Hämophilie-Patienten in Deutschland 2008/2009

Morbidität und Mortalität

W. Schramm[1]; H. Krebs[2]; für teilnehmenden Behandlungseinrichtungen
[1]Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Klinikum der Universität München;
[2]Blutspendedienst München, Städtisches Klinikum München GmbH

Keywords
Haemophilia, haemophilia A, haemophilia B, von Willebrand disease, epidemiology, factor VIII, factor IX, morbidity, mortality, cause of death, HIV, AIDS, HCV

Summary
Since 1978 an annual multicentric survey regarding the epidemiology of patients suffering of haemophilia is performed with support of hemophilia treating centres of any size. Again the actual compilation is resting upon a broad database returning to over 30 years of inquiry well representing both the actual and retrospective status of mortality. Prompted was exclusively information about patients with haemophilia A, B and von Willebrand disease. In particular anonymous data concerning the last 12 months about number of treated patients, type and severity of illness, HIV-status and detailed information about causes of death was inquired. This data was merged with existing data and analyzed statistically. In the 2008/2009 survey, a total number of 9101 patients with bleeding disorders have been reported from 66 participating centres. Despite mortality from HIV in patients with haemophilia is keeping on decreasing, HIV still remains an important factor as an HIV/HCV coinfection seems to increase risk of progression of severe liver disease. Age structure in our patients has been shifting significantly over the last decades bringing age distribution into line with the entire population. This has to be considered assessing mortality and morbidity.

Schlüsselwörter
Hämophilie, Hämophilie A, Hämophilie B, von-Willebrand-Erkrankung, Epidemiologie, Faktor VIII, Faktor IX, Morbidität, Mortalität, Todesursachen, HIV, AIDS, HCV

Zusammenfassung
Seit 1978 wird jährlich die multizentrische Untersuchung zur Epidemiologie bei Patienten mit Hämophilie mit der Unterstützung von Hämophiliezentren und Behandlungseinrichtungen jeglicher Größe durchgeführt. Auch die aktuelle Zusammenstellung beruht wieder auf einer breiten Datenbasis aus inzwischen über 30 Jahren und vermag sowohl den aktuellen als auch den retrospektiven Morbiditäts- und Mortalitäts-Status gut abzubilden. Abgefragt wurden dabei Informationen ausschließlich zu Patienten mit Hämophilie A, B und von Willebrand-Erkrankung. Im Einzelnen wurden anonymisierte Daten zur Gesamtzahl an behandelten Patienten, Typ und Schweregrad der Erkrankung, HIV-Status und Todesursachen abgefragt. Diese Datensätze wurden mit den vorhandenen Datensätzen zusammengeführt und statistisch ausgewertet. Insgesamt wurde für den Untersuchungszeitraum 2008/2009 eine Gesamtzahl von 9101 Patienten aus 66 Behandlungseinrichtungen gemeldet. Obwohl die Mortalität durch HIV/AIDS bei Patienten mit Hämophilie immer weiter abnimmt, bleibt HIV immer noch ein wichtiges Problem, insbesondere da eine HIV/HCV Koinfektion das Risiko einer schweren Lebererkrankung erhöhen kann. Die Altersstruktur unserer Patienten hat sich in im Laufe der letzten Jahrzehnte erheblich verändert und nähert sich zunehmend an die Normalbevölkerung an, so dass dies bei der Beurteilung der Mortalität und Morbidität beachtet werden muss.

Correspondence to:
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Wolfgang Schramm
Abt. Transfusionsmedizin und Haemostaseologie
Klinikum der Universität München
81366 München, Germany
Tel. 089/7095–3701, 089/5160–2211
Fax 089/7095–8896, 089/5160–2148
E-mail: w.schramm@med.uni-muenchen.de
www.haemophiliezentrum-muenchen.de/

Haemophilia patients in Germany 2008/2009 – Morbidity and mortality
Hämostaseologie 2010; 30 (Suppl 1): S9–S14

Bereits im Jahre 1978 begann Prof. Landbeck – seit 1991 auf das wiedervereinigte Deutschland bezogen – mit einer jährlichen Erhebung (Erfassungszeitraum Oktober bis September des Folgejahres), welche einerseits die allgemeine Mortalität und andererseits insbesondere die damals neu hinzugekommene und zu Beginn noch wenig verstandene HIV-assoziierte Morbidität von Patienten mit Hämophilie erfassen sollte.

Diese Untersuchung wurde und wird mit der Unterstützung einer Vielzahl von Hämophiliezentren und Behandlungseinrichtungen jeglicher Größe in dieser Tradition jährlich bis heute fortgeführt, so dass die aktuelle Zusammenstellung auf einer breiten Datenbasis aus inzwischen fast 30 Jahren beruht und sowohl den aktuellen als auch den retrospektiven Morbiditäts- und Mortalitäts-Status der Patienten mit Hämophilie in Deutschland gut abzubilden vermag.

Natürlicherweise hat der Fokus der Untersuchung während dieses langen Zeitraums entsprechend den neu hinzugekommenen Erkenntnissen gewechselt. HIV/

Downloaded from www.haemostaseologie-online.com on 2012-05-23 | IP: 38.107.179.233
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

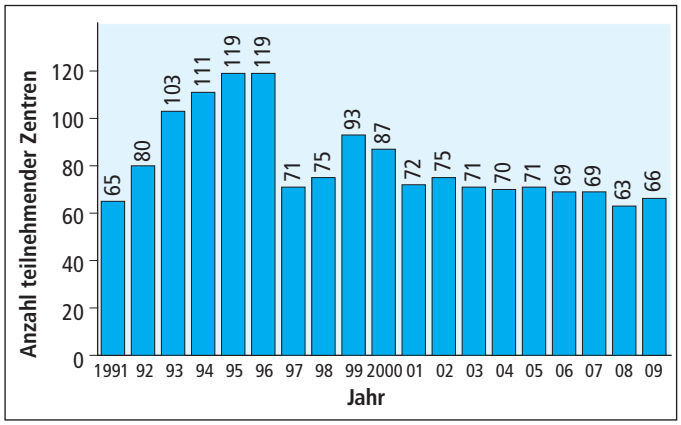

Abb. 1
Anzahl teilnehmende Zentren 1991–2009

AIDS dominierte über mehr als 10 Jahre als Haupttodesursache bei Patienten mit Hämophilie. Mit der Entwicklung potenter HIV-Medikamente und dem seither damit verbundenen massiven Rückgang der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität, verschiebt sich beispielsweise derzeit das Interesse zunehmend als Konsequenz auf die inzwischen immer deutlicher werdenden Folgen der chronisch aktiven Hepatitis C auf die Differenzierung von Lebererkrankungen. Insgesamt erlaubt uns diese Datenbasis aufgrund des langen Beobachtungszeitraums statistisch fundierte Aussagen zur Morbidität und Mortalität von Patienten mit Hämophilie in Deutschland.

Patienten und Methoden

Etablierte und in dieser Form seit Jahren nicht modifizierte Papier-basierte Fragebögen mit dem Titel „Todesursachenstatistik 2008/2009" wurden an alle uns bekannten Hämophilie-Behandlungseinrichtungen versandt. Abgefragt wurden dabei Informationen ausschließlich zu Patienten mit

- Hämophilie A,
- Hämophilie B und
- schwerer von-Willebrand-Erkrankung.

Im Einzelnen wurden anonymisierte Daten betreffend die vergangenen 12 Monate zur Gesamtzahl an behandelten Patienten, Typ und Schweregrad der Erkrankung, HIV-Status und – soweit im Einzelfall zutreffend – genaue Todesursachen abgefragt. Die aktuellen Daten wurden mit den vorhandenen Datensätzen zurückreichend bis 1978 zusammengeführt und statistisch ausgewertet. Insgesamt wurde für den Untersuchungszeitraum 2008/2009 eine Gesamtzahl von 9101 Patienten aus 66 Behandlungseinrichtungen gemeldet.

Ergebnisse

Teilnehmende Zentren

Die Anzahl der teilnehmenden Behandlungseinrichtungen ist in den vergangenen neun Jahren der Untersuchung relativ konstant geblieben (▶Abb. 1). Im Untersuchungszeitraum 2008/2009 beteiligten sich 66 Einrichtungen aus dem gesamten Bundesgebiet. Insgesamt wurden 9101 Patienten mit Hämophilie A, B und von-Willebrand-Erkrankung gemeldet, 197 Patienten mehr als im gleichen Untersuchungszeitraum des Vorjahres. Die größte Hämophilie-Behandlungseinrichtung meldete 1474 Patienten, das kleinste einen Patienten.

Patienten

Die Verteilung der 9101 Patienten mit Hämophilie A (43%), B (8%) und Patienten mit von-Willebrand-Erkrankung (49%)

Tab. 1
Kumulierte Daten aus 66 Behandlungseinrichtungen im Behandlungszeitraum 2008/2009

		Hämophilie A		Hämophilie B		VWS		Σ	
		N	%*	N	%	N	%	N	%
Σ		3957	43,7 (---)	697	7,6 (---)	4447	48,7 (---)	9101	100,0
Rest-aktivität	≤2%	2444	26,9 (61,8)	383	4,2 (55,0)	---	---	2827	31,1
	>2%	1513	16,6 (38,2)	314	3,5 (45,1)	---	---	1827	20,0
Ristocetin. Cofaktor	≤30%	---	---	---	---	987	10,8 (22,2)	987	10,8
	>30%	---	---	---	---	3460	38,0 (77,8)	3460	38,0
Inhibitor-Response	low	27	0,3 (0,7)	7	0,1 (1,0)	---	---	34	0,4
	high	41	0,5 (1,0)	5	0,05 (0,7)	---	---	46	0,5
HIV	negativ	3640	40,0 (92,0)	643	7,1 (92,2)	4443	48,8 (99,9)	8726	95,9
	positiv	317	3,5 (8,0)	54	0,6 (7,7)	4	0,04 (0,09)	375	4,1

* Prozentsatz aller Patienten; in Klammern Prozentsatz der jeweiligen Spalte;
VWS: von-Willebrand-Erkrankung

© Schattauer 2010

Downloaded from www.haemostaseologie-online.com on 2012-05-23 | IP: 38.107.179.233
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

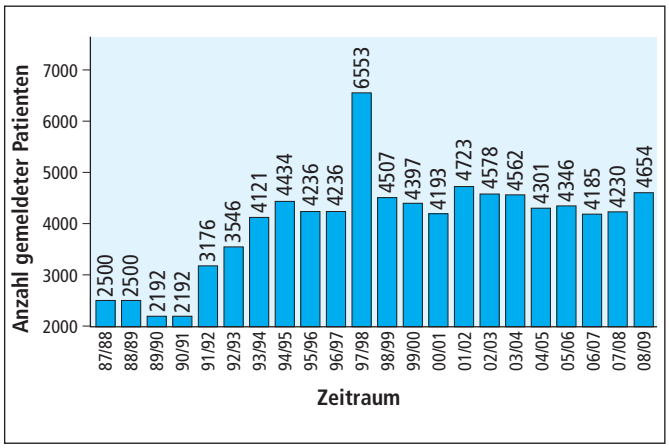

Abb. 2 Anzahl gemeldeter Patienten mit Hämophilie A oder B seit 1987

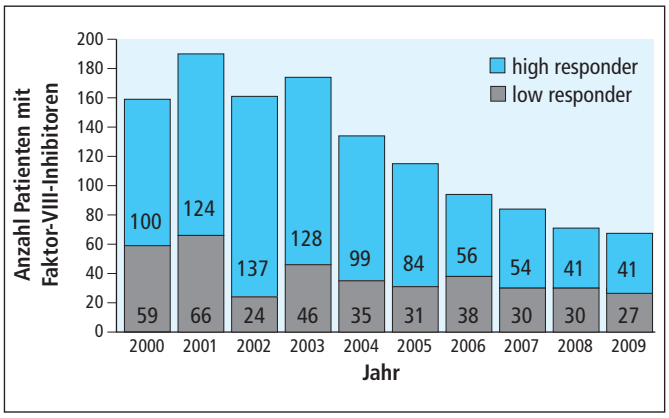

Abb. 3 Anzahl gemeldeter Patienten mit Hämophilie A und Inhibitoren gegen Faktor VIII seit 2000

zeigt ▶Tabelle 1. Auch in diesem Jahr zeigen die Ergebnisse wieder einen hohen Grad an Übereinstimmung mit den Daten aus früheren Erhebungen. Die Verteilung zwischen Patienten mit einer Restaktivität von ≤2% und >2% bei Patienten mit Hämophilie A (61,8/38,2%) und B (55,0/45,1%) ist vergleichbar (▶Tab. 1).

Bei 10,8% der Patienten mit von-Willebrand-Erkrankung zeigten sich Ristocetin-Cofaktor-Spiegel ≤30%. Da dieser Parameter aber nicht mehr in allen Zentren routinemäßig bestimmt wird und weitgehend durch CBA verdrängt wurde, ist die Validität der Angaben zum Ristocetin-Cofaktor kritisch zu betrachten. Die absolute Anzahl der gemeldeten Patienten mit Hämophilie A oder B blieb dabei seit 1993 in jeder Erhebung relativ konstant, lediglich mit einem Ausreißer in der Erhebung im Behandlungszeitraum 1997/1998 (▶Abb. 2).

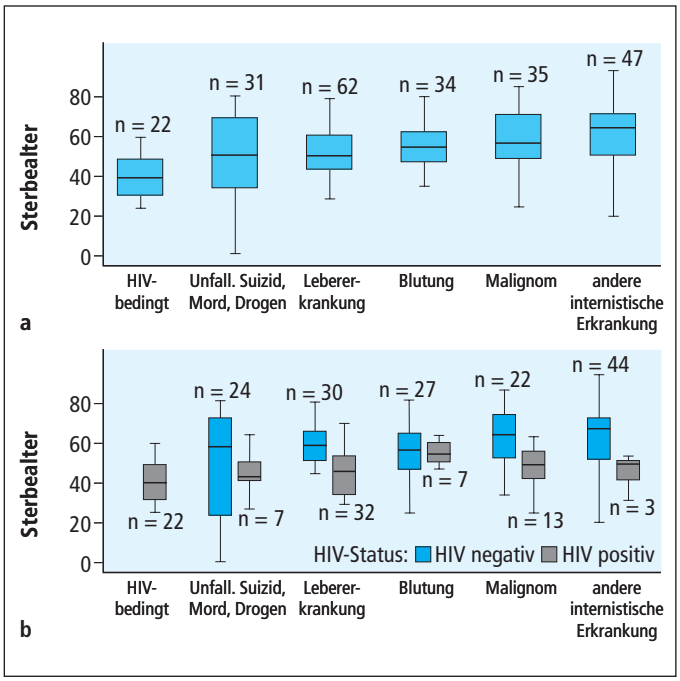

Abb. 4 Mittleres Sterbealter nach Erkrankung von 1998 bis 2008 (n = 231)
a) verstorbene Patienten von 1998 bis 2008;
b) verstorbene Patienten von 1998 bis 2008 aufgeschlüsselt nach HIV+/–

Tab. 2 HIV-Status im Behandlungszeitraum 2008/2009

HIV positiv	Hämophilie A		Hämophilie B		VWS		Σ	
	N	%*	N	%	N	%	N	%
kein AIDS	259	69,1 (81,7)	44	11,7 (81,5)	4	1,3 (100,0)	307	81,7
CD4<200 Zelle/µl	37	9,9 (11,7)	2	0,5 (3,7)	0	0,0 (0,0)	39	10,4
AIDS	21	5,6 (6,6)	0	0 (0,0)	0	0,0 (0,0)	21	5,6
ohne Angabe	0	0,0 (0,0)	8	2,1 (14,8)	0	0,0 (0,0)	8	2,1
Σ	317	84,5	54	14,4	4	1,3	375	100,0

* Prozentsatz aller HIV positiven Patienten; in Klammern Prozentsatz der jeweiligen Spalte:
VWS: von-Willebrand-Erkrankung

© Schattauer 2010

Downloaded from www.haemostaseologie-online.com on 2012-05-23 | IP: 38.107.179.233
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

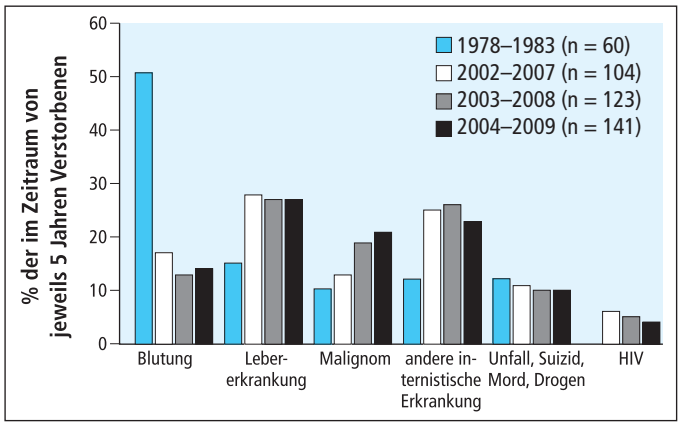

Abb. 5 Vergleich der Todesursachen 1978–1983* mit 2002–2007& / 2003–2008§ / 2004–2009%

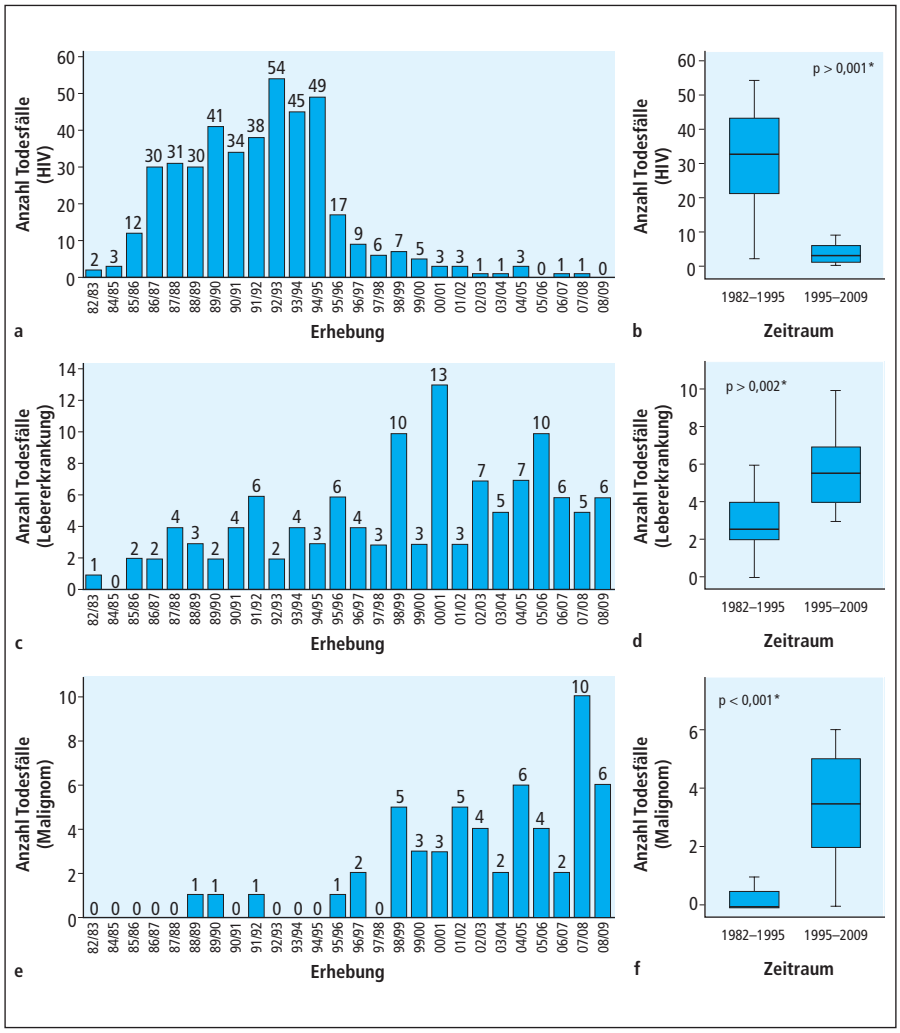

Abb. 6 Anzahl Todesfälle seit 1982 verursacht durch
a, b) HIV
c, d) Lebererkrankungen
e, f) Karzinome

Inhibitoren gegen Faktor VIII und Faktor IX

Bei 1,7% (n = 68) der Patienten mit Hämophilie A und bei 1,7% (n = 12) der Patienten mit Hämophilie B war ein Inhibitor nachweisbar (▶Tab. 1). Diese Daten decken sich gut mit internationalen Studien und Daten aus Registern. Betrachtet man die Daten zu Inhibitoren retrospektiv, lässt sich eine stete Abnahme der gemeldeten Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren erkennen. Auffällig dabei ist, dass der Anteil der so genannte High-Responder stark abnimmt, im Wesentlichen die Low-Responder aber unverändert bleiben oder zumindest eine erheblich geringere Dynamik zeigen (▶Abb. 3).

HIV-Status

Insgesamt wurden in der aktuellen Erhebung 375 (4,1%) HIV-positive Patienten gemeldet, acht Patienten mehr als in der vorangegangenen Erhebung. Untersucht man die Verteilung innerhalb der Untergruppen, zeigen sich 8,0% der Patienten mit Hämophilie A und 7,7% der Patienten mit Hämophilie B HIV-positiv. Bei den Patienten mit von-Willebrand-Erkrankung waren 0,1% HIV-infiziert (▶Tab. 1). Insgesamt haben 21 Patienten (5,6% aller HIV-positiven Patienten) das voll ausgebildete Stadium AIDS erreicht, verglichen mit 307 Patienten (81,7% der HIV-positiven Patienten), bei denen bisher keine nennenswerten Symptome der Immunschwäche aufgetreten sind. Von acht (2,1%) HIV-positiven Patienten lagen keine näheren Angaben zum Stadium vor (▶Tab. 2).

Mortalität und Morbidität

Im Untersuchungszeitraum 2008/2009 wurden uns insgesamt 22 verstorbene Patienten (16 HIV-, 6 HIV+) gemeldet. Die exakte Verteilung der Todesursachen gibt ▶Tabelle 3 wieder. Seit Beginn der Untersuchung wurden inzwischen etwa 900 Patienten als verstorben gemeldet (▶Abb. 9). Die zeitliche Entwicklung der Mortalität und der Todesursachen seit 1982/1983 zeigen die ▶Abbildungen 6 bis 8. In der aktu-

© Schattauer 2010

Downloaded from www.haemostaseologie-online.com on 2012-05-23 | IP: 38.107.179.233
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

ellen Untersuchung waren Malignome mit 27,3% der gemeldeten Todesfälle als Haupttodesursache auszumachen.

Seit 1995 nahm die Anzahl HIV-assoziierter Todesfälle kontinuierlich ab. Aktuell sind geschätzt noch knapp die Hälfte der ursprünglich in den 1980er Jahren mit HIV infizierten Patienten mit Hämophilie am Leben (n = 375).

> Im aktuellen Untersuchungszeitraum verstarb kein Patient in Folge einer HIV-assoziierten Erkrankung. Im Gegensatz dazu nehmen die durch Lebererkrankungen (22,7%) und Malignome (27,3%) bedingten Todesfälle kontinuierlich zu (▶Abb. 6 c–f).

Zusammen sind diese beiden Erkrankungen für exakt die Hälfte aller im aktuellen Untersuchungszeitraum gemeldeten Todesfälle verantwortlich. Auch in dieser Untersuchung erreichte der Anstieg von Lebererkrankungen in den zusammengefassten Zeiträumen 1985–1995 und 1995–2009 im *t*-Test wieder ein statistisch signifikantes Niveau ($p < 0{,}002$, ▶Abb. 6d). Vier Patienten verstarben an einer Blutung (18,2%), die übrigen Patienten an Unfällen (9,1%) oder anderen, in dieser Untersuchung nicht weiter differenzierten Ursachen (9,1%). Drei Patienten wurden als verstorben ohne nähere Angaben gemeldet (13,6%).

Damit ergibt sich im Untersuchungszeitraum 2008/2009 für unser Untersuchungskollektiv eine Mortalität von 0,24% pro Jahr, verglichen mit einem Wert von 0,39% des vorangegangenen Untersuchungszeitraums. Betrachtet man ausschließlich die Kohorte der HIV-positiven Patienten mit Hämophilie, errechnet sich in unserem Kollektiv für diese Gruppe die Mortalität mit 1,6% pro Jahr. Ein Hinweis auf Creutzfeld-Jakob-assoziierte Todesfälle hat sich auch in der aktuellen Erhebung nicht ergeben.

Fasst man diese Zahlen zu größeren Zeiteinheiten zusammen, erkennt man die beschriebenen Änderungen deutlicher (▶Abb. 6b, 6d, 6f). Zwischen den Zeiträume 1982 bis 1995 und 1995 bis 2009 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich wichtiger Todesursachen: HIV ($p < 0{,}001$), Lebererkrankungen ($p < 0{,}002$) and Karzinome ($p < 0{,}001$). Das gleiche numerische Bild zeigt sich erwartungsgemäß,

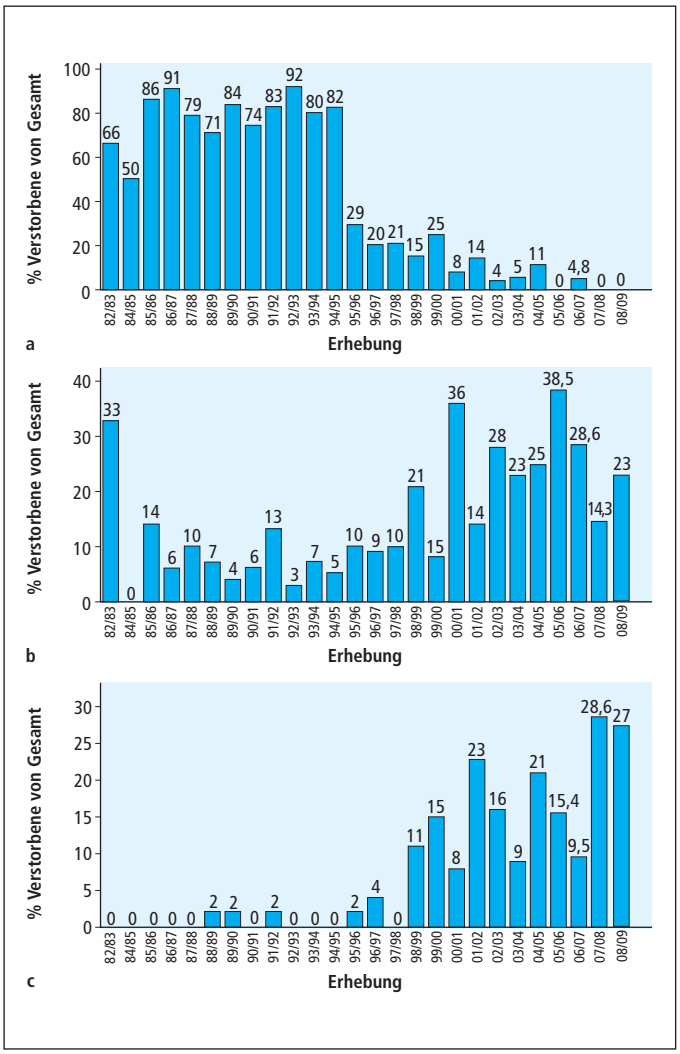

Abb. 7 Anzahl Todesfälle seit 1982 ausgedrückt als Prozentsatz der Gesamttodesfallzahl des jeweiligen Jahres verursacht durch **a)** HIV; **b)** Lebererkrankungen; **c)** Karzinome

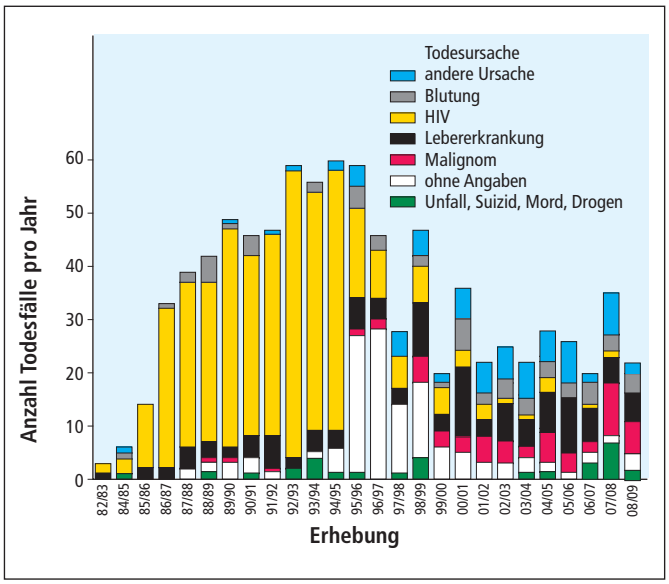

Abb. 8 Todesursachen seit 1982 (Verstorbene pro Jahr)

Downloaded from www.haemostaseologie-online.com on 2012-05-23 | IP: 38.107.179.233
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

Todes-ursache	HIV-		HIV+ kein AIDS		HIV+ CD4+ < 200		AIDS		Σ	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%
Blutung	2	9,1 (12,5)	2	9,1 (50,0)	0	0 (0)	0	0 (0)	4	18,2
HIV/AIDS	---	---	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0
Lebererkrankung&	5	22,7 (31,3)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	5	22,7
Malignom+	4	18,2 (25,0)	0	0 (0)	0	0 (0)	2	9,1 (100)	6	27,3
Unfall, Suizid, Drogen, Mord	1	4,5 (6,3)	1	4,5 (25,0)	0	0 (0)	0	0 (0)	2	9,1
andere (internistische) Ursache	1	4,5 (6,3)	1	4,5 (25,0)	0	0 (0)	0	0 (0)	2	9,1
ohne Angabe	3	13,6 (18,8)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	3	13,6
Σ (22/9101 ~ 0,24%)	16	72,7	4	18,2	0	0	2	9,1	22	100

* Prozentsatz aller Patienten; in Klammern Prozentsatz der jeweiligen Spalte; & ohne HCC; + inkl. HCC

Tab. 3 Verteilung der Todesursachen im Behandlungszeitraum 2008/2009

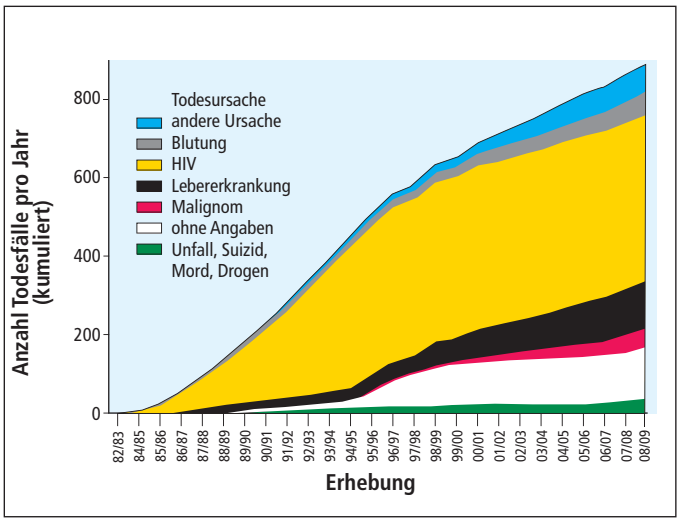

Abb. 9 Verstorbene Patienten pro Jahr (kumuliert), aufgeteilt nach Todesursache seit 1982

wenn man diese Zahlen als Prozentsatz der Gesamttodesfallzahl des jeweiligen Jahres darstellt (▶Abb. 6a–c). Untersucht man noch größere Zeiträume, werden diese Unterschiede immer deutlicher (▶Abb. 5).

Das mittlere Sterbealter der Patienten unseres Kollektivs unterscheidet sich ebenfalls je nach Todesursache (▶Abb. 4a, 4b, Daten aus der vorausgegangenen Erhebung 2007/2008). Wie aus früheren Untersuchungen bekannt, ist das Sterbealter bei allen Todesursachen bei HIV+-Patienten im Mittel niedriger, als bei HIV−-Patienten. Bei den in der Untersuchung nicht näher differenzierten anderen (internistischen) Ursachen ist das mittlere Sterbealter mit über 65 Jahren im Vergleich zu anderen Todesursachen auffallend hoch.

Schlussfolgerungen

Vergleicht man die Daten aus der aktuellen Untersuchung 2008/2009 mit denen der vorausgegangenen Erhebungen, findet man konsistente Ergebnisse. Dies weist auf eine stabile Datenqualität und eine relativ valide Datenbasis hin.

Obwohl die Mortalität durch HIV/AIDS bei Hämophilie-Patienten abnimmt, bleibt HIV ein Problem, insbesondere da eine HIV/HCV-Koinfektion das Risiko einer progredienten Lebererkrankung mit Entwicklung einer Zirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms erhöhen bzw. beschleunigen kann. Diesbezügliche Trends, besonders die Zunahme der Todesfälle durch Lebererkrankungen und Karzinome, bestätigen sich auch in der aktuellen Untersuchung. Um demografische Effekte sicher von möglicherweise neuen Bedrohungen zu unterscheiden, sollte bei künftigen Untersuchungen hierauf besonderes Augenmerk gelegt werden.

Danksagung

Die Autoren danken für die aktive Teilnahme an der Befragung: Ammon, Auerswald, Aumann, Aumann, Balleisen, Beck, Berthold, Beutel, Blütters-Sawatzki, Böhmann, Böhner, Bokemeyer, Brockhaus, Eberl, Eichler, Eifrig, Eisert, Eleni, Erler, Ganser, Gastorf, Gildberg, Göbel, Graf, Grossmann, Haberland, Hafften, Hähling, Henning, Herold, Hofmann, Holbeck, Holfeld, Holstein, Horneff, Jürgen, Kabus, Kammer-Steiner, Kentouche, Kiesewetter, Kirchmaier, Klamroth, Klinge, Knöfler, Köhler-Vajta, Koscielny, Kosterij, Kreibich, Kretschmer, Kreuz, Kurnik, Lammers, Laws, Lenk, Lentz, Loreth, Maak, Mauz-Köhrholz, Mertelsmann, Messner, Meyer, Miesbach, Mittler, Möller, Mondorf, Niekrens, Notheis, Nowak-Göttl, Oldenburg, Ries, Rott, Scharrer, Schmeltzer, Schneppenheim, Scholz, Schubert, Schumacher, Schwarz, Sirb, Speckmann, Steigerwald, Stephan, Struve, Superti-Furga, Suttorp, Syrbe, Thieme, Weinpach, Weippert, Wendisch, Zieger, Zimmermann, Zintl.

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

© Schattauer 2010

Downloaded from www.haemostaseologie-online.com on 2012-05-23 | IP: 38.107.179.233
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.