versteift, das rechte durch eine Prothese ersetzt. Danach konnte er wieder gut laufen. Das Glück währte aber nur ein Vierteljahr; dann rutschte er im Winter bei Glätte aus und zog sich einen komplizierten Bruch des rechten Oberschenkelknochens zu. Es folgte ein langer Leidensweg, der über eine weitere Prothese und immer wiederkehrende Entzündungen mit der Amputation seines rechten Beins endete.*

**Bauer:** Die Amputation war am 24. August 2007. Diesen Tag werde ich nie vergessen. Aber ich habe mich dann sehr schnell an die Situation gewöhnt. Ich habe das Auto auf Gasbetrieb links umbauen lassen. Und dann habe ich mir ein Motorrad mit Beiwagen

zugelegt. Bis heute fahre ich Motorrad und bin im Verein. In diesem Jahr habe ich schon 8000 Kilometer quer durch Europa zurückgelegt. Wenn ich spazieren gehen will, nehme ich meinen kraftunterstützenden Rollstuhl, der den Krafteinsatz meiner Arme verstärkt. Damit kommt man auch über unebenes Gelände.

*Die krankheitsbedingte Zerstörung der Gelenke war für Klaus Bauer nicht die einzige Komplikation der Hämophilie. Als An-*

*fang der 1980er Jahre die ersten Infektionen mit dem HI-Virus auftraten, waren Bluter besonders gefährdet, denn die Gerinnungsfaktoren wurden aus Spenderblut gewonnen. Auch Klaus Bauer gehört zu den durch Spenderblut Infizierten.*

**Bauer:** Die behandelnde Ärztin sagte mir damals, dass es sich um eine tödliche Erkrankung handelt, für die es bislang keinerlei Therapie gab. Ich habe daraufhin in der Sterbebegleitung gearbeitet, weil ich sehen wollte, was auf mich zukommt. Dabei habe ich viele Bluter kennengelernt, die an AIDS gestorben sind. So verrückt es klingt: Die Sterbenden haben *mir* geholfen und mir Mut gemacht.

? Gab es nicht auch Phasen, in denen Sie dachten, jetzt habe ich genug gelitten?

**Bauer:** Ja, es gab eine Phase tiefer Depression, in der ich mich vollständig aus dem Leben zurückgezogen habe. Das war, nachdem die Ärzte feststellten, dass ich mir über die Gerinnungsfaktoren aus Spenderblut auch noch eine Hepatitis C zugezogen habe. Für diese Krankheit gibt es keine Heilung. Inzwischen ist sie so weit fortgeschritten, dass man mir eine Lebenserwartung von zwei bis drei Jahren prognostiziert.

? Wie schaffen Sie es, trotzdem so positiv und lebensbejahend zu bleiben?

**Bauer:** Es gab für mich ein Schlüsselerlebnis. Ich war seit anderthalb Jahren depressiv und spielte mit dem Gedanken, meinem Leben ein Ende zu setzen. Da starb ein Freund von mir. Er war kleinwüchsig und arbeitete als Kranführer. Beim Heraufklettern zum Führerhaus stürzte er vom Kran – ich kann mir heute noch nicht erklären, wie das passiert ist. Als ich ihn auf der Intensivstation besuchte, sagte er zu mir: »Gib dich niemals auf«. Am selben Tag ist er gestorben. Daraufhin habe ich beschlossen, dass es mit mir wieder bergauf geht. Mein Sohn war damals zwei Jahre alt. Ich sorgte für ihn, während meine Frau wieder in den Beruf einstieg; machte den Haushalt. Das half mir, wieder ins Leben zu finden. Dann habe ich an den ersten Studien zur Behandlung von AIDS teilgenommen. Es gab wieder eine längerfristige Perspektive, ich habe mein Leben mehr genossen. Nach zehn Jahren galt ich schon als Langzeitüberlebender.

? Sie sind in der Hämophilie-Gesellschaft engagiert, halten Vorträge, klären Eltern kranker Kinder auf. Vielen Menschen machen Sie Mut...

**Bauer:** Ja, viele kommen zu mir und fragen mich um Rat. Sie sagen, sie wagen kaum zu klagen, wenn sie sehen, wie ich trotz mehrerer schwerer Krankheiten mein Leben meistere. Aber wenn ich mich in der Welt umschaue, stelle ich fest: Es gibt schlimmeres Elend als meins: Hunger, Obdachlosigkeit, Krieg. Und noch etwas habe ich gelernt: Es gibt Dinge, die ich nicht ändern kann, und es nützt nichts, damit zu hadern. Ich konzentriere mich lieber auf das, was ich tun kann.

Ich glaube, über die Jahre bin ich zum Philosophen geworden. Vielleicht setzte ich mich bald in eine Höhle wie ein Buddha und gebe den Menschen, die zu mir kommen, Ratschläge ... (*lacht*). ◆

## Hämophilie gestern und heute



Prof. Erhard Seifried, Ärztlicher Direktor des DRK-Blutspendedienstes Baden-Württemberg – Hessen und Professor für Innere Medizin, Hämatologie und Transfusionsmedizin an der Goethe-Universität.

? Herr Prof. Seifried, vom letzten russischen Zarenpaar wird berichtet, dass die Bluterkrankheit des Kronprinzen Alexej den Eltern jegliche Lebensfreude raubte. Wie verlief damals die Kindheit, wenn man mit Hämophilie geboren wurde?

**Seifried:** Noch vor hundert Jahren war diese Erkrankung ein echtes Schreckensszenario: Traten Blutungen bei der Geburt auf, dann überlebten die Kinder, wenn überhaupt, nur mit schweren Behinderungen. Bei Kindern mit schweren Gerinnungsstörungen traten bereits kurz nach dem

Säuglingsalter die ersten Probleme auf: Schon leichte Stürze beim Krabbeln oder Laufen führten zu stark schmerzhaften Einblutungen in Gelenke und Muskeln. Die Folge waren schmerzhafte Muskelverkürzungen und zum Teil groteske Gelenkverformungen. Dazu kam die ständige Angst vor erneuten Blutungen; der Aktionsradius dieser Kinder wurde stark beschränkt. Spielen, Springen oder Fahrradfahren waren potenziell gefährlich. Nur wenige der Schwerbetroffenen erlebten ihren 20. Geburtstag.

? Die Zarin Alexandra schimpfte über die Hilflosigkeit der Ärzte und setzte stattdessen auf die Heilkräfte von Grigori Rasputin. Aber auch schon damals war das »Gesundbeten« keine ärztlich anerkannte Therapie, weshalb der Heiler heimlich durch die Hintertür eingelassen wurde...

**Seifried:** Tatsächlich mussten Ärzte damals oft hilflos zusehen, weil sie die Blutungen nicht stillen konnten. Erst im Verlauf des 20. Jahrhunderts wurden die Diagnostik und vor allem die Behandlung der Erkrankung immer weiterentwickelt; die Lebenserwartung der Patienten und auch die Lebensqualität nahmen kontinuierlich zu. Aber nicht wenige heute 50- bis 60-Jährige verbrachten Monate bis Jahre ihrer Kindheit stationär im Krankenhaus.

? In den 1980er Jahren gab es dann erneut Rückschläge, als Hämophilie-Patienten sich über Blutpräparate mit dem HI-Virus infizierten.

**Seifried:** Das war ein GAU der Medizingeschichte: Bis zu 60 Prozent der Patienten mit schwerer Hämophilie wurden mit HIV (AIDS) infiziert, bis zu 100 Prozent mit Hepatitis B oder C. Nicht wenige verstarben an schweren Infektionen oder seltenen Tumorerkrankungen; noch heute leiden viele an den Folgen dieser Infektionen.

Heute werden Gerinnungspräparate entweder virusinaktiviert oder gentechnisch hergestellt, so dass AIDS- und Hepatitis-Probleme nicht mehr zu befürchten sind. Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten nähern sich immer mehr denjenigen der Gesunden.