

Hämophilie ist eine seltene Erkrankung, die in großen Ländern wie Frankreich pro Jahr bei 30-35 Menschen diagnostiziert wird. 2003 riefen 29 Hämophiliebehandlungszentren (HBZ) in Europa, Kanada und Israel ein Gemeinschaftsprojekt ins Leben. Ziel war es, ein großes internationales Register zu entwickeln, um das Wissen über klinische Probleme zu verbessern, die bei an Hämophilie erkrankten Kindern auftreten. Derzeit sind insgesamt 32 HBZ aus 16 Ländern an diesem Projekt beteiligt.

Gerinnungspräparate sind lebenswichtig, da sie verhindern, dass Hämophiliepatienten verbluten. Der schwerwiegendste Nebeneffekt der Behandlung ist die Entwicklung von Hemmkörpern, die bei 25-30 % der Kinder auftreten, die an schwerer Hämophilie A leiden. Die Bildung ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen, unter anderem auf den Typ des verwendeten Gerinnungspräparats. Neue Präparate werden in der EU erst nach der Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA vertrieben. Obwohl der Zulassungsprozess klinische Studien an Kindern erfordert, haben zum Zeitpunkt der Lizenzierung lediglich ein paar Patienten das neue Präparat eingenommen. Das hat zur Folge, dass eine komplette Prüfung der Unbedenklichkeit eines neuen Präparats vor dem Inverkehrbringen nicht möglich ist; stattdessen müssen die Tests fortgesetzt werden, während das Präparat weiteren Patienten verabreicht wird. Daher ist es äußerst wichtig, zusätzliche Patientendaten zu erfassen, nachdem ein Gerinnungspräparat in den Verkehr gebracht wurde.

### Das PedNet-Hämophilieregister

Das PedNet-Register nutzt eine webbasierte Forschungsdatenbank, die ab der Diagnose Daten aller Kinder enthält, die in einem der teilnehmenden Zentren diagnostiziert und behandelt wurden. Die Daten der Kinder sind vor unbefugtem Zugriff geschützt, da die individuellen Patientendaten vom Hämophiliezentrum kodiert und anonym an das Register weitergegeben werden. Um einen neuen Patienten ins Register aufnehmen zu können, ist eine Einverständniserklärung der Eltern erforderlich. Natürlich ist es sehr wichtig, dass möglichst viele Patienten in die Datenbank aufgenommen werden, damit zuverlässige Forschungsdaten gesammelt werden können. Aktuell liegt die Teilnahmequote bei über 95 %: Wir verfügen über umfassende Daten von 1.600 Kindern mit Hämophilie A oder B, von denen 900 an einer schweren Hämophilie leiden.

Das PedNet-Register hat sich zu einer umfangreichen Datenbank entwickelt, die es uns ermöglicht, verschiedene Forschungsfragen zu beantworten. Die wichtigsten Fragen sind derzeit: Was beeinflusst die Entwicklung von Hemmkörpern? Wann sollte die Prophylaxe beginnen? Welche Dosierung wird für die Prophylaxe empfohlen? Sie finden das jährliche Forschungsprogramm auf unserer Website ([www.pednet.nl](http://www.pednet.nl)).

### Was haben wir aus den Erfahrungen mit den einzelnen Patienten gelernt?

In manchen Fällen können einzelne Patienten („Fallbeispiele“) zusätzliche Erkenntnisse liefern. Um herauszufinden, ob unterschiedliche Risiken zur Hemmkörperentwicklung festzustellen sind, ist ein Fall von eineiigen Zwillingen, die beide an schwerer Hämophilie A erkrankt sind, sehr hilfreich. Solche Fälle werden in unserem Team, das aus erfahrenen Ärzten besteht, erörtert. Wir haben daraus gelernt, dass die intensive Behandlung einer Blutung ein Risiko für die Entwicklung eines Hemmkörpers mit hohem Titer darstellt. Diese Unterschiede im Verhalten von Hemmkörpern bei Zwillingen liefern Erkenntnisse über die Ursachen der Entwicklung von Hemmkörpern. Die Frage, die wir uns aufgrund dieser Erkenntnisse stellen, ist, ob der Verzicht auf eine hohe Dosierung es uns ermöglicht, das Risiko der Bildung von Hemmkörpern zu reduzieren.

### Die RODIN-Studie - Samantha Gouw, Ph.D.

Das Akronym RODIN steht für *Research Of Determinants of INhibitor development among previously untreated patients with severe haemophilia* und ist die erste Studie, die auf den Daten des PedNet-Registers beruht.

Warum war die RODIN-Studie notwendig?

Wir mussten mehr über die Faktoren in Erfahrung bringen, die das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei Kindern mit schwerer Hämophilie A beeinflussen. Heutzutage werden Patienten mit schwerer Hämophilie hier in der westlichen Welt standardmäßig prophylaktisch behandelt; das beinhaltet regelmäßige Infusionen mit Faktor VIII, um es



Mitglieder der Studiengruppe auf der PedNet-Tagung 2015

den Patienten zu ermöglichen, ein normales Leben zu führen und Blutungen und Gelenkschäden zu verhindern. Dank der prophylaktischen Behandlung haben Kinder mit schwerer Hämophilie A eine hohe Lebensqualität und Lebenserwartung, die sich den Werten anderer Kinder annähert. Allerdings können Hemmkörper diese Zukunftsaussichten zunichtemachen. Hemmkörper sind Antikörper, die das Immunsystem des Kindes als Reaktion auf die Faktor-VIII-Infusion produziert. Die Hemmkörper binden das Präparat in der Blutbahn, sodass es wirkungslos wird. Eine Prophylaxe ist nicht mehr möglich, und Blutungen können nicht mehr effektiv mit Faktor VIII behandelt werden.

Zwar gibt es noch andere Gerinnungspräparate, die zur Behandlung eingesetzt werden können, aber diese Mittel sind nicht annähernd so wirksam wie Faktor VIII. Eine Hemmkörperentwicklung tritt in der Regel bei kleinen Kindern innerhalb der ersten Jahre auf, in denen sie mit Faktor VIII behandelt werden. Die Hemmkörper können spontan oder nach einer speziellen Behandlung wieder verschwinden, aber bei manchen Patienten bleiben die Hemmkörper bestehen und sorgen kontinuierlich für Probleme.

Glücklicherweise entwickeln nicht alle Kinder Hemmkörper, sondern nur eines von 3-4 Kindern. Wir wollten herausfinden, warum manche Kinder mit Hämophilie Hemmkörper entwickeln, andere aber nicht. Mit diesem Wissen sollen in Zukunft Präventivmaßnahmen für Kinder mit Hämophilie entwickelt werden.

Was war das Ziel der RODIN-Studie?

Ziel der RODIN-Studie war es, Risikofaktoren für die Hemmkörperentwicklung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zu identifizieren.

Wie viele Kinder haben an der RODIN-Studie teilgenommen?

Über 600 Kinder mit schwerer Hämophilie A haben an der RODIN-Studie teilgenommen. Damit ist die RODIN-Studie



die größte Studie überhaupt, die unter Kindern mit schwerer Hämophilie A durchgeführt wurde. Wir benötigen Daten von möglichst vielen Kindern, um mehr über die Ursachen der Hemmkörperentwicklung zu erfahren.

*Was haben wir aus der RODIN-Studie gelernt?*

Wir haben uns auf drei Hauptfragen konzentriert:

**1. Beeinflusst die Prophylaxe das Risiko einer Hemmkörperentwicklung?**

Dank der RODIN-Studie wissen wir, dass Prophylaxe das Risiko einer Hemmkörperentwicklung *senkt*. Die derzeitigen Pflegerichtlinien für Hämophilie besagen, dass Prophylaxe als Pflegestandard gilt und schon bei kleinen Kindern angewendet werden sollte, bevor Gelenkblutungen häufiger auftreten. Die Ergebnisse der RODIN-Studie geben keinen Anlass, an dieser Empfehlung etwas zu ändern.

**2. Wirkt sich die Behandlung von Blutungen und chirurgischen Eingriffen mit hochdosiertem Faktor VIII auf dieses Risiko aus?**

Im Rahmen der RODIN-Studie haben wir festgestellt, dass die Behandlung von Blutungen und chirurgischen Eingriffen das Risiko einer Hemmkörperentwicklung *erhöht*. Daher könnte es von Vorteil sein, starke Blutungen und chirurgische Eingriffe bei kleinen Kindern mit schwerer Hämophilie A gegebenenfalls zu vermeiden, indem zum Beispiel schon frühzeitig prophylaktisch behandelt wird und chirurgische Eingriffe nach Möglichkeit aufgeschoben werden.

**3. Wirkt sich der Typ des Faktor-VIII-Präparats auf dieses Risiko aus?**

Es gibt zwei Quellen für Faktor-VIII-Präparate: menschliche Blutspender, aus denen die so genannten Plasmaderivate gewonnen werden, und künstlich hergestellte Faktor-VIII-Präparate, so genannte rekombinante Produkte. Was das Risiko betrifft, konnten keine Unterschiede zwischen Faktor-VIII-Präparaten aus menschlichem Blut und rekombinanten Produkten festgestellt werden. Ein unerwartetes Ergebnis war allerdings, dass eine bestimmte Marke rekombinanter Produkte anscheinend ein höheres Risiko für Hemmkörperentwicklung trug. Diese Beobachtung wurde durch Studien in Frankreich und Großbritannien bestätigt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) führt derzeit weitere Analysen durch. Nähere Informationen erhalten Sie von dem Arzt, der Ihr an Hämophilie erkranktes Kind behandelt.

*Weitere Informationen und Veröffentlichungen der PedNet-Studiengruppe finden Sie auf unserer Website:*  
<http://www.pednet.nl>

**Weitere Satellitenstudien anhand der Daten aus dem PedNet-Register**

**1. Studien zu Hemmkörpern**

- Eine Studie zu den endogenen (genetischen) und exogenen (behandlungsspezifischen) Faktoren der Hemmkörperentwicklung.
- Eine Langzeitstudie der Fallbeispiele für Hemmkörper mit hohem und niedrigem Titer.
- Wir haben ein Prädiktionsmodell für Hemmkörper entwickelt.
- Die Folgedaten aus 3 Jahren für Patienten mit einer Hemmkörperdiagnose im PedNet-Register werden demnächst analysiert.

**2. Perinatale Studien**

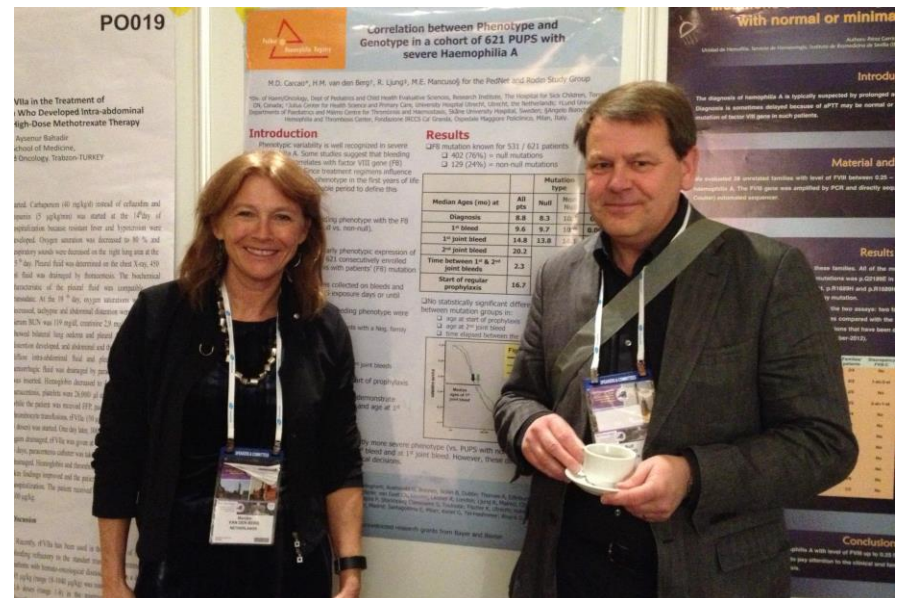
- Eine Studie zur optimalen Entbindungsmethode für Kinder mit Hämophilie.

**3. Studien zum Hämophilie-Phänotyp**

- Eine Studie zur Korrelation von Genotyp (erbliche Faktoren) und Phänotyp (Erscheinungsbild) bei Hämophilie.
- Wir vergleichen die Hämophilie-Phänotypen von Hämophilie A und Hämophilie B.

**4. Weitere Nebenwirkungen von Hämophilie und ihrer Behandlung**

- Eine Studie zum Ergebnis und der Behandlung zentraler venöser Gefäßzugänge (Port-A-Cath) zur Verabreichung von Faktor VIII an kleine Kinder.
- Eine Studie zur Häufigkeit von Hirnblutungen bei Kindern, die prophylaktisch behandelt werden.



Das PedNet-Register wäre ohne Ihre Unterstützung als Eltern und Betreuer Ihrer Kinder nicht möglich gewesen. Wir möchten Ihnen im Namen der gesamten Studiengruppe für Ihre wertvolle Mitarbeit und Ihre Bereitschaft, Daten zur Behandlung und zu Blutungen zu sammeln, unseren Dank aussprechen. Nur mit ausreichend zuverlässigen Daten können wir Hämophilie besser verstehen und das Leben der Kinder verbessern.

*Marijke van den Berg und Rolf Ljung  
Forschungsleiter*

**Am PedNet-Register beteiligte Zentren**

**Århus**, Dänemark; **Athen**, Griechenland; **Barcelona**, Spanien; **Birmingham**, GB; **Bonn**, Deutschland; **Bremen**, Deutschland; **Dublin**, Irland; **Edinburgh**, GB; **Frankfurt** (Goethe & Mörfelden-Walldorf), Deutschland; **Genua**, Italien; **Glasgow**, GB; **Graz**, Österreich (bis September 2015); **Helsinki**, Finnland; **London**, GB; **Löwen**, Belgien; **Madrid**, Spanien; **Mailand**, Italien; **Malmö**, Schweden; **Marseille**, Frankreich; **Montreal**, Kanada; **München**, Deutschland; **Paris**, Frankreich; **Sevilla**, Spanien; **Stockholm**, Schweden; **Tel Hashomer**, Israel; **Toronto**, Kanada; **Toulouse**, Frankreich; **Utrecht**, Niederlande; **Valencia**, Spanien; **Wabern**, Schweiz; **Wien**, Österreich.

