

# Morbidity and mortality of patients with haemophilia in Germany 2007/2008

H. Krebs; M. Spannagl; W. Schramm; für die teilnehmenden Behandlungseinrichtungen

Abteilung für Transfusionsmedizin und Hämostaseologie, Klinikum der Universität München, Germany

## 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 haemophilia 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 2007/2008 survey, a total

number of 8904 patients with bleeding disorders have been reported from 63 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 2007/2008 eine Gesamtzahl von 8904 Patienten aus 63 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:

Dr. med. Harald Krebs  
Hämostaseologie-Transfusionsmedizin  
Klinikum der LMU München,  
Ziemssenstr. 1, 80338 München  
E-mail: harald.krebs@med.uni-muenchen.de

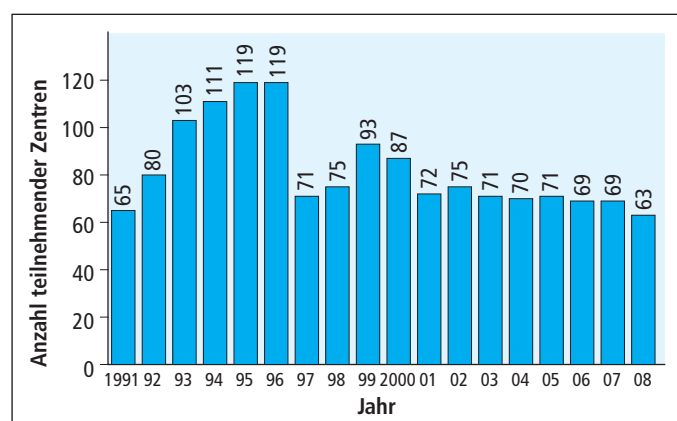
Morbidity and Mortality of von  
Hämophilie-Patienten in Deutschland 2007/2008  
Hämostaseologie 2009; 29 (Suppl 1): S7–S12

Im Jahre 1978 begann Prof. Landbeck mit einer jährlichen Erhebung (Erfassungszeitraum Oktober bis September des Folgejahres; seit 1991 auf das wiedervereinigte Deutschland bezogen). Diese sollte bei Patienten mit Hämophilie

- die allgemeine Mortalität und
- insbesondere die damals neu hinzugekommene, zu Beginn wenig verstandene HIV-assoziierte Morbidität erfassen.

Das wurde und wird mit der Unterstützung vieler Hämophiliezentren und Behandlungseinrichtungen fortgeführt. Daher beruht die aktuelle Zusammenstellung auf einer Datenbasis aus fast 30 Jahren. Sie bildet den aktuellen und retrospektiven Morbiditäts- und Mortalitätsstatus der Patienten mit Hämophilie in Deutschland gut ab. Natürlich wurden in diesem langen Zeitraum der Fokus der

Erfassung den neuen Erkenntnissen angepasst: HIV bzw. AIDS war über mehr als zehn Jahre bei Hämophilie-Patienten die Haupttodesursache. Die Entwicklung potenter antiretroviraler Medikamente führte zu einem massiven Rückgang der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität. Zurzeit konzentriert sich das Interesse auf die chronisch aktive Hepatitis C und die Differenzierung von Lebererkrankungen.



**Abb. 1**  
Teilnehmende  
Zentren 1991–2008

Insgesamt erlauben uns diese Daten aufgrund des langen Beobachtungszeitraums statistisch fundierte Aussagen zur Morbidität und Mortalität von Patienten mit Hämophilie in Deutschland.

## Patienten und Methoden

Etablierte und seit Jahren nicht modifizierte Papier-basierte Fragebögen mit dem Titel „Todesursachenstatistik 2007/2008“ wurden an alle uns bekannten Hämophilie-Behandlungseinrichtungen versandt. Abgefragt wurden dabei Informationen aus-

schließlich zu Patienten mit Hämophilie A und B sowie mit schwerer von-Willebrand-Erkrankung (VWS). Im Einzelnen wurden anonymisierte Daten betreffend die vergangenen 12 Monate zur Gesamtzahl an behandelten Patienten, Typ und Schweregrad der Erkrankung, HIV-Status und – falls zutreffend – genaue Todesursachen abgefragt. Die aktuellen Daten wurden mit den Datensätzen zurückreichend bis 1978 zusammengeführt und statistisch ausgewertet. Insgesamt wurde für den Untersuchungszeitraum 2007/2008 eine Gesamtzahl von 8904 Patienten aus 63 Behandlungseinrichtungen gemeldet.

## Ergebnisse

### Teilnehmende Zentren

Die Anzahl der teilnehmenden Behandlungseinrichtungen blieb in den vergangenen acht Jahren relativ konstant (►Abb. 1). Im Untersuchungszeitraum 2007/2008 beteiligten sich 63 Einrichtungen aus dem gesamten Bundesgebiet. Insgesamt wurden 8904 Patienten mit Hämophilie A, B und von-Willebrand-Erkrankung gemeldet, 716 Patienten mehr als im gleichen Zeitraum des Vorjahres. Die größte Hämophilie-Behandlungseinrichtung meldete 1423 Patienten, die kleinste einen Patienten.

### Patienten

Die Verteilung der 8904 Patienten mit Hämophilie A (40,7%), B (6,8%) und Patienten mit von-Willebrand-Erkrankung (52,5%) zeigt ►Tabelle 1. Diese Ergebnisse zeigen einen hohen Grad an Übereinstimmung mit den Daten aus früheren Erhebungen. Die Verteilung zwischen Patienten mit einer Restaktivität  $\leq 2\%$  und  $> 2\%$  bei Patienten mit Hämophilie A (58,5/41,5%) und B (53,1/46,9%) ist ähnlich (►Tab. 1). 21,1% der VWS-Patienten hatten Ristocetin-Cofak-

		Hämophilie A		Hämophilie B		VWS		$\Sigma$	
		n	%*	n	%*	n	%*	n	%
$\Sigma$		3629	40,7 (-)	601	6,8 (-)	4674	52,5 (-)	8904	100,0
Restaktivität	$\leq 2\%$	2125	23,8 (58,5)	319	3,5 (53,1)	-	-	2444	27,4
	$> 2\%$	1504	16,8 (41,5)	282	3,1 (46,9)	-	-	1768	19,8
Ristocetin-Cofaktor	$\leq 30\%$	-	-	-	-	871	9,8 (18,6)	871	9,8
	$> 30\%$	-	-	-	-	3803	43,7 (81,4)	3803	42,7
Inhibitor-titer	low	30	0,3 (0,8)	9	0,1 (1,5)	-	-	39	0,4
	high	41	0,4 (1,5)	4	0,05 (0,7)	-	-	45	0,5
HIV	negativ	3317	37,2 (91,4)	552	6,1 (91,8)	4668	52,4 (99,9)	8537	95,8
	positiv	312	3,5 (8,6)	49	0,5 (8,2)	6	0,06 (0,1)	367	4,1
HIV-positiv	kein AIDS	252	68,6 (80,7)	38	10,3 (77,5)	6	1,6 (100,0)	296	80,6
	CD4 < 200 Zelle/ $\mu$ l	38	10,3 (12,1)	4	1,1 (8,1)	0	0,0 (0,0)	42	11,4
	AIDS	22	6,0 (7,0)	1	0,2 (2,0)	0	0,0 (0,0)	23	6,3
	ohne Angabe	0	0,0 (0,0)	6	1,6 (12,2)	0	0,0 (0,0)	6	1,6
	$\Sigma$	312	85,0	49	13,3	6	1,6	367	100,0

**Tab. 1**  
Kumulierte Daten aus 63 Behandlungseinrichtungen im Behandlungszeitraum 2007/2008 (\*Prozent aller Patienten; in Klammern: Prozent der Gruppe).

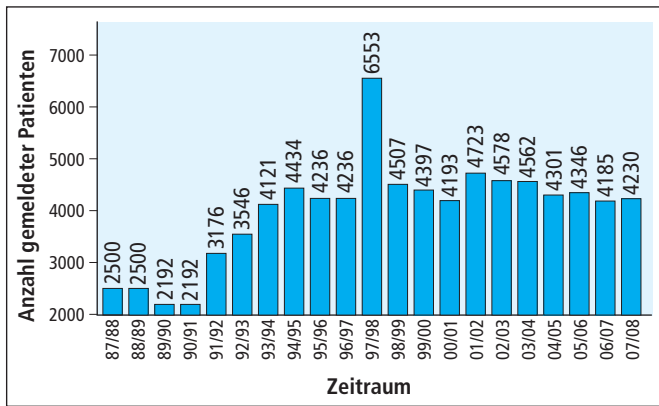


Abb. 2 Gemeldete Patienten mit Hämophilie A und B seit 1987

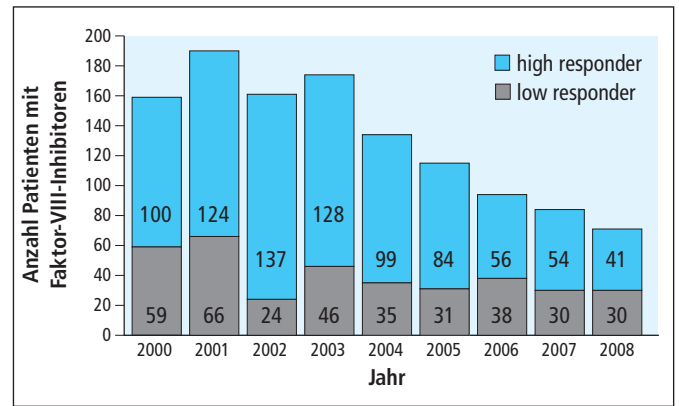


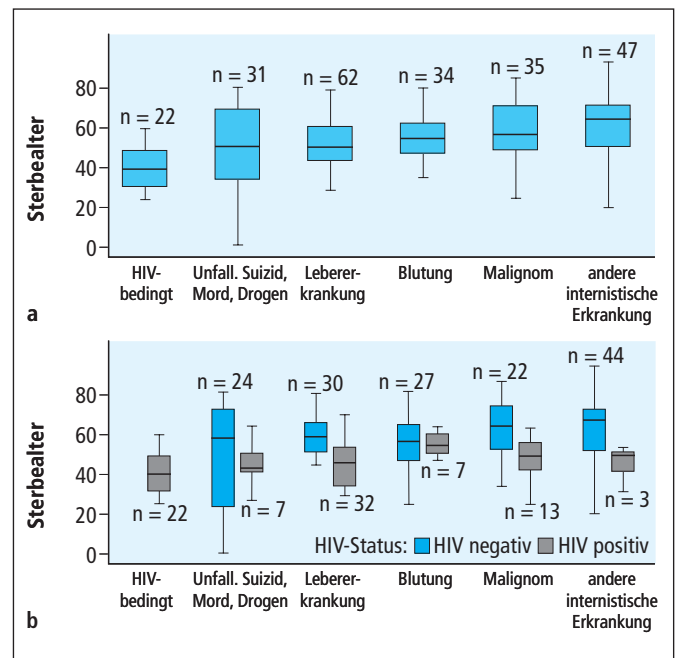
Abb. 3 Gemeldete Patienten mit Hämophilie A und Inhibitorbildung gegen Faktor-VIII seit 2000

tor-Spiegel  $\leq 30\%$ . Die absolute Zahl der gemeldeten Patienten mit Hämophilie A oder B blieb seit 1993 bei jeder Erhebung relativ konstant, lediglich mit einem Ausreißer im Behandlungszeitraum 1997/1998 (►Abb. 2).

### Inhibitoren von Faktor VIII und IX

Bei 1,9% (n = 71) der Patienten mit Hämophilie A und 2,1% (n = 13) der Patienten mit Hämophilie B waren Inhibitoren nachweisbar (►Tab. 1). Diese Daten stimmen gut mit internationalen Studien und Daten aus Registern überein. Dies erlaubt den Schluss, dass die Prävalenz von Inhibitoren bei Patienten mit Hämophilie A in Deutschland bis zu 5% betragen könnte (6). Betrachtet man die Daten zur Inhibitorbildung retrospektiv, lässt sich eine stete Abnahme der gemeldeten Patienten mit Faktor-VIII-Inhibitoren erken-

Abb. 4 Mittleres Sterbealter nach Erkrankung seit 1998 (n = 231)  
 a) Patienten insgesamt  
 b) aufgeschlüsselt nach HIV-Status



Tab. 2 Verteilung der Todesursachen im Behandlungszeitraum 2007/2008 (\*Prozent aller Patienten; in Klammern: Prozent der Gruppe)

Todesursache	HIV-		HIV+ kein AIDS		HIV+ CD4+ < 200		AIDS		Σ	
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*	n	%
Blutung	2	5,7 (7,4)	0	0 (0)	1	2,8 (100)	0	0 (0)	3	8,6
HIV/AIDS	---	---	0	0 (0)	0	0 (0)	1	2,8 (33,3)	1	2,8
Lebererkrankung (ohne HCC)	3	8,6 (11,1)	1	2,8 (25,0)	0	0 (0)	1	2,8 (33,3)	5	14,3
Malignom (inkl. HCC)	7	20,0 (25,9)	2	5,7 (50,0)	0	0 (0)	1	2,8 (33,3)	10	28,6
Unfall, Suizid, Drogen, Mord	7	20,0 (25,9)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	7	20,0
andere (internistische) Ursache	7	20,0 (25,9)	1	2,8 (25,0)	0	0 (0)	0	0 (0)	8	22,8
ohne Angabe	1	2,8 (3,7)	0	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	1	2,8
Σ (35 von 8904 ≙ 0,39%)	27	77,1	4	11,4	1	2,8	3	8,6	35	100

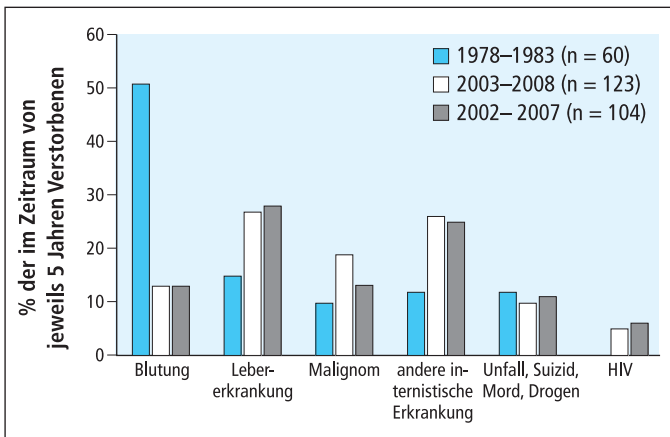


Abb. 5 Todesursachen 1978–2008 im Vergleich

nen. Auffällig ist, dass der Anteil der High-responder stark abnimmt. Im Wesentlichen bleibt die Zahl der Low-responder unverändert (▶Abb. 3).

### HIV-Status

Insgesamt wurden in der aktuellen Erhebung 367 HIV-positive Patienten (4,1%) gemeldet, 35 Patienten weniger als in der vorhergehenden Erhebung. Die Verteilung innerhalb der Untergruppen: HIV-positiv sind

- 8,6% der Patienten mit Hämophilie A und
- 8,2% der Patienten mit Hämophilie B.

Bei den Patienten mit von-Willebrand-Erkrankung waren 0,1% HIV-infiziert (▶Tab. 1). Insgesamt haben 23 Patienten (6,3% der HIV-positiven Patienten) das Vollbild AIDS erreicht, verglichen mit 296 Patienten (80,6% der HIV-positiven Patienten), bei denen bisher keine nennenswerten Symptome der Immunschwäche aufgetreten sind. Von sechs (1,6%) HIV-positiven Patienten lagen keine genauen Angaben vor (▶Tab. 1).

### Mortalität und Morbidität

Im Untersuchungszeitraum 2007/2008 wurden uns insgesamt 35 verstorbene Patienten (27 HIV-negative, 8 HIV-positive) gemeldet. Die Verteilung der Todesursachen geht aus ▶Tabelle 2 hervor. Seit Beginn der Datenerhebung wurden nahezu 900 Patienten als verstorben gemeldet (▶Abb. 9). Die zeitliche Entwicklung der Mortalität und der Todesursachen seit 1982/1983 zeigen die ▶ Abbildungen 6-8. In der aktuellen Untersuchung waren Malignome mit 28,6% der gemeldeten Todesfälle als Haupttodesursache auszumachen. Seit 1995 nahm die Anzahl von HIV-assoziierten Todesfällen kontinuierlich ab. Aktuell sind geschätzt noch knapp die Hälfte der ursprünglich in den 1980er Jahren mit HIV infizierten Patienten mit Hämophilie am Leben (n = 367). Im aktuellen Untersuchungszeitraum verstarb nur ein Patient in Folge einer HIV-assoziierten Erkrankung (2,8%). Die Ursache für diese erfreuliche Entwicklung sind ganz offensichtlich die erheblich verbesserten Therapieformen (1-3).

Im Gegensatz dazu nehmen die durch Lebererkrankungen (28,6%) und Malignome

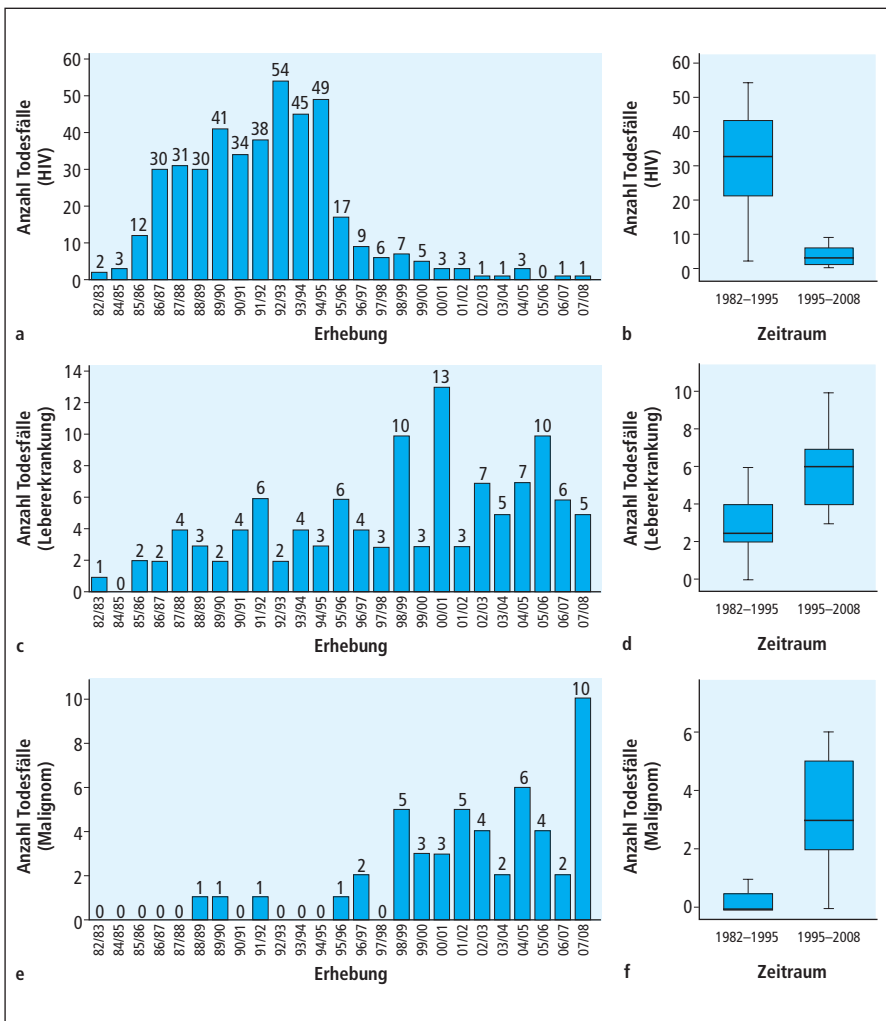


Abb. 6 Todesfälle seit 1982 durch  
a, b) HIV  
c, d) Lebererkrankungen  
e, f) Malignome

(14,3%) bedingten Todesfälle kontinuierlich zu (▶Abb. 6 c–f). Zusammen sind diese beiden Erkrankungen für nahezu die Hälfte (42,9%) der im aktuellen Untersuchungszeitraum gemeldeten Todesfälle verantwortlich. Der Anstieg von Lebererkrankungen in den zusammengefassten Zeiträumen 1985–1995 und 1995–2008 erreichte im t-Test wieder ein statistisch signifikantes Niveau ( $p < 0,002$ ; ▶Abb. 6d).

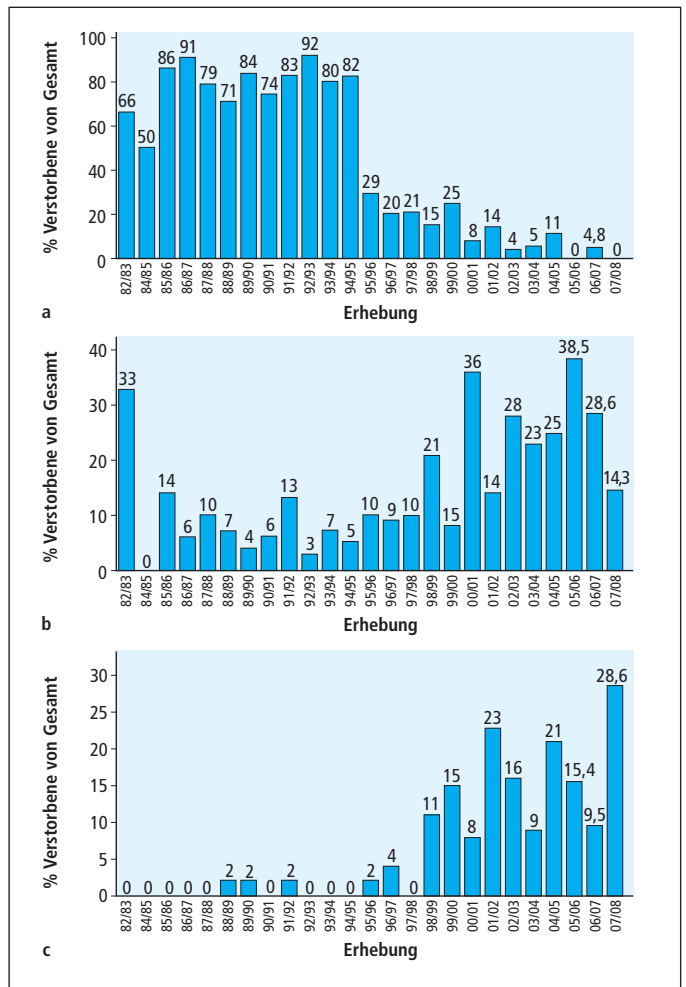
Drei Patienten verstarben an Blutungen (8,6%), die übrigen Patienten an Unfällen (20,0%) oder anderen, nicht weiter differenzierten Ursachen (22,8%). Ein Patient wurde als verstorben ohne nähere Angaben gemeldet (2,8%).

Damit ergibt sich im Untersuchungszeitraum 2007/2008 für unser Kollektiv eine Mortalität von 0,39% pro Jahr, verglichen mit einem Wert von 0,26% des vorhergehenden Untersuchungszeitraums. Betrachtet man ausschließlich die Kohorte der HIV-positiven Patienten mit Hämophilie, errechnet sich in unserem Kollektiv die Mortalität mit 2,2% 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, d, f). Zwischen den Zeiträumen 1982–1995 und 1995–2008 besteht ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der wichtigen Todesursachen:

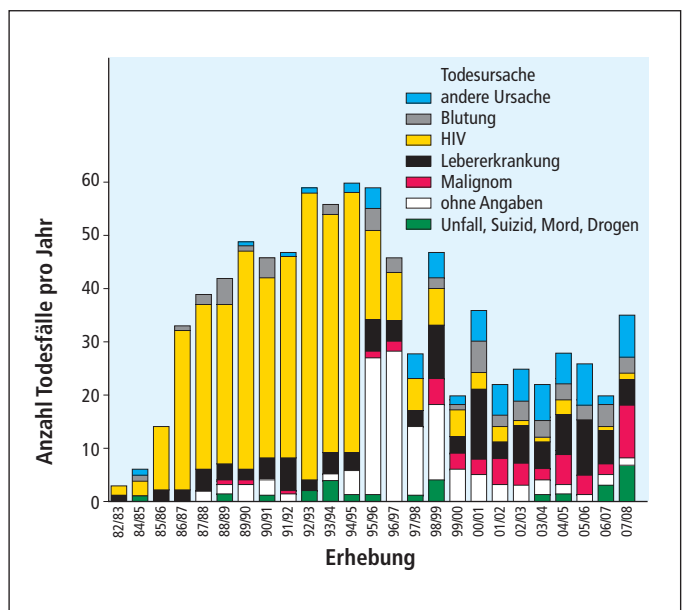
- HIV ( $p < 0,001$ ),
- Lebererkrankungen ( $p < 0,002$ ) und
- Malignomen ( $p < 0,001$ ).

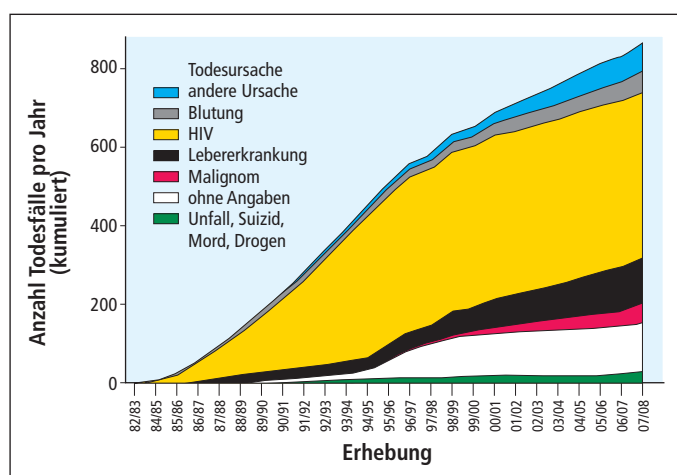
Das gleiche Bild zeigt sich erwartungsgemäß, wenn man diese Zahlen als Prozentsatz der Gesamttodesfallzahl des jeweiligen Jahres darstellt (▶Abb. 6a–c). Untersucht man noch größere Zeiträume, werden diese Unterschiede noch deutlicher (▶Abb. 5). Das mittlere Sterbealter der Patienten unseres Kollektivs unterscheidet sich je nach Todesursache (▶Abb. 4a, b). Erwartungsgemäß ist das Sterbealter bei allen Todesursachen bei HIV-positiven Patienten im Mittel niedriger, als bei HIV-negativen Patienten. Bei den nicht näher differenzierten anderen (internistischen) Ursachen ist das mittlere Sterbealter mit über 65 Jahren im Vergleich zu anderen Todesursachen auffallend hoch.

**Abb. 7** Todesfälle seit 1982 in Prozent der Gesamttodesfallzahl des jeweiligen Jahres durch  
**a) HIV**  
**b) Lebererkrankungen**  
**c) Malignome**



**Abb. 8** Todesursachen seit 1982





**Abb. 9**  
Todesursachen seit  
1982 pro Jahr  
(kumuliert)

Henning, Herold, Hofmann, Holbeck, Holfeld, Holstein, Horneff, Jürgen, Kabus, Kammer-Steiner, Kentouche, Kiese Wetter, 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, Scharer, Schmelzter, Schneppenheim, Scholz, Schubert, Schumacher, Schwarz, Sirb, Speckmann, Steigerwald, Stephan, Struve, Superti-Furga, Suttorp, Syrbe, Thieme, Weinpach, Weippert, Wendisch, Zieger, Zimmermann, Zintl.

## Schlussfolgerungen

Vergleicht man die aktuellen Daten von 2007/2008 mit den vorausgegangenen Erhebungen, findet man weitgehend konsistente Ergebnisse. Dies weist auf die stabile Datenqualität und valide Datenbasis hin. Unsere Ergebnisse sind vergleichbar mit denen aus internationalen, großen Studien und Patientenregistern. Obwohl die Mortalität durch HIV/AIDS bei Patienten mit Hämophilie weiter abnimmt, bleibt HIV ein wichtiges Problem. Der Grund:

Eine HIV/HCV-Koinfektion kann das Risiko einer progredienten Lebererkrankung mit Zirrhose und hepatozellulärem Karzinom erhöhen bzw. beschleunigen (5, 7).

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass in unserem Patientenkollektiv die Anzahl von Todesfällen durch Lebererkrankungen und Malignome zunimmt. Zu beachten ist, dass sich die Probleme der Patienten mit Hämophilie kontinuierlich wandeln:

- Die Altersstruktur hat sich in den vergangenen Jahrzehnten verändert, die Hämophilie-Patienten haben eine fast normale Lebenserwartung.
- Patienten, die schwere Blutungskomplikationen in der Zeit vor der breiten Verfüg-

barkeit von potenten Gerinnungsfaktoren überstanden und HIV/AIDS in den 1980er Jahren überlebt haben, nähern sich bzgl. Altersverteilung der Normalbevölkerung.

- Anzunehmen ist, dass ältere Hämophilie-Patienten an Erkrankungen leiden, die auch andere Menschen in diesem Lebensabschnitt zu erwarten haben.

Diese Entwicklung mag sich bereits durch den zunehmenden Anteil von Todesfällen ausdrücken, der bei unseren Erhebungen unter der Rubrik „andere (internistische) Ursache“ zusammengefasst ist (►Abb. 4). Um die zu erwartenden Alterseffekte sicher von möglicherweise neuen Bedrohungen zu unterscheiden, wird es in Zukunft notwendig sein, diese Todesursachen weiter aufzuschlüsseln.

## Danksagung

Die Autoren danken folgenden Kollegen für ihre aktive Teilnahme an der Befragung:

Ammon, Auerswald, Aumann, Aumann, Balleisen, Beck, Berthold, Beutel, Blütters-Sawatzki, Böhmman, Böhner, Bokemeyer, Brockhaus, Eberl, Eichler, Eifrig, Eisert Eleni, Erler, Ganser, Gastorf, Gildberg, Göbel, Graf, Grossmann, Haberland, Hafften, Hähling,

## Interessenkonflikt

Alle Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Chorba TL, Holman RC, Clarke MJ, Evatt BL. Effects of HIV infection on age and cause of death for persons with hemophilia A in the United States. *Am J Hematol* 2001; 66: 229–240.
2. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al. UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation: The impact of HIV on mortality rates in the complete UK haemophilia population. *AIDS* 2004; 18: 525–533.
3. Quintana M, del Amo J, Barrasa A et al. Progression of HIV infection and mortality by hepatitis C infection in patients with haemophilia over 20 years. *Haemophilia* 2003; 9: 605–612.
4. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001; 183: 1112–1115.
5. Santagostino E, Colombo M, Rivi M et al. Study Group of the Association of Italian Hemophilia Centers: A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003; 102: 78–82.
6. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418–435.
7. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA et al. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000; 47: 845–851.