



**BERGISCHE  
UNIVERSITÄT  
WUPPERTAL**

**Entwicklung, Evaluation und Anwendung eines neuen  
Gelenkscores - Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS) -  
zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie bei adulten Patienten  
mit Hämophilie im Kontext von Alter und Therapieregime**

Inauguraldissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

an der Fakultät 2 – Human- und Sozialwissenschaften

der Bergischen Universität Wuppertal

vorgelegt von

Dipl.-Sportwiss. Franziska Stäuber

geboren: 30.06.1985 in Meerane

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. phil. T. Hilberg
2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. phil. J. Freiwald

Tag der mündlichen Prüfung: 06.02.2018

Die Dissertation kann wie folgt zitiert werden:

urn:nbn:de:hbz:468-20180222-122844-5

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=urn%3Anbn%3Ade%3Ahbz%3A468-20180222-122844-5>]

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>1</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>2</b>
<b>1.1 Physiologie der Hämostase.....</b>	<b>2</b>
<b>1.2 Hämophilie .....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Pathophysiologie der Hämophilie A und B .....	6
1.2.2 Diagnostik.....	8
1.2.3 Behandlungsmöglichkeiten.....	8
1.2.4 Komplikationen.....	13
<b>1.3 Hämophile Arthropathie.....</b>	<b>15</b>
1.3.1 Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie .....	17
1.3.2 Klassifizierung der hämophilen Arthropathie .....	21
<b>1.4 Entwicklung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores         (WHJS) für adulte Patienten mit Hämophilie.....</b>	<b>25</b>
1.4.1 Klinische Scores in der Medizin.....	26
1.4.2 WFH-Score nach Gilbert: Inhalte und Zusammensetzung .....	27
1.4.3 Aktuelle Studienlage von Untersuchungsinstrumenten zur Beurteilung des Gelenkstatus der hämophilen Arthropathie .....	30
1.4.4 Empirische Gütekriterien klinischer Scores .....	36
<b>2 Fragestellungen .....</b>	<b>43</b>
<b>3 Material und Methodik .....</b>	<b>45</b>
<b>3.1 Studiendesign.....</b>	<b>45</b>
<b>3.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....</b>	<b>49</b>
<b>3.3 Patienten- und Probandenbeschreibung .....</b>	<b>50</b>
<b>3.4 Substitutionstherapieregime und Gruppenbildung .....</b>	<b>61</b>
<b>3.5 Messinstrumente und Untersuchungsverfahren.....</b>	<b>69</b>
3.5.1 Erhebung anthropometrischer und klinischer Daten.....	69

---

3.5.2	Gelenkuntersuchung – WHJS für adulte Patienten mit Hämophilie ..	70
3.5.3	Fragebögen.....	91
<b>3.6</b>	<b>Statistik .....</b>	<b>93</b>
3.6.1	Studienteil I – Entwicklung und Evaluation des WHJS .....	94
3.6.2	Studienteil II – Gelenkstatus und Alter .....	97
3.6.3	Studienteil III – Gelenkstatus und Therapieregime.....	98
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>100</b>
<b>4.1</b>	<b>Studienteil I – Entwicklung und Evaluation des WHJS .....</b>	<b>100</b>
4.1.1	Objektivitätsanalyse .....	100
4.1.2	Reliabilitätsanalyse.....	108
4.1.3	Validitätsanalyse .....	116
<b>4.2</b>	<b>Studienteil II – Gelenkstatus und Alter.....</b>	<b>119</b>
4.2.1	Kontrollprobanden – Gesamtgruppenanalyse .....	119
4.2.2	Kontrollprobanden – Subgruppenanalyse .....	125
4.2.3	Patienten mit schwerer Hämophilie – Gesamtgruppenanalyse .....	132
4.2.4	Patienten mit schwerer Hämophilie – Subgruppenanalyse .....	142
4.2.5	Vergleich zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden – Gesamt- und Subgruppenanalyse.....	146
<b>4.3</b>	<b>Studienteil III – Gelenkstatus und Therapieregime .....</b>	<b>152</b>
4.3.1	Therapieregime Typ B (konservative Gruppeneinteilung auf Grundlage der Substitutionstagebücher - 1 Jahr retrograd) .....	153
4.3.2	Therapieregime Typ B (konservative Gruppeneinteilung auf Grundlage der Substitutionstagebücher - 5 Jahre retrograd) .....	162
4.3.3	Blutungshäufigkeit.....	172
<b>5</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>174</b>
<b>5.1</b>	<b>Studienteil I – Entwicklung und Evaluation des WHJS .....</b>	<b>174</b>
5.1.1	Objektivitätsanalyse .....	174
5.1.2	Reliabilitätsanalyse.....	178
5.1.3	Validitätsanalyse .....	182

---

<b>5.2</b>	<b>Studienteil II – Gelenkstatus und Alter .....</b>	<b>185</b>
5.2.1	Kontrollprobanden – Gesamtgruppenanalyse .....	185
5.2.2	Kontrollprobanden – Subgruppenanalyse .....	189
5.2.3	Patienten mit schwerer Hämophilie – Gesamtgruppenanalyse .....	190
5.2.4	Patienten mit schwerer Hämophilie – Subgruppenanalyse .....	196
5.2.5	Vergleich zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden – Gesamt- und Subgruppenanalyse.....	198
<b>5.3</b>	<b>Studienteil III – Gelenkstatus und Therapieregime .....</b>	<b>199</b>
5.3.1	Therapieregime Typ B (konservative Gruppeneinteilung auf Grund- lage der Substitutionstagebücher - 1 Jahr und 5 Jahre retrograd) .	199
5.3.2	Blutungshäufigkeit .....	204
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick.....</b>	<b>207</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>211</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>235</b>
	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>244</b>
	<b>Anhang.....</b>	<b>253</b>
I	Untersuchungsprotokoll.....	254
II	Klinische Scores .....	264
III	Fragebögen.....	273
IV	Datenbank .....	287
V	Statistische Auswertung.....	288
	<b>Danksagung.....</b>	<b>290</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>291</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ADL	Activities of daily living
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
FROM	Full range of motion
HJHS	Haemophilia Joint Health Score
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
Kp	Krepitation
M.	Musculus
MD	Median
MRI	Magnetresonanzverfahren
MW	Mittelwert
n. b.	nicht beurteilbar
N	Anzahl der Probanden
NRS	Numerische Ratingskala; Selbsteinschätzungsskala zur Beurteilung von Schmerz
n. s.	nicht signifikant
OEMG	Oberflächenelektromyographie
Orth	Orthopädische Hilfsmittel
p	Signifikanzniveau
$r_s$	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
SD	Standardabweichung
SF-36	Short Form-36 (Health Survey); Lebensqualitätsfragebogen
SPSS	Superior Performing Software Systems; Statistikprogramm
Sw	Schwellung
TEP	Totalendoprothese
WFH	World Federation of Hemophilia
WHJS	Wuppertal Haemophilia Joint Score
WHO	World Health Organization; Sitz in Genf, Schweiz
$\alpha$ - und $\beta$ -Fehler	statistischer Fehler erster und zweiter Ordnung

# 1 Einleitung

## 1.1 Physiologie der Hämostase

Die Hämostase ist ein lebenswichtiger Schutzmechanismus des Organismus mit dem Ziel, Blutungen bei Gefäßverletzungen zum Stillstand zu bringen. Physiologisch hat das System die Aufgabe, Defekte der Gefäßwand abzudecken, die Gefäßstruktur nach Verletzung wiederherzustellen und Fließeigenschaften des Blutes zu regulieren (Silbernagl und Lang 2005, S. 64; Freissmuth et al. 2016, S. 446). Entscheidend bei diesem hoch komplexen Ablauf der Hämostase ist das Zusammenspiel von Thrombozyten (corpuskulärer Anteil), plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Faktor I - Faktor VIII), Gerinnungsinhibitoren (Hemmstoffe), Endothelzellen (bei Schädigung der Gefäßinnenwand) und dem fibrinolytischen System (Proteine, die Fibrin auflösen).

Hierbei wird eine primäre (thrombozytäre Blutgerinnung) und sekundäre (plasmatische Blutgerinnung) Komponente unterteilt. Nur im Zusammenspiel von primärer und sekundärer Hämostase wird eine effiziente Blutstillung ermöglicht (Freissmuth et al. 2016, S. 447).

Die *primäre Hämostase* wird durch Thrombozyten vermittelt, dauert einige Sekunden bis wenige Minuten an und wird in drei Phasen unterteilt: Thrombozytenadhäsion, reversible Plättchenaggregation und Bildung eines irreversiblen Thrombozytenpropfes.

Nach der Gefäßläsion durch Vasokonstriktion über die Freisetzung von Endothelin und PAF (platelet activating factor) adhären Thrombozyten an den subendothelialen Kollagenfasern des verletzten Bereichs. Durch die in ihrer morphologischen Form veränderten (Ausbildung zytoplasmatischer Fortsätze, sog. Pseudopodien) und aktivierten Thrombozyten werden Mediatoren, wie bspw. Serotonin und Faktor V freigesetzt. Es kommt zur weiteren Anhaftung der Thrombozyten über von-Willebrand-Faktor (vWF), der von Megakaryozyten oder Endothelzellen gebildet wird. Es wird die vorübergehende reversible Thromozytenaggregation eingeleitet, wobei diese Interaktion über den Glykoprotein-Ib-Rezeptor wenig stabil ist (Behrends 2010, S. 182). Erst nach sekundärer Hämostase kommt es zur endgültigen Blutgerinnung. Durch eine effiziente Bildung von Fibrinsträngen ist die Entstehung eines stabilen Wundpfropfes im Rahmen der Verletzung größere Gefäße von wich-

## Einleitung

tiger Bedeutung (Freissmuth et al. 2016, S. 447). Die nachfolgende Aktivierung der Blutgerinnung in Folge morphologischer und biochemischer Veränderungen führt zur Entstehung eines Fibrinnetzes. Schließlich wird durch die Vermittlung von Calciumionen und Phospholipiden und durch die Einlagerung von Blutzellen der rote Thrombus zum stabilen Wundverschluss gebildet. Die endgültige Festigkeit erhält der Thrombus durch die Kontraktion des Thrombosthenin aus den Thrombozyten, die mit Fibrinfäden vernetzt sind (Behrends et al. 2012, S.181).

Die *sekundäre Hämostase* ist vom Zusammenspiel des fibrinolytischen Systems und der plasmatischen Gerinnungsfaktoren abhängig. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die plasmatischen Gerinnungsfaktoren (Tab. 1).

**Tab. 1: Plasmatische Gerinnungsfaktoren (in Anlehnung an Thews 1999, S. 137; Kemkes-Matthes et al. 2001, S. 3; Behrends et al. 2012, S. 181)**

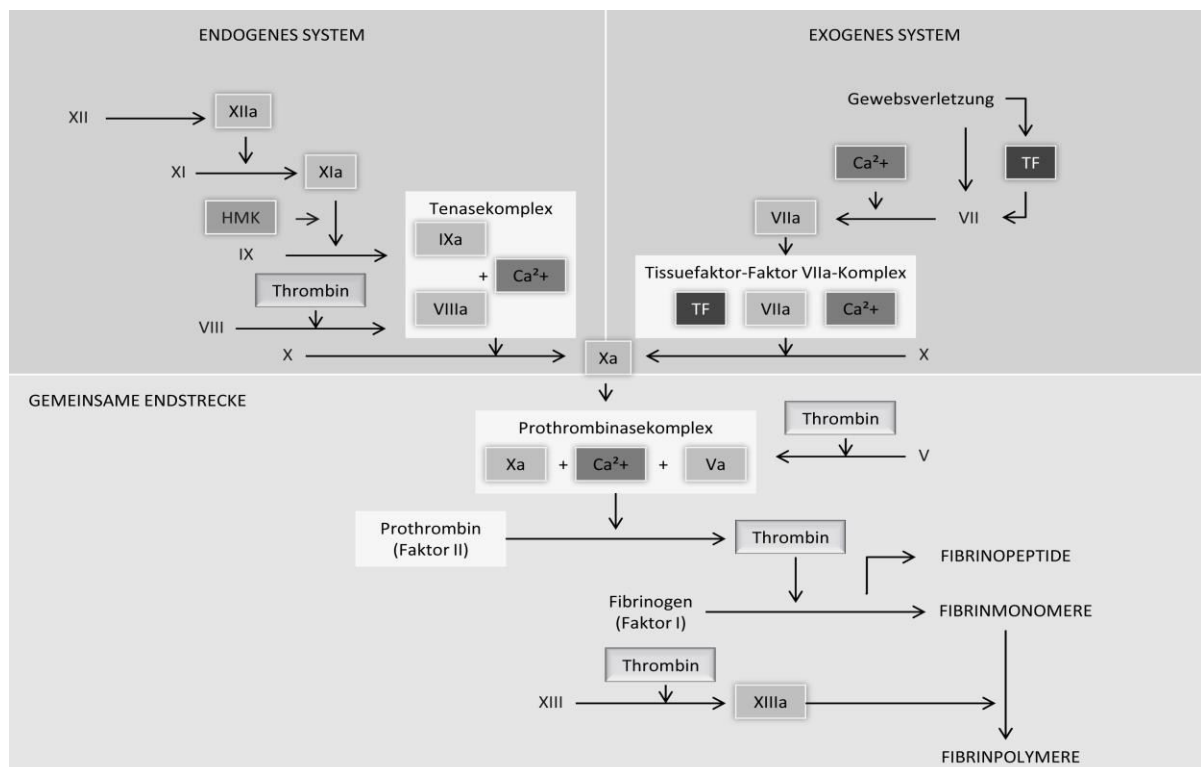
Faktor	Bezeichnung	Halbwertszeit (h)	Funktion
I	Fibrinogen	96-144	Vorstufe des Fibrins
II	Prothrombin	48-72	Serin-Protease
III	Gewebethromboplastin (Gewebethrombikinasen)		Kofaktor
IV	ungebundenes Ca <sup>2+</sup>		Kofaktor bei der Aktivierung der Gerinnungsfaktoren
V (VI)*	Proakzelerin (Akzelerator-Globulin)	7-10	Bestandteil der Prothrombinase
VII	Prokonvertin	3-6	Serin-Protease
VIII	Antihämophiles Globulin A	8-12	Kofaktor bei der Aktivierung von Faktor X
IX	Antihämophiles Globulin B Christmas-Faktor	16-24	Serin-Protease, Kontaktfaktor
X	Stuart Power Faktor	20-60	Serin-Protease, Bestandteil der Prothrombinase
XI	Plasma-Thromboplastin- Antecedent-Faktor (PTA, Rosenthal-Faktor)	48-72	Serin-Protease, Kontaktfaktor, aktiviert Faktor IX
XII	Hagemann-Faktor	48-72	Serin-Protease
XIII	Fibrin-stabilisierender Faktor	72-120	Transglutaminase, bewirkt die Vernetzung des Fibrins
XIV	hochmolekulares Kininogen (HMK, Fitzgerald-Faktor)		
XV	Präkallikrein (PKK, Fletcher-Faktor)		

Bezeichnung der Faktoren: nach ihrer Entdeckung der Reihenfolge nach mit römischen Zahlen. \* Nach der Entdeckung des FVI wurde dieser eliminiert, da FVI mit FV identisch ist (Arastéh 2013, S.1274-1275).



# Einleitung

Mit Ausnahme des Faktors IV (Kalzium,  $\text{Ca}^{2+}$ ) sind alle Faktoren Proteine mit Enzymwirkung. Die Faktoren V, XIII, Protein C und Fibrinogen wirken als Kofaktoren und bestimmen durch Aktivierung die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufes. Die Bildung der Faktoren II, VII, IX, X, XI, XII tragen in ihrem aktiven Zentrum die Aminosäure Serin und werden daher als Serinproteasen bezeichnet (Unterfamilie der Peptidasen). Die Bildungsdauer der Faktoren II, VII, IX und X ist langsam (1-3 Tage) und zudem ist hierfür Vitamin K notwendig (Arastéh 2013, S. 1274-1275). Die Synthesierung aller Faktoren bis auf von-Willebrand-Faktor findet in der Leber statt (Freissmuth et al. 2016, S. 447).



**Abb. 1: Ablauf der Blutgerinnung** (eigene Darstellung in Anlehnung an Arastéh 2013, S.1274; TF = Gewebsthorboplastin, HMK = hochmolekulares Kininogen) Der initiale Reiz zur Aktivierung des extrinsischen Systems ist der Gefäßdefekt. Aufgrund dieser Gefäßverletzung wird Gewebsthorboplastin (Faktor III, FIII), auch bekannt als Tissue-Faktor (TF) oder CD142, freigesetzt, wodurch sich FVII an FIII bindet und zu FVIIa aktiviert werden kann. Durch diesen entscheidenden Vorgang des Gerinnungsfaktorkomplexes (TF und FVIIa) kommt es zur Aktivierung der Faktoren IX, X, IXa und Xa, welche wiederum für die Entstehung von Tenase- (FVIIIa und IXa) und Prothrombinasekomplexes (FVa, FXa, Phospholipide, Kalzium) notwendig sind. Dieser Prothrombinasekomplex führt zur Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Thrombin ist für die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin erforderlich und durch den fibrinstabilisierenden Faktor XIIIa können schließlich die Fibrinmonomere zu unlöslichen Fibrinpolymeren vernetzt werden. Thrombozyten können keinen TF bilden, daher können sie auch nicht den Gerinnungsablauf starten. Wachstumsfaktoren stimulieren TF. Für das intrinsische Gerinnungssystem sind FXII, XI, Präkallikein und Kininogen essentiell. Es wird durch toxische Substanzen aktiviert (Arastéh 2013, S.1274-1275; Butenas und Mann 2002; Geddings und Mackman 2014).

## Einleitung

---

Der plasmatische Gerinnungsprozess (sekundäre Hämostase) erfolgt über eine kaskadenartige Aktivierung der Gerinnungsfaktoren mit dem Ziel der Bildung eines Fibringerinnsels (Abb. 1).

Der exogene (Extrinsic-System) Weg mit einem sehr schnellen Aktivierungsprozess und die endogene (Intrinsic-System) Aktivierung über mehrere Zeitstufen bilden anschließend durch die gemeinsame Endstrecke Prothrombin (Faktor II) aus, welches in Thrombin umgewandelt wird und damit eine suffiziente Hämostase gewährleistet. Dieses entstandene proteolytische Enzym spaltet Fibrinogen (Faktor I) und infolgedessen wird die Bildung von Fibrin eingeleitet.

Im Rahmen des proteolytischen Prozesses, der Fibrinolyse, wird aus dem in der Leber synthetisierten Vorgängerprotein Plasminogen Plasmin aktiviert. Nun kann durch das aktivierte Plasmin die enzymatische Spaltung des Fibrins in lösliche Fibrinospaltprodukte (D-Dimäre) erfolgen und die Durchlässigkeit der Gefäße wieder gewährleistet werden. Das Gerinnungssystem und das fibrinolytische System stehen demnach durch bestimmte Regelmechanismen physiologisch in einem dynamischen Gleichgewicht (Arastéh 2013, S. 1275; Geddings und Mackman 2014).

### 1.2 Hämophilie

Die Hämophilie („haima“-altgriech. = Blut; „philéin“-griech. = lieben, hinneigen), eine Erbkrankheit, im Volksmund auch „Bluterkrankheit“ oder „Krankheit der Könige“ genannt, ist eine hereditäre Koagulopathie mit X-chromosomal rezessiver Vererbung, die aufgrund unzureichender Funktion spezifischer Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) und IX (Hämophilie B) eine erhöhte Blutungsneigung in Abhängigkeit der Aktivitätsminderung bewirkt (Jansen et al. 2008).

Ein Mangel, Fehlen oder eine Funktionsstörung einer der Gerinnungsfaktoren kann zu einer nicht ausreichenden Fibrinbildung und somit zu einer Blutungsneigung führen. Die Hämophilie A (Faktor VIII, „klassische Form“, 80 %-85 %) tritt mit einer Prävalenz von 1:5.000 aller weltweiten Geburten männlichen Geschlechts und bei 1:25.000 bei der Hämophilie B („Christmas disease“, 15 %) auf. Die relative Häufigkeit der Hämophilie A gegenüber der Hämophilie B wird mit einer hohen Neumutationsrate des Faktor VIII-Gens begründet (Pötzsch und Madlener 2010, S. 335-336; White et al. 2001). Weltweit leiden 400.000 Menschen an der Krankheit Hämophilie (Srivastava et al. 2012).

## Einleitung

---

In jüdischen Schriften aus dem 2. Jahrhundert vor Christus wurde erstmalig von Blutern berichtet. Der amerikanische Arzt John Conrad Otto aus Philadelphia beschrieb 1803 die Hämophilie mit ihren typischen klinischen und hereditären Aspekten als „hemorrhagic disposition“. 1822 wurde der Begriff „Hämorrhaphilia“ („Neigung/Liebe zu Blutungen“) von Johann Lucas Schönlein geprägt und von Friedrich Hopff in seiner Dissertation wissenschaftlich benannt. Besonderes Interesse dieser seltenen Erkrankung bestand damals schon und war im Bewusstsein der Öffentlichkeit präsent, weil Königin Victoria von England und Irland Konduktorin (Überträgerin) war und ihr Sohn nach vielen, qualvollen Blutungsepisoden mit 31 Jahren an einer Hirnblutung starb.

Beide Erkrankungen (Hämophilie A und B) werden rezessiv vererbt, daher kann ein Allel des gesunden X-Chromosoms das Allel des defekten X-Chromosoms kompensieren, wonach sich die Krankheit in der Regel bei Männern manifestiert, während die Frau als Konduktorin vorkommt und phänotypisch fast immer gesund ist. Im Fall der Vererbung des gesunden X-Chromosoms sind die Kinder gesund, sofern keine spontane Mutation auftritt. Die männlichen Nachkommen einer phänotypisch gesunden Mutter mit defekten X-Chromosomen (Konduktorin) und einem gesunden Vater sind statistisch gesehen zur Hälfte hämophil, die weiblichen Nachkommen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 50% Konduktorinnen. Falls der Vater an Hämophilie erkrankt ist und die Mutter genotypisch gesund ist, sind die Söhne gesund, aber die Töchter Konduktorinnen. Aus einer Verbindung einer Konduktorin und eines hämophilen Vaters sind die Töchter zu 50 % weibliche Bluter, 50 % Konduktorinnen und die Söhne zu 50 % Gesunde und zu 50 % Bluter. Bei einer genotypisch erkrankten Mutter liegt somit die Wahrscheinlichkeit bei 25 %, ein phänotypisch an Hämophilie erkranktes Kind zu gebären (Kemkes-Matthes et al. 2001).

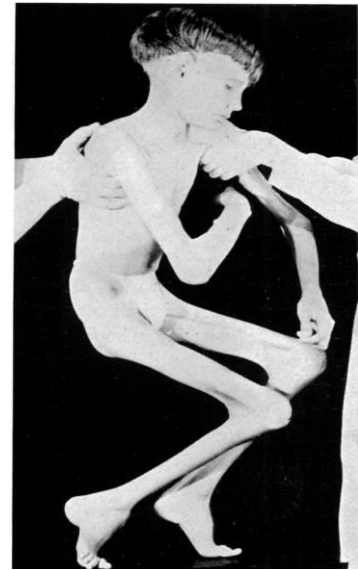
### 1.2.1 Pathophysiologie der Hämophilie A und B

Die primäre Hämostase kann bei Fehlen des Faktors VIII oder IX normal ablaufen, d.h. bei kleineren Verletzungen kommt es zur Bildung eines Thrombozytenpfropfs, der die Wunde vorläufig verschließt. Da aber beide Faktoren für das intrinsische System nötig sind, ist die sekundäre Hämostase gestört und die Gerinnungszeit verlängert. Somit ist das intrinsische plasmatische Gerinnungssystem aufgrund des Defekts von Faktor VIII bzw. IX weniger aktiviert. Es resultiert daraus eine geringere

## Einleitung

Aktivierung des Faktors X mit verzögerter und verminderter Thrombin- und Fibrinbildung sowie eine unzureichende Stabilisierung des Thrombozytenaggregats.

Damals führten diese Blutungen ohne Behandlung zu Nachblutungen und schließlich zum Tode. Noch bis Anfang der 1960er Jahre betrug die durchschnittliche Lebenserwartung eines Patienten mit Hämophilie 16 Jahre (Abb. 2) (Barthels 2006; Goodeve et al. 2012).



**Abb. 2: Siebenjähriger Junge mit schwerer Hämophilie mit irreversiblen Fehlstellungen der Gelenke, (Key 1932)**

Beide Defekte unterscheiden sich jedoch vom Ausmaß des Auftretens. Der klinische Schweregrad der Hämophilie (Tab. 2) ist vom Ausmaß des Aktivitätsverlusts abhängig. Die im Labor gemessene Faktor VIII- oder IX-Aktivität korreliert umgekehrt mit der klinischen Symptomatik. Die Faktoraktivität ist genetisch determiniert und demnach innerhalb der Familie konstant. Je geringer die Restaktivität, desto schwerer ist die Verlaufsform der Krankheit (Jansen et al. 2008).

Ca. 45 % aller Patienten mit Hämophilie leiden an einer schweren Form des Gendefekts mit einer Restaktivität von unter 1 %. Bei diesen Patienten treten schwere Gelenk- und Muskelblutungen aufgrund eines Traumas oder auch spontan auf. Gelenkblutungen stellen bei der Hämophilie die klinische Hauptmanifestation dar. Etwa 80 % dieser Blutungen betreffen die Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke, weniger die Hüft- und Schultergelenke. Patienten mit einer mittelschweren Hämophilie sind in den meisten Fällen nur schwach betroffen, können aber unter Umständen auch hämophile Arthropathien entwickeln (Oldenburg und Barthels 2008).

**Tab. 2: Blutungsmanifestation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie nach (Srivastava et al. 2012, White et al. 2001; Oldenburg und Barthels 2008, S. 336)**

Schweregrad	Faktor VIII / IX	Blutungserscheinungen
<b>Schwere Hämophilie</b>	<1 % Restaktivität	Muskel- und Gelenkblutungen (vor allem in den großen gewichtstragenden Gelenke), Spontanblutungen, abnorme Blutungen bereits nach kleinen Verletzungen
<b>Mittelschwere Hämophilie</b>	1-5 % Restaktivität	Gelenkblutungen seltener und weniger ausgeprägt, Spontanblutungen gelegentlich
<b>Leichte Hämophilie</b>	>5 % Restaktivität	Gelenkblutungen nur nach schweren Verletzungen und invasiven Eingriffen, Spontanblutungen selten, langfristig unauffällig

Muskel- und Gelenkblutungen treten bei einer Gerinnungsaktivität ab 5 % (leichte Hämophilie) nur im Rahmen schwerer Verletzungen oder erster invasiver Eingriffe auf (Oldenburg und Barthels 2008). Aufgrund der großen Anzahl unterschiedlicher Genmutationen erschließt sich die hohe Schweregradvariabilität der hämophilen Arthropathie (Srivastava et al. 2012).

### 1.2.2 Diagnostik

Die Routinediagnostik beinhaltet eine klassische Eigen- und Familienanamnese, körperliche Untersuchung und einen allgemeinen Gerinnungstest zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT). Liegt ein Mangel an Faktor VIII vor, dann ist die Blutgerinnungszeit in jedem Fall verlängert, gemessen als aPTT. Die Diagnose der Hämophilie B gilt mit dem klinischen Nachweis eines isolierten Faktor IX-Mangels als gesichert und lässt sich mit einem spezifischen Test oder dem Thromboplastinbildungstest nachweisen. Die Blutungszeit der Hämophilie B ist normal. Eine spezielle Diagnose der Form und des Schweregrades kann nur über eine Einzelfaktorenanalyse gestellt werden. Die Gleichartigkeit der klinischen Symptome erklärt sich durch die Kofaktor-Funktion des Faktors VIII für die Serin-Protease Faktor IX bei der Aktivierung von Faktor X. Ein nachgewiesener Faktor VIII-Mangel verlangt allerdings eine weiterführende Differentialdiagnostik zum Ausschluss des von-Willebrand-Syndroms (vWS). Die Subhämophilie (leichte Hämophilie) wird in den meisten Fällen durch einen Zufallslaborbefund diagnostiziert (Piper 2007; Raffini und Manno 2007; Oldenburg und Barthels 2008). Zu beachten ist, dass bislang keine Konsensusempfehlung hinsichtlich der Methodenwahl besteht. Es ist nicht klar, welches Verfahren besser den Schweregrad der Hämophilie reflektiert. Vor allem bei der leichten Form der Hämophilie existieren keine reproduzierbaren Ergebnisse bei der Testung, da die aPTT von vielen Testbedingungen abhängig und bisher keine Standardisierung erreicht worden ist. Daher sollte immer bei klinischem Verdacht und normaler aPTT, eine spezielle Differentialdiagnostik durchgeführt werden (Barthels 2013, S. 107-109).

### 1.2.3 Behandlungsmöglichkeiten

Es besteht derzeit keine Möglichkeit, die Hämophilie A oder B zu heilen. Für die meisten Faktormangelzustände stehen seit Anfang der 1970er Jahre Gerinnungsfaktoren in unterschiedlich gereinigter Form zur Verfügung. Die intravenöse Gabe

## Einleitung

---

von Gerinnungsfaktorenkonzentraten (Substitution) stellt die Grundlage der heutigen Therapie dar. Ziel dieser Behandlung ist die Anhebung der Faktorkonzentration, um die Aktivität des fehlenden Faktors in einem hämostatisch ausreichenden aktiven Bereich zu halten. Diese können einerseits aus menschlichem Plasmaspenden (pd = plasma-derived, pdFVIII, pdFIX) gewonnen, zum anderen durch biotechnologisch hergestellte Faktorenkonzentrate aus rekombinantem Faktor VIII (r = recombinant, rFVIII) hergestellt werden (Transfusionsmedizin und Immunhämatologie 2010). Im Rahmen der Substitutionstherapie werden prinzipiell zwei Behandlungsformen unterschieden:

1. On-Demand Behandlung (Bedarfsbehandlung)
2. Prophylaktische Behandlung (blutungsverhütende Dauerbehandlung)

Die Bedarfstherapie (On-Demand Behandlung) beinhaltet die Gabe von Gerinnungsfaktoren direkt bei akuten Blutungen oder bevorstehenden operativen Eingriffen. Dosierung und Zeitraum sind dabei von verschiedenen Faktoren, wie u.a. vom Alter, Gewicht oder Art der Blutung abhängig. Bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie kann die Therapie als On-Demand Behandlung oder ggf. auch als Dauerbehandlung in Abhängigkeit der Blutungshäufigkeit und klinischen Situation erfolgen. Wohingegen bei Patienten mit milder Hämophilie durch Applikation eines synthetisch hergestelltes Proteins DDAVP (1-Desamino-8-D-Arginin-Vasopressin) ein stimulierender Effekt auf die Endothelzellen wirkt und zu einem 3- bis 4-fachen Anstieg des Faktor VIII- und der vWS-Aktivität im Blut führt (Oldenburg und Barthels 2008; Transfusionsmedizin und Immunhämatologie 2010). Lediglich bei starken Blutungen oder bevorstehenden chirurgischen Eingriffen werden bei diesem Schweregrad Faktorpräparate verwendet. Vorteile sind Risikovermeidung (u.a. Hemmkörperentwicklung) und geringere Kosten. Eine Kontraindikation zu DDAVP besteht bei Kindern unter 4 Jahren aufgrund von unerwünschtem Blutdruckabfall, Hyponatriämie, zerebralen Krämpfen und Kopfschmerzen (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009). Entsprechend der World Federation of Hemophilia-Leitlinien (Tab. 3) wird die prophylaktische Therapie in eine primäre (abhängig vom Alter bzw. Zeitpunkt der ersten Blutung), sekundäre und tertiäre Prophylaxe unterschieden (Srivastava et al. 2012).

# Einleitung

Tab. 3: Definitionen hämophilie-spezifischer Therapieprotokolle (Srivastava et al. 2012)

Protocol	Definition
<b>Episodic (On-Demand treatment)</b>	Treatment given at the time of clinically evident bleeding
<b>Continuous prophylaxis</b>	Regular continuous* treatment initiated in the absence of documented osteochondral joint disease, determined by physical examination and/or imaging studies, and started before the second clinically evident large joint bleed and age years**
<b>1. Primary prophylaxis</b>	
<b>2. Secondary prophylaxis</b>	Regular continuous* treatment started after two or more bleeds into large joints** and before the onset of joint disease documented by physical examination and imaging studies
<b>3. Tertiary prophylaxis</b>	Regular continuous* treatment started after the onset of joint disease documented by physical examination and plain radiographs of the affected joints
<b>Intermittent (periodic) prophylaxis</b>	Treatment given to prevent bleeding for periods not exceeding 45 weeks in the year

\* Continuous is defined as the intent of treating for 52 weeks per year and receiving a minimum of an a priori defined frequency of infusions for at the 45 weeks (85 %) of the year under considerations

\*\* Large joints = ankles, knees, hips, elbows and shoulders

Die World Federation of Hemophilia (WFH) spricht von einer primären Prophylaxe, wenn eine kontinuierliche Langzeitbehandlung, die vor dem 3. Lebensjahr, bei nicht nachweisbarer Gelenkschädigung und vor einer zweiten klinisch relevanten Gelenkblutung begonnen wird. Tagliaferri et al. sprechen diesbezüglich von dem Goldstandard zum Erhalt der Gelenkfunktion bei Patienten mit schwerer Hämophilie (Tagliaferri et al. 2008). Erfolgt die Prophylaxe erst nach mehr als zwei Gelenkblutungen, jedoch bei Abwesenheit einer nachweisbaren blutungsinduzierten Gelenkpathologie, so liegt laut Definition der WFH eine sekundäre Prophylaxe vor. Die tertiäre Prophylaxe beschreibt die kontinuierliche Prophylaxe mit nachweisbaren Gelenkschäden, um Blutungen vorzubeugen, wobei bereits nachweisbare Gelenkschädigungen existieren (Srivastava et al. 2012).

Im Rahmen der Substitutionstherapie bei Patienten mit schwerer Hämophilie empfiehlt die WFH, die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Bundesärztekammer (BÄK) die prophylaktische Substitutionstherapie mit dem Ziel einen Anstieg des jeweiligen Faktors von 1-2 % zu bewirken. Bereits 10 Minuten nach Infusionsende ist dabei die Recovery (Wiederfindungsrate) erreicht und infolge der Verteilung und Eliminierungsreaktion kommt es dann zum Aktivitätsverlust des jeweiligen Faktors (Faktor VIII: 12 h, Faktor IX: 18-24 h). Aus diesem Grund wird eine 3-mal wöchentli-

## Einleitung

---

che Gabe eines Faktor XIII-Konzentrats oder 2-mal wöchentlichen Gabe eines Faktor IX-Konzentrats empfohlen (Srivastava et al. 2012; Kemkes-Matthes et al. 2001; Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009). Die Dosierung der Gerinnungsfaktoren erfolgt in Einheiten und wird in „Internationale Einheiten“ (IE oder IU) angegeben (Barthels 2013). Es gilt allgemein folgende Vorgabe: 1 IE Konzentrat/kg Körpergewicht (KG) hebt den Spiegel des substituierenden Faktors um 1 % an (Kemkes-Matthes et al. 2001). Die Dosierung der prophylaktischen Substitutionstherapie richtet sich nach dem individuellen Faktorbedarf, also der Restaktivität, der Faktorenhalbwertszeit, dem klinischen Zustand (u.a. Gelenksituation, Komorbiditäten) und nach ggf. Blutungslokalisation, Blutverlust und Größe der Wundfläche. In der Regel beträgt die Dosis 20-30 IE/kg/KG für die Hämophilie A und 20 IE/kg/KG für die Hämophilie B (Barthels 2013), wobei zwei etablierte Standardtherapieprotokolle der Prophylaxe gemäß der WFH-Leitlinien hierbei zu berücksichtigen sind:

- “1. Malmö protocol: 25-40 IU/kg per dose administered three times a week for those with hemophilia A, and twice a week for those with hemophilia B
  2. Utrecht protocol: 15-30 IU/kg per dose administered three times a week for those with hemophilia A, and twice a week for those with hemophilia B”
- (Srivastava et al. 2012).

Demzufolge richten sich die Empfehlungen der Gerinnungsfaktordosierung nach dem Therapieregime, den unterschiedlichen Typen der Gerinnungsfaktoren und der primären Versorgung durch Comprehensive Care Center (CCC). Grundsätzlich sind jedoch keine allgemeingültigen exakten indikationsbezogenen Dosierungsempfehlungen der Faktoren möglich. Ursachen für die „ungenauen“ Empfehlungen der zu verwendenden Faktormenge leiten sich aus der Deutschen Behandlungsleitlinie für die Hämophilie-Therapie ab (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009):

- Kriterien des Patientenkollektivs bezüglich des Alters, der Vorgeschichte, des Schweregrades, der individuell unterschiedlichen Recovery und Halbwertszeit, der möglichen Hemmkörperbildung und der Therapienebenwirkungen
- Klinische Patientensituation hinsichtlich der Blutungshäufigkeit und Blutungslokalisation, der Gelenksituation, der Begleiterkrankungen und des Behandlungsanlasses



## Einleitung

---

- soziale Patientensituation

Anhand dieser nationalen Empfehlungen und internationalen Leitlinien muss zudem der ökonomische Aspekt im Rahmen der Hämophilie-Behandlung herausgestellt werden. Die enorm hohen Therapiekosten pro Patient und je Behandlungsfall trotz der vergleichsweise geringen Anzahl von Patienten mit Hämophilie entstehen vor allem aufgrund teurer Herstellungsprozesse von hochgereinigten Faktorpräparaten (Feldman 2012). Nach Erhebungen von Carlsson et al. schwanken die mittleren jährlichen Kosten für einen 30-jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie zwischen 44.324 Euro und 59.341 Euro im Rahmen der bedarfsgerechten On-Demand Therapie und zwischen 129.965 Euro und 162.271 Euro für die prophylaktische Substitution (Carlsson et al. 2004). Dazu wurden die Daten von 156 Patienten mit schwerer Hämophilie aus Norwegen und Schweden über 11 Jahre analysiert. Diesbezüglich zeigen Manco-Johnson et al., dass die jährlichen Kosten von Medikamenten zur Behandlung der schweren Hämophilie von \$ 300.000 pro Jahr überschreiten (Manco-Johnson et al. 2007b). In Deutschland und Schweden ist der Faktor VIII- und IX-Verbrauch weltweit am höchsten (4 IE Faktor VIII/Einwohner) (Transfusionsmedizin und Immunhämatologie 2010). Ohne adäquate Substitutionstherapie würden immer wiederkehrende Blutungsepisoden zu schweren Gelenkschäden und damit zu erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führen (Fischer et al. 2003). Um die Entwicklung solcher Gelenkveränderungen schon bei Kindern zu vermeiden bzw. entgegenzuwirken, wird die prophylaktische Behandlung solange empfohlen bis die Wachstumsphase abgeschlossen ist, um möglichst keine Gelenkblutung entstehen zu lassen (Seuser et al. 2008). Den Nutzen und die klaren Vorteile der prophylaktischen Behandlung gegenüber der On-Demand-Therapie bei Kindern mit schwerer Hämophilie konnten bereits Manco-Johnsen et al. und Gringeri et al. in randomisiert kontrollierten Studien belegen (Manco-Johnson et al. 2007a; Gringeri et al. 2011). Eine aktuelle Studie von Mondorf et al. zeigte ebenso die deutliche Überlegenheit der Prophylaxe im Hinblick auf Notwendigkeit eines Gelenkersatzes, Gehstrecke und -geschwindigkeit sowie Teilhabe an diversen Sportprogrammen (Mondorf et al. 2013). Des Weiteren wird der positive Nutzen und die klinische Bedeutung der primären prophylaktischen Substitutionstherapieform im Kindes- und Jugendalter durch zahlreiche Studien bestätigt (Aledort et al. 1994; Dzinaj et al. 1996; Löfqvist et al. 1997; van den Berg et al. 2001; Coppola et al. 2008; Groen et al. 2011; Bladen et

al. 2013; Ljung 2013). Demzufolge können klare Empfehlungen bezüglich der Behandlungsform bei Kindern mit Hämophilie getroffen werden, während konkrete Aussagen zum Substitutionsregime speziell bei hämophilen Erwachsenen in Bezug auf die Gelenksituation fehlen und in prospektiven, möglichst longitudinalen Studien untersucht werden müssen (Richards et al. 2007; Valentino et al. 2011; Fischer et al. 2002a; Fischer et al. 2002b; Valentino 2009; Zappa et al. 2012). Zur Behandlung und Verhütung von Blutungen sowie Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Muskel- und Gelenkfunktion stehen zudem konservativ medikamentös-physikalische Therapiemaßnahmen und die Physio- und Sporttherapie in Kombination mit einer Substitution der Gerinnungspräparate im Vordergrund. Ziel der Therapie ist die Prävention der hämophilen Arthropathie (Manco-Johnson et al. 2007a). Dabei sind unter Berücksichtigung hämophilie-spezifischer Besonderheiten und Restriktionen, Trainingsübungen zur Körperwahrnehmung, Gelenkmobilisation, Tonusregulierung und Muskelaktivierung von entscheidender Bedeutung (Herbsleb et al. 2008). Die Physio- und Sporttherapie stellt daher eine weitere essentielle Säule im Rahmen der Hämophilie-Behandlung dar. Heutzutage besteht nach erfolgloser konservativer Behandlung die Möglichkeit, bei starken Fehlstellungen und zunehmenden Kontrakturen, eine Synovektomie bzw. eine offene oder arthroskopische Frühsynovektomie zur Entfernung der hypertrophierten Synovia durchzuführen (Gilbert und Radomisi 1997), wodurch die Progression der Arthropathie verzögert und die Blutungsfrequenz reduziert werden kann (Erlemann et al. 1992). Im Endstadium der hämophilen Arthropathie bei unerträglichen Schmerzen, ist ein endoprothetischer Gelenkersatz indiziert (Reichel et al. 2001).

### **1.2.4 Komplikationen**

In den Anfangsjahren der Substitutionstherapie kam es zur Kontamination der aus Plasma hergestellten Faktorkonzentrate mit Hepatitis B- und C-Viren und Ende 1970er sowie Anfang der 1980er Jahre mit HIV-Erregern. Durch die zunehmende Verbreitung der HI-Viren durch verunreinigte Blutprodukte, konnten bei 50-60 % aller Hämophilie-Patienten in Europa und USA HIV-Titer nachgewiesen werden (Hiller 2002). Eine aktuelle und retrospektive Morbiditäts- und Mortalitätserhebung von Hämophilie-Patienten in Deutschland zeigt, dass die Mortalität durch HIV/AIDS aufgrund der seit 1995 entwickelten HIV-Medikamente immer weiter abnimmt, wobei die bestehenden HIV-Infektionen immer noch ein Problem darstellen (Schramm und

## Einleitung

---

Rieger 2012). Zu den sehr seltenen, aber pathognomonischen Komplikationen zählen die Pseudotumore (Abb. 3), die sich aus persistierenden Blutungen in nicht abheilenden blutgefüllten Zysten entwickeln und deren Pathophysiologie noch nicht vollständig geklärt ist.



**Abb. 3: Pseudotumor mit einem Oberschenkelumfang rechts von 105 cm (Witzel et al. 1973)**

Bei 1-2 % der Patienten mit Hämophilie mit schwerer Verlaufsform treten diese Pseudotumore typischerweise im Bereich des Beckens und des Femurs auf. Ossifikationen und Kalzifikationen werden häufig in den Pseudotumoren gefunden. Aufgrund der teilweise erheblichen Größe, sollte ein Pseudotumor chirurgisch entfernt werden, da eine konservative Behandlung schlecht zugänglich ist (Berdel et al. 2009).

Kurzfristige unerwünschte Arzneiwirkungen, wie thromboembolische Komplikationen, Fieber, Kopfschmerzen oder allergische Reaktionen treten seit Einführung der hochreinen Gerinnungsfaktoren nur noch gelegentlich auf (Barthels 2013, S. 107-109). Die schwerwiegendste Begleiterkrankung im Rahmen der Substitutionstherapie ist die Entwicklung von Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen den substituierten Faktor (Oldenburg und Barthels 2008; S. 335-347; Gouw und van den Berg 2009). Durch die Neutralisation des Hemmkörpers kommt es zu einer schnellen Inaktivierung des zugeführten Faktor VIII. Das heißt das Immunsystem nimmt den Faktor als körperfremdes Eiweiß wahr. Die Substitutionstherapie versagt mit der üblichen Dosierung. Ein solcher Hemmkörper wird von ca. 25 % der Patienten mit schwerer Hämophilie A innerhalb der ersten 10-15 Expositionstage der Therapie gebildet (Oldenburg und Barthels 2008), wobei über die letzten Jahrzehnte die Angabe der Prävalenz und Inzidenz sehr unterschiedlich war (Prävalenz 7 % bis 18 %, Inzidenz 20 % bis 50 %) (Barthels 2006). Die Arbeitsgruppe um Gouw et al. konnte erstmals zeigen, dass sich das Risiko für Hemmkörperbildung bei frühzeitigem Beginn einer prophylaktischen Therapie im Gegensatz zu einer frühen intensiven Prophylaxe um

60 % reduziert (Gouw und van den Berg 2009). Kurnik und ihre Kollegen konnten bestätigen, dass durch einen frühzeitigen Start mit einer einmal wöchentlichen und niedrigdosierten Prophylaxe die Gefahr für eine Hemmkörperentwicklung herabsetzt (Kurnik et al. 2010). Mondorf et al. bewiesen, dass Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B und mit einer in der Kindheit begonnenen On-Demand Behandlung signifikant häufiger Inhibitoren entwickeln als Patienten, die als Erstsubstitutionstherapieform eine Prophylaxe erhielten (Mondorf et al. 2013b). Zur dauerhaften Eliminierung des Hemmkörpers wird eine Immuntoleranztherapie (ITT) und symptomorientierte Blutungsbehandlung empfohlen (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten 2009; Brackmann et al. 1996). Diese Therapieoption (ITT) ist durch eine sehr hohe Intensität (hohe Substitutionsfrequenz und -dosierung) und durch eine ungewisse Prognose charakterisiert und es können für erwachsene Patienten mit Hemmkörpern Kosten in Höhe von 14 Mio. Euro pro Patient/Jahr entstehen (Häussler und Amelung 2008, S. 94; Oldenburg und Barthels 2008). Auerswald et al. weisen auf bis zu 17 Mio. Euro pro Patient/Jahr hin (Auerswald et al. 2004).

### 1.3 Hämophile Arthropathie

*„Patients usually recognize early symptoms of bleeding, even before the manifestation of physical signs. This is often described as a tingling sensation or ‘aura‘“ (Scully 2014; S. 224).*

Die Patienten verspüren durch bewusstes Wahrnehmen des Gelenks und Druckgefühl an der betroffenen Stelle lange Zeit bevor die Blutung klinisch funktionell manifest ist, eine so genannte „Aura“ (Srivastava et al. 2012). Hierbei wird von einer sehr empfindlichen subjektiven und verlässlichen Wahrnehmung des Patienten gesprochen (Depka Prondzinski und Kurnik 2008). Die sofortige Gabe von Faktorpräparaten stellt die erste und wichtigste Behandlungsmaßnahme bei Gelenkblutungen dar, um Langzeitschäden des Bewegungsapparates und damit auch funktionelle Behinderungen zu vermeiden bzw. zu reduzieren (Aledort et al. 1994a). Weitere Sofortmaßnahmen sind u.a. kurzzeitige Ruhigstellung, Eis Anwendung und Medikamenteneinnahme (z.B. Schmerzmittel). Klinische Merkmale einer akuten Gelenkblutung können Überwärmung, Schwellung, Schmerzen, verminderte Beweglichkeit, Kribbeln und Völlegefühl im Gelenk sowie Muskelspasmen sein (Seuser et al. 2008; Roosendaal et al. 1999a). Weiterhin sind oftmals Achsenabweichung, Krepitation

## Einleitung

---

(knirschendes Geräusch bei Gelenkbewegung) und Kontrakturen in den Gelenken zu beobachten. Srivastava et al. verweisen auf folgende Definition:

*“A joint bleed is defined as an episode characterized by rapid loss of range of motion as compared with baseline that is associated with any combination of the following: pain or an unusual sensation in the joint, palpable swelling and warmth of the skin over the joint” (Srivastava et al. 2012).*

Bei unzureichender Behandlung sind vor allem die großen tragenden Gelenke betroffen, insbesondere besteht hierbei die Gefahr ein „Zielgelenk“ zu entwickeln („target joint“). Ein Zielgelenk ist von zahlreichen und regelmäßigen Blutungsereignissen betroffen und wird laut WFH-Leitlinien definiert als:

*„A target joint is a joint in which 3 or more spontaneous bleeds have occurred within a consecutive 6-month period“ (Srivastava et al. 2012).*

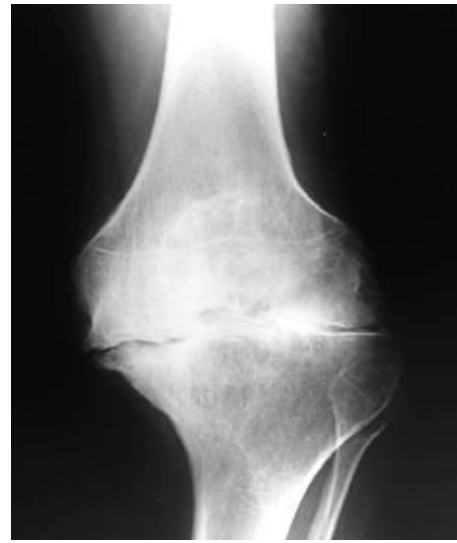
Einige Studien geben Hinweis darauf, dass bereits die erste Blutung Gelenkveränderungen induzieren kann (Jansen et al. 2007; Valentino et al. 2007). Diesbezüglich zeigte eine Studie von Roosendaal et al., dass das Ausmaß und die Häufigkeit von Blutungsereignissen sowie die Auswirkungen des Blutes auf die intraartikulären Strukturen noch nicht eindeutig geklärt sind (Roosendaal et al. 1999). Aledort et al. äußert, dass man bei der schweren Form der Hämophilie von 20-30 Blutungsepisoden pro Jahr ausgehen kann (Aledort et al. 1994b). Die Blutungshäufigkeit ist vom Alter, von Komorbiditäten und von der Risikoexposition abhängig. Weitere typische Blutungslokalisationen sind subkutane Hämatome, gastrointestinale Blutungen, eine Epistaxis und Hämaturie (Pöttsch und Madlener 2010).

Stephensen et al. präsentierten Daten von 100 Personen mit schwerer Hämophilie A im Hinblick auf die Blutungslokalisation über einen Zeitraum von 12 Monaten. Das Sprunggelenk der untersuchten Kinder, Jugendlichen und Erwachsenen stellte hierbei unter allen Gelenken die häufigste Blutungslokalisation dar (Stephensen et al. 2009). Einer Studie von Erlemann und Wörtler ist zu entnehmen, dass die oberen Sprunggelenke und Ellenbogengelenke die am häufigsten und stärksten geschädigten Gelenke bei Kindern und Jugendlichen sind (Erlemann und Wörtler 1999), ganz im Gegensatz zum damaligen wissenschaftlichen Kenntnisstand. Das Verteilungsmuster wies damals noch im Hinblick auf Schwere und Häufigkeit der hämophilen

Arthropathie folgende Reihenfolge auf: Kniegelenk, Ellenbogengelenk, Sprunggelenk (Ahlberg 1965; Arnold und Hilgartner 1977; Benz 1980).



**Abb. 4:** 50-jähriger Patient mit hämophiler Arthropathie mit Valgusstellung des rechten Kniegelenks (Reichel et al. 2001, S. 124)



**Abb. 5:** 50-jähriger Patient mit hämophiler Arthropathie mit Varusstellung des linken Kniegelenks (Reichel et al. 2001, S. 124)

Heutzutage können einige Untersuchungen zeigen, dass die Sprunggelenke, die am stärksten geschädigten Gelenke sind (Gamble et al. 1991; Llinás 2008; Barg et al. 2010) und dass sich mit zunehmenden Alter die Gesamtgelenksituation stark verschlechtert (Stäuber et al. 2012). Die genauen Pathomechanismen für die Entwicklung einer hämophilen Arthropathie (Abb. 4 und Abb. 5) und die damit verbundene Blutungsprädisposition der Gelenke sind noch nicht bekannt. Die Ursachen sind vielschichtig und es scheinen mechanische als auch physikalische Mechanismen eine wesentliche Rolle zu spielen (Speer 1984; Roosendaal et al. 1999a; Roosendaal und Lafeber 2006). Zudem werden chemische und enzymatische Ursachen sowie reaktive Sauerstoffmetaboliten als direkte Schädigung diskutiert (Roosendaal et al. 1999a; Pandolfi et al. 1972).

### 1.3.1 Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie

Die hämophile Arthropathie wird als eine der Arthrose ähnliche degenerative Gelenkerkrankung (Hoots 2006) verstanden, da der pathogenetische Mechanismus der degenerativen Gelenkveränderung ähnlich der Osteoarthrose ist (Roosendaal et al. 1999a). Mikroanatomische Veränderungen weisen auch Parallelen zur rheumatoiden Arthritis (chronisch entzündlich-rheumatische Systemerkrankung des Bindegewe-

## Einleitung

---

webes, die über eine Synovitis zur Tendovaginitis und Bursitis führt) auf (Alcalay und Deplas 2002; Abdolvahab et al. 2007). Tatsächlich ist die exakte Genese der hämophilen Arthropathie, wie bereits erwähnt, nicht eindeutig klar. Es ist davon auszugehen, dass aufgrund von wiederholten Auftreten eines Hämarthros (intraartikuläre Blutungen) spezifischen Veränderungen der Synovialmembran (Membrana synovialis, Gelenkinnenhaut) und des Knorpels in Gang gesetzt werden. Persistierende degenerative und entzündliche Veränderungen bewirken schließlich eine chronische Synovitis und Destruktion des Gelenkknorpels (Arnold und Hilgartner 1977; Roosendaal et al. 1999a; Roosendaal und Lafeber 2006; Lafeber et al. 2008).

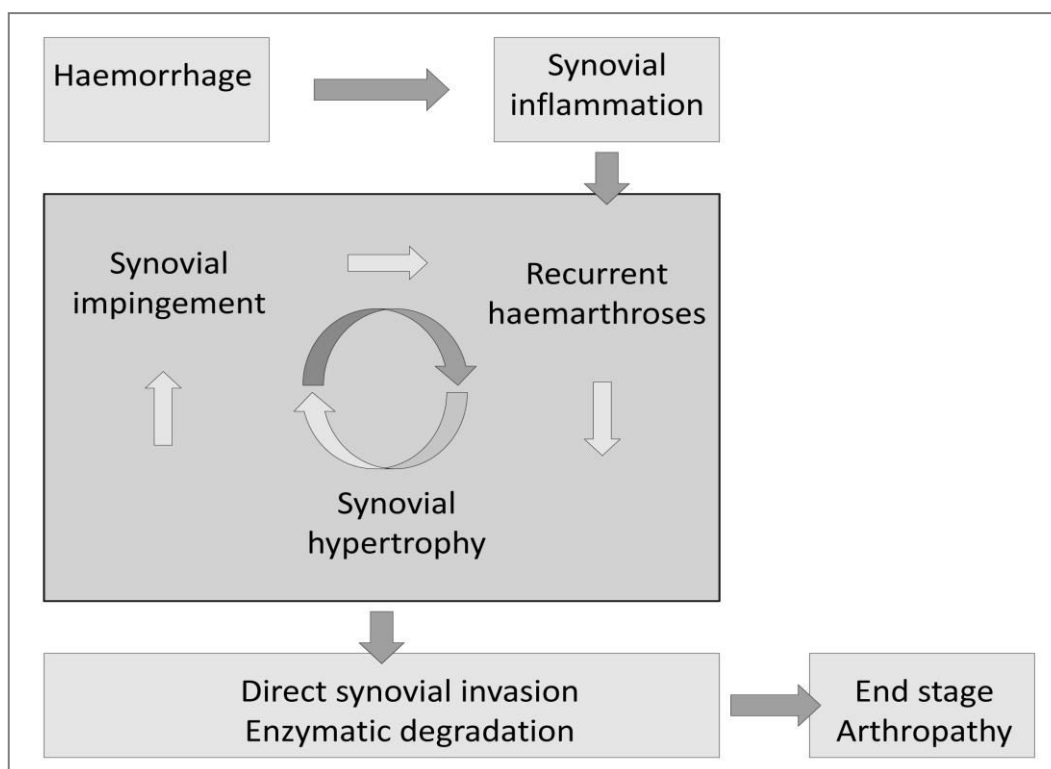
Die Membrana synovialis als innerste Schicht besitzt eine hohe Regenerationsfähigkeit und bedeckt die intraartikulären Periostabschnitte und Ligamente sowie Sehnen. Sie setzt sich aus der synovialen Intima und der subintimalen Schicht zusammen und weist keine Nervenendigungen auf. Erstere besteht aus Synoviozyten (Verband aus modifizierten Bindegewebszellen), die in zwei Zelltypen unterschieden werden: makrophagen-ähnlichem Typ A und fibroblasten-ähnlichem Typ B. Die subintimale Schicht besteht aus lockerem, fibrillärem Bindegewebe, elastischen Faserzügen und einem Blut- und Lymphgefäßnetz sowie Ansammlungen von Fettzellen, um eine gelenkmechanisch unverträgliche Faltenbildung der Synovia membrana zu verhindern. Die Synoviozyten produzieren die Synovia, welche als Gleitmittel und Stoßdämpfer fungiert und der Nährstoffversorgung des Gelenkknorpels dient sowie die Funktion der Homöostase des Gelenkraums und Lubrikation („Gleitfähig machen“) übernimmt (Graumann et al. 2004).

Knorpel besteht aus Chondrozyten, die von einer extrazellulären Matrix umgeben wird. Die aus Kollagen und Proteoglykanen gebildete Matrix unterliegt einem ständigen Umbauprozess aus Ab- und Aufbau (Roosendaal et al. 1999a).

Synovialisbedingte Veränderungen scheinen einen bedeutenden Einfluss auf den Katabolismus des Gelenkknorpels und damit auf den progredienten Zerstörungsprozess der hämophilen Arthropathie zu haben. Intraartikuläre Blutungen können durch das gestörte intrinsische System und die geringe Aktivität an Gewebstrombokinase (extrinsisches System) nur schwer oder gar nicht gestillt werden und führen zu strukturellen und funktionellen Schädigungen (Alcalay und Deplas 2002). Die Membrana synovialis reagiert nach akuter Gelenkblutung mit einer Resorption des Blutes, um den Gelenkinnendruck zu senken und eine dunkel gefärbte Flüssigkeit

## Einleitung

kann durch die Aufnahme von Hämosiderin in den Kapselaussackungen nachgewiesen werden (Erlemann und Wörtler 1999). Das nun neovaskularisierte Gewebe ist stark verletzlich und perfundiert. Zudem bewirken die intraartikulären Rezidivblutungen anschließend eine Überschreitung der Resorptionsfähigkeit und eine übermäßige Phagozytose der Erythrozyten verbunden mit Anreicherung von Siderinpigment. Es kann eine reaktiv-entzündliche Synovialisproliferation infolge von Blutansammlungen im Gelenkinnenraum, in der Synovialmembran und in den perikapsulären Weichteilen entstehen (Wülker und Kluba 2010). Durch Persistenz und intraartikulärem Druck erfolgt im weiteren Verlauf eine Hyperplasie, Hypertrophie und verstärkte Vaskularisierung der Synovialis. Konsequenz des freien Eisens sind perivaskuläre entzündliche Infiltrate mit polymorphkernigen Leukozyten. Das Risiko für wiederkehrende, intrartikuläre Blutungen ist damit erhöht (Roosendaal et al. 1998). Der Auslöser der Synovialitis scheint das Eisen aus den Erythrozyten zu sein, das in den synovialen Makrophagen akkumuliert. Die Rezeptordichte der Synovia nimmt infolge der Fibrosierung ab, die Blutungsfrequenz reduziert sich und aufgrund der Ausweitung der Gelenkkapsel wird die Apoptose der Chondrozyten verstärkt (Roosendaal und Lafeber 2006). Die Gefahr der chronischen Synovitis besteht vor allem in der geringen Symptomatik und im schleichenden Verlauf (Abb. 6).



**Abb. 6: Pathogenese der chronischen hämophilen Arthropathie (eigene Darstellung in Anlehnung an Knobe und Berntorp 2011)**



## Einleitung

---

Die gestörte Resynthese der Knorpelmatrix steht daher eng mit einer Gelenkveränderung und langfristig mit einer Gelenkschädigung, die oft bereits irreversibel ist, in Verbindung (Erlemann und Wörtler 1999; Lafeber et al. 2008). Demnach breitet sich die als entzündliches Gewebe veränderte Synovialis von den Rändern ausgehend über den Gelenkknorpel aus. Die oberen Schichten des Knorpels nehmen das durch den Zerfall der Erythrozyten freigesetzte Hämoglobin auf und die Chondrozyten verdauen es in Lysosomen zu Eisen. Im weiteren Verlauf kommt es aufgrund von steigender Eisenbelastung zur Destruktion der Siderosomen (mit Eisen gefüllte Lysosomen) und es entstehen freie Radikale, die wiederum zur Chondrozytennekrose beitragen. Die Knorpelmatrix wird durch diese freien lysosomalen, proteolytischen Enzyme zerstört. Nach rezidivierenden Blutungen treten anschließend Knorpelerosionen und -nekrosen auf. Durch die Knorpelerosionen besteht die Gefahr der Zystenbildung, die bevorzugt unterhalb der zerstörten Knorpelareale lokalisiert sind (Roosendaal und Lafeber 2006; Erlemann und Wörtler 1999). Die dadurch resultierenden Schmerzen bewirken Inaktivität, die wiederum mit Muskelatrophien einhergeht und letztlich zur Entkalkung und damit zu einer gelenksnahen Osteoporose führen kann (Hoots et al. 2007). Roosendaal et al. gehen davon aus, dass es auch in der frühen Phase der hämophilen Arthropathie zeitgleich zu einer Schädigung der Synovia wie auch des Knorpels kommen kann. Somit besteht die Möglichkeit, dass die synoviale Hyperplasie parallel oder sogar nach Knorpelschädigungen auftreten kann (Roosendaal et al. 1999b).

Das betroffene Gelenk wird ohne ausreichende Muskelführung und zunehmend sinkender Gelenkstabilität (Beeton et al. 1998) anfälliger für Fehlbewegungen, wodurch das Verletzungs- und Blutungsrisiko erhöht wird. Hierdurch entsteht ein nur schwer zu durchbrechender Teufelskreislauf „Circulus vitiosus“ der hämophilen Arthropathie (Abb. 7), der einen fortwährenden Zerstörungsprozess des Gelenks mit langfristigen und schwerwiegenden Auswirkungen auf die Bewegungskoordination und damit auf die Gelenkmechanik bedingt (Erlemann und Wörtler 1999; Lafeber et al. 2008).

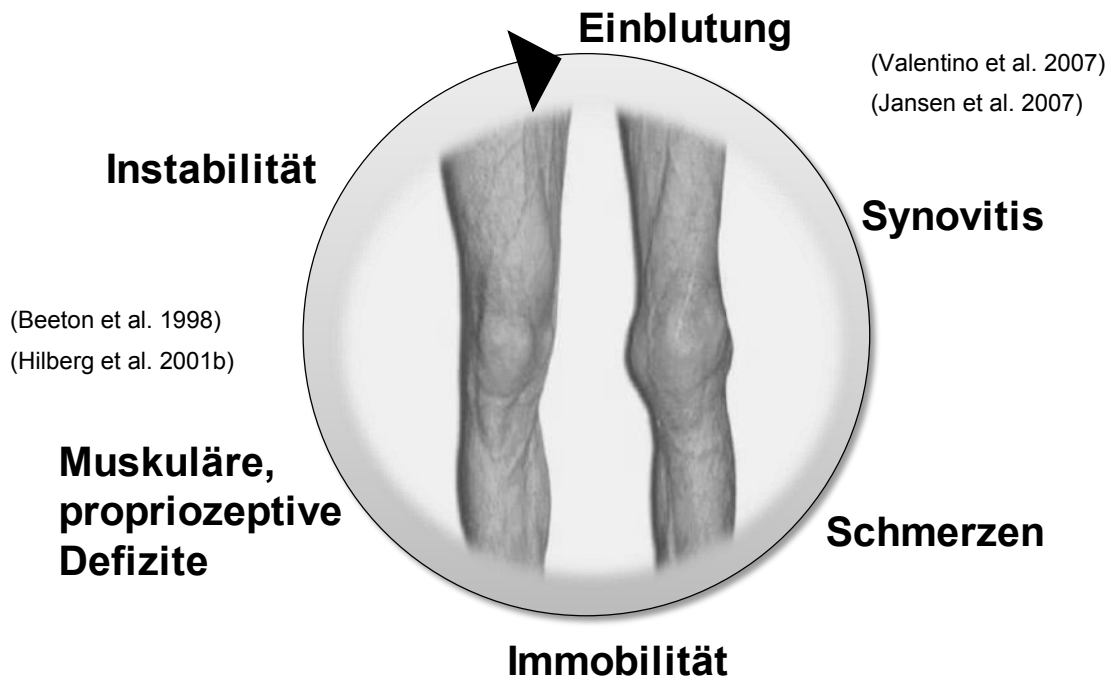


Abb. 7: „Circulus vitiosus“ der hämophilen Arthropathie (eigene Abb. der HämArthro-Gruppe)

### 1.3.2 Klassifizierung der hämophilen Arthropathie

Die ersten Beurteilungssysteme bzw. Dokumentationen von Untersuchungsbefunden, um den Gelenkstatus hämophiler Patienten einordnen zu können, unternahmen König und Schlossmann (König 1892; Schlossmann 1930). In dieser Sammlung von Vorträgen wurde die Hämophile Arthropathie in drei Stadien eingeteilt:

1. „Stadium der ersten Blutung“, den Haemarthros
2. „Stadium der Entzündung“, die Panarthrit
3. „Regressives Stadium, welches zur bleibenden Deformität der Blutergelenke führt“, das kontrakte Blutergelenk“ (König 1892)

Zwei Jahre später fasste Key die hämophile Arthropathie in zwei Stadien zusammen, die akute Hämarthrosis und chronische Arthritis (Key 1932). In den 1950er Jahren erfolgte die Klassifizierung der hämophilen Arthropathie nach Ausmaß des Dauerschadens. So untergliederten De Palma und Cotler (1956) sowie Jordan (1958) die hämophile Arthropathie basierend auf radiologischen Veränderungen in vier Stadien: sie unterschieden „frühe, leichte, schwere und späte Veränderungen“ (Palma und Cotler 1956; Jordan 1958). Jordan gilt seit seinen Untersuchungen als Namensgeber der „Hemophilic Arthropathies“ (Jordan 1958). 1965 überarbeitete Ahlberg das von De Palma und Cotler entwickelte Klassifizierungssystem (Ahlberg

## Einleitung

---

1965). Diese nun überarbeitete und modifizierte Einteilungsbeschreibung des Krankheitsbildes bewährte sich auch 10 Jahre später bei weiteren Untersuchungen von Weseloh (Weseloh 1973). Ein sehr ähnliches, auf radiologischen Veränderungen basierendes Klassifizierungssystem (Tab. 4) wurde von Arnold und Hilgartner beschrieben (Arnold und Hilgartner 1977). Durch die differenzierte Beschreibung der Arthropathiestadien, ermöglichten sie die Abgrenzung zu anderen Gelenkerkrankungen (Arnold und Hilgartner 1977):

- 1. Stadium akuter HämARTHROS:** schmerzhaftes Gelenkschwellung, Bewegungseinschränkung
- 2. Stadium subakuter HämARTHROS:** Bewegungseinschränkung, meist nur gering schmerzhaft, gelenknahe Osteoporose, Verbreiterung der Epiphysenfuge
- 3. Stadium chronischer HämARTHROS:** wie Stadium 2 + Röntgenshatten der Synovialmembran durch Eisen, subchondrale Pseudozysten
- 4. Stadium chronischer HämARTHROS:** wie Stadium 3 + Gelenkspaltverschmälerung, Knorpeldestruktion
- 5. Stadium chronischer HämARTHROS:** wie Stadium 4 + Gelenkkontrakturen, durch Fibrose, starke Verbreiterung der Epiphysenfuge, Disorganisation des Gelenkes

Damit ist der erste Versuch zur Beschreibung der hämophilen Arthropathie in Stadien von Arnold und Hilgartner gelungen (Arnold und Hilgartner 1977). Benz präsentierte kurze Zeit später Daten zur differenzierten Diagnostik des Blutergelenks. Diese Ordnungssystematik stellt die vielfältigen Erscheinungsformen des Blutergelenkes vor und unterscheidet sechs Formen: das virginische (jungfräuliche), restituierte (wiederhergestellte), akute, floride (blühende), latente (stumme) und aktivierte (überforderte) Blutergelenk (Benz 1980b). Um die relativ starren Beschreibungsdimensionen dem variablen Krankheitsbild besser anzupassen, entwickelte Wood et al. 1969 erstmals ein radiologisches Einteilungssystem mit insgesamt sieben erfassbaren Kategorien und Score-Werten (je 0-2 Punkte) zur besseren Beurteilung der hämophilen Degeneration (Wood et al. 1969). Im weiteren Verlauf wurde die Notwendigkeit gesehen, ein quantitatives und objektivierbares System zu erstellen, um das noch unausgereifte bisherige System zu optimieren und an dem Aussagen zum progredienten Degenerationsverlauf der hämophilen Arthropathie letztlich festgemacht werden können. So entstand im Jahre 1980 das bis heute weit verbreitete, radiologische Klassifizierungssystem nach Pettersson et al., welches seit 1981 von

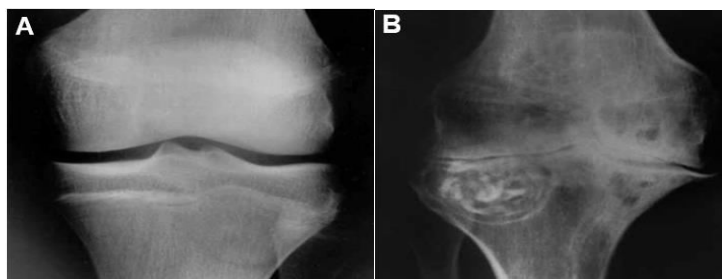
## Einleitung

der „Orthopaedic Advisory Committee of World Federation of Hemophilia“ zur Quantifizierung der hämophilen Arthropathie (Abb. 8, 9) empfohlen wird (Pettersson et al. 1980). Anhand von acht Merkmalen mit entsprechenden Ausprägungskriterien pro untersuchtem Gelenk wird der Schweregrad der hämophilen Arthropathie bestimmt (Tab. 4).

**Tab. 4: Pettersson-Score (Pettersson et al. 1980)**

<b>Merkmal</b>	<b>Ausprägung</b>	<b>Score</b>
<b>Osteoporose</b>	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
<b>Epiphysenvergrößerung</b>	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
<b>Irreguläre subchondrale Knochenoberfläche</b>	nicht vorhanden	0
	teilweise betroffen	1
	komplett betroffen	2
<b>Gelenkspaltvergrößerung</b>	nicht vorhanden	0
	Gelenkspalt >1 mm	1
	Gelenkspalt ≤1 mm	2
<b>Subchondrale Zysten</b>	nicht vorhanden	0
	1 Zyste	1
	>1 Zyste	2
<b>Erosionen an den Gelenkrändern</b>	nicht vorhanden	0
	vorhanden	1
<b>Inkongruenz der artikulierenden Knochen</b>	nicht vorhanden	0
	gering	1
	ausgeprägt	2
<b>Gelenkdeformität (Angulation/Luxation)</b>	nicht vorhanden	0
	gering	1
	ausgeprägt	2
<b>Gelenkscore: _____</b>	<b>möglicher Gelenkscore:</b>	<b>0-13</b>

Die folgenden Abbildungen zeigen einen beispielhaften pathologischen Verlauf der hämophilen Arthropathie von Knie- (Abb. 8) und Sprunggelenken (Abb. 9).



**Abb. 8: Radiologische Kniegelenksveränderungen (A: linkes Kniegelenk: Pettersson-Score:3 und B: rechtes Kniegelenk: Pettersson-Score: 12) (Oldenburg und Barthels 2008).**



**Abb. 9: Pettersson radiological score (the maximum of 13 points representing most severe arthropathy) in a 27-year-old severe hemophilia A patient. A: normal ankle (left), B: a moderate arthropathy (right). C: End-stage hemophilic arthropathy (avascular necrosis of the talar dome, multiple osteophytes, severe joint space narrowing, and natural fusion of the joint (Lobet et al. 2014).**

Die konventionelle Röntgendiagnostik ist das am häufigsten verwendete Untersuchungsverfahren (Monahan et al. 2012) und gilt als Goldstandard bei Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems (Zacher et al. 2007). Wissenschaftler merken diesbezüglich an, dass dieser Score nicht sensitiv genug sei, um in einem sehr frühen Stadium der Arthropathie pathologische Veränderungen erfassen zu können (Lundin et al. 2005; Funk et al. 1998; Hamel et al. 1988; Lobet et al. 2014; Monahan et al. 2012). Das Ausmaß der bereits eingetretenen Gelenkschädigungen, insbesondere radiologische Hinweise für eine Osteoporose oder auch Epiphysenvergrößerung kann unterschätzt werden und zwingt damit zum Vergleich der kontralateralen Seite (Speer 1984). Zusammenfassend gilt der Pettersson-Score in der Erfassung und Verlaufsbeurteilung von ossären Strukturveränderungen im hämophilen Degenerationsprozess als gut geeignet (Pettersson et al. 1980a; Hamel et al. 1988; Erlemann et al. 1992, Zacher et al. 2007).

Die Magnetresonanztomographie (MRT) (Dobón et al. 2003; Nuss et al. 2000) findet als nicht-invasive Methode neben der Ultraschallsonographie bis heute große Aufmerksamkeit, da Gelenkveränderungen schon vor Eintritt ossärer Destruktionen nachgewiesen werden können (Hermann et al. 1992). Doria et al. untersuchten 22 Knie- und 23 Sprunggelenke hämophiler Kinder und konnten eine hohe Reliabilität und mittlere Validität im Vergleich zum Pettersson-Score im Rahmen frühzeitiger Gelenksveränderungen nachweisen (Doria et al. 2006). Ein MRT-Score „the compatible scales for progressive and additive magnetic resonance imaging assessments arthropathy“ (Nuss et al. 2000; Lundin et al. 2004) wurde 2005 von der internationalen MRI-Expertengruppe der International Prophylaxis Study Group (IPSG) geprüft

(Lundin et al. 2005). In einer Studie von Lundin et al. wurden schließlich die positiven Ergebnisse der Reliabilitätsanalyse vorgestellt und als einfaches sowie nützliches Beurteilungsinstrument zur Erfassung früher arthropathischer Veränderungen bewertet (Lundin et al. 2012). Zur Verlaufsbeurteilung der hämophilen Arthropathie, insbesondere zur vollständigen Bewertung des morphologischen Status des Gelenkknorpels ist die MR-Tomographie hervorragend geeignet und damit dem Ultraschall weit überlegen (El-Miedany et al. 2001; Trattinig et al. 2004), jedoch ist der klinische Nutzen noch nicht vollständig geklärt (Raffini und Manno 2007).

Die Sonographie ist ein kostengünstigeres, schnelles und nicht strahlenexponierendes Messverfahren zur Erfassung und kurzfristigen Verlaufsbeurteilung von Weichteilhämatomen, Gelenkerguss, Hämarthros oder akuter, subakuter oder chronischer Synovitis (Aznar et al. 2011). Eine vollständige klinische Gelenkbeurteilung hämophiler Patienten ist mit Hilfe des Ultraschalls nicht möglich (Lan et al. 1996; Yulish et al. 1987). Jedoch weisen Melchiorre et al. darauf hin, dass die Sonographie durchaus als praktikables und nützliches Beurteilungsinstrument zur Erkennung von Synovialis- und Knorpelveränderungen in der Lage ist (Melchiorre et al. 2011). Somit könnte die Sonographie als wertvolle Ergänzung zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie zum Einsatz kommen (Zukotynski et al. 2007).

### **1.4 Entwicklung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores (WHJS) für adulte Patienten mit Hämophilie**

Im gesamten orthopädisch-traumatologischen Bereich existieren 240 klinische Scores zur Gelenkbeurteilung, darunter 78 allein für die Knieregion (Krämer und Maichl 1993). Ähnlich wie in der Orthopädie/Unfallchirurgie besteht auch für die Beurteilung der hämophilen Arthropathie aufgrund der hohen Anzahl an Scores und anderen zur Verfügung stehenden klinischen Klassifizierungsinstrumenten das Problem, welches Instrument für die Auswertung überhaupt geeignet ist. Von den etwa 40 entwickelten klinisch-hämophilie-spezifischen Scores können nicht alle zur Erfassung des Gelenkstatus genutzt werden (Kleijn et al. 2002). Zur Vergleichbarkeit von Studienergebnissen ist es notwendig, dass einheitliche Untersuchungsmethoden (Gelenkscores) Anwendung finden. Derzeit werden hauptsächlich zwei Scoringssysteme (World Federation of Hemophilia Score: WFH-Score, Haemophilia Joint Health Score: HJHS) zur Quantifizierung der hämophilen Arthropathie genutzt, wobei für den WFH-Score trotz breiter Anwendung noch keine Überprüfung der Quali-

tätskriterien und der fehlerhaften Scorebeschreibung erfolgte und der HJHS für pädiatrischen Bereich entwickelt wurde. Im Moment gibt es keine wirkliche verfügbare Alternative zu diesen beiden Scores.

Die Entwicklung und Evaluation eines neuen, für erwachsene hämophile Patienten konzipierten Gelenkscores (Wuppertal Haemophilia Joint Score – WHJS) mit dem Ziel das Ausmaß der hämophilen Arthropathie/Gelenksituation quantifizieren zu können, ist somit dringend erforderlich. Wie bei allen Messinstrumenten müssen verschiedene Einflussfaktoren und systematische Fehler beachtet und die Testgütekriterien geprüft werden. Erst nach Prüfung zum quantitativen und objektivierten Messinstrument kann eine Empfehlung zur einheitlichen Verwendung des neuen Gelenkscores für hämophile Erwachsene gegeben und fest etabliert werden.

### 1.4.1 Klinische Scores in der Medizin

Seit Jahrzehnten wird der Einsatz und die Funktion klinischer Scores in der Medizin geprüft, insbesondere aus sozioökonomischem Interesse. Ziel ist die Quantifizierung und Objektivierung medizinischer Informationen, um daraus resultierende Tendenzen und Sachverhalte messbar zu machen (Holle 1995, S. 8).

*„Ein Score ist der Versuch, eine komplexe klinische Situation auf einen eindimensionalen Punktwert abzubilden. Eine solche Reduktion verfolgt das Ziel, übergreifende Aspekte wie Schweregrad oder Prognose als Kombination einzelner Fakten objektiv zu fassen, um sie dann in unterschiedlichen Kollektiven darstellen zu können“* (Lefering und Neugebauer, 2010 S. 70).

Der Begriff „Score“ bedeutet „Zahlenwert“ und ein solches Berechnungsverfahren bzw. numerisches Bewertungssystem verfolgt die Zielsetzung, den Zustand eines Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt mit Hilfe von Punktwerten für ausgewählte Kriterien darzustellen und eine daraus resultierenden Gesamtpunktzahl ermitteln zu können (Krüger et al. 2013, S. 334). Der Vorteil dieser Reduktion auf das Wesentliche zeigt einer der ältesten Scores auf, der sogenannte „Apgar-Score“. Dieses 1953 publizierte Zehn-Punkte-Scoresystem vom klassischen Typ beurteilt den Zustand Neugeborener und beschränkt klinische Merkmale auf fünf Scorekomponenten. Weltweit wird er bis heute aufgrund seiner Einfachheit benutzt (APGAR 1953). Der am besten erforschte und am häufigsten eingesetzte Score überhaupt, ist der Apache-Score (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), der den Krank-

heitsschweregrad von Intensivpatienten erfasst und eine Mortalitätsabschätzung erlaubt (Knaus et al. 1981). Der klare Vorteil solcher Scoresysteme ist die vergleichende Betrachtung und Beurteilung durch den Versuch die komplexe Situation auf das Wesentliche zu komprimieren und überschaubar zu machen (Lefering und Neugebauer 2010, S. 70). Demnach kann der Einschränkungsgrad, welcher durch eine Krankheit verursacht werden kann, objektiv dargestellt werden (Bombardier und Tugwell 1987). Bereits vor Jahrzehnten wird die fehlende Evaluierung der fast unüberschaubaren Anzahl an diesen „geeigneten Messmöglichkeiten“ kritisiert (Feinstein 1985).

Auch zur Beurteilung des Gelenkstatus bei Patienten mit Hämophilie findet sich ebenso eine Vielzahl verschiedener Beurteilungssysteme. Neben den bereits vorgestellten radiologischen und bildgebenden Untersuchungsverfahren, stehen orthopädisch klinische Untersuchungsmethoden in Form von Score-Klassifizierungssystemen zur Verfügung (Gilbert 1993; Hilliard et al. 2006b; Hacker et al. 2007). Um die einheitliche Klassifizierung der klinisch, körperlichen Untersuchung hämophiler Patienten zu gewährleisten, empfiehlt das „Orthopaedic Advisory Committee“ den WFH-Score von Gilbert (Gilbert 1993), der im Kapitel 1.4.2 näher beschrieben wird.

### **1.4.2 WFH-Score nach Gilbert: Inhalte und Zusammensetzung**

Der 1993 entwickelte WFH-Score (Tab. 5) nach Gilbert (Gilbert 1993) entstand aus der 1985 publizierten Originalarbeit von Pettersson und Gilbert zur klinisch-orthopädischen Klassifizierung und Beurteilung hämophiler Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke (Pettersson und Gilbert 1985), deren Ursprung wiederum in der 1982 erschienen Arbeit von Ahlberg liegt (Ahlberg 1982). Um die Vergleichbarkeit wissenschaftlicher Untersuchungsergebnisse zu gewährleisten und die Nachfrage nach einem gewissen Standard zu ermöglichen, ist die Anwendung von einheitlichen Untersuchungsinstrumenten notwendig. Daher hat das Orthopaedic Advisory Committee den WFH- und Pettersson-Score als Standardmethoden empfohlen. Beide Beurteilungsinstrumente werden bis heute genutzt.

Der WFH-Score findet weltweit am häufigsten Anwendung (Gilbert 1993) und unterteilt sich in drei Teilscores, die zusammen einen Gesamtscore ergeben (Anhang IV.II). Die Gesamtbeurteilung der hämophilen Arthropathie von Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenken erfolgt anhand dieser Teilscores nach einer Punkte-Skala:



## Einleitung

Schmerz-Score (0-18 Scorepunkte), Klinischer Score (0-64 Scorepunkte) und Blutungsscore (0-18 Scorepunkte).

Tab. 5: Zusammensetzung und Berechnung des WFH-Score nach Gilbert

<b>Zusammensetzung des WFH-Score nach Gilbert</b>		
<b>Score</b>	<b>max. Score</b>	<b>Teilscore</b>
<b>0 – 3</b>	<b>max. 18 (Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke)</b>	<b>Schmerzscore</b>
<b>0 – 12</b>	<b>max. 48 (Knie- und Sprunggelenke)</b>	<b>Klinische Score</b>
<b>0 – 10</b>	<b>max. 20 (Ellenbogengelenk)</b>	
<b>0 – 3</b>	<b>max. 18 (Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke)</b>	<b>Blutungsscore</b>

Die Erfassung des Schmerzes (0-3 Scorepunkte) umfasst das subjektive Ausmaß der Gelenkschmerzen (kein, geringer, moderater und ausgeprägter Schmerz) unter Berücksichtigung des Schmerzmittelgebrauchs sowie der beruflichen und privaten Alltagseinschränkungen (Tab. 6).

Tab. 6: WFH-Score: Schmerzscore nach Gilbert (Gilbert 1993)

<b>WFH-Score: Schmerzscore nach Gilbert</b>	
<b>Score</b>	<b>Ausprägung</b>
<b>0</b>	kein Schmerz keine Funktionseinschränkung kein Gebrauch von Analgetika (außer bei akuter Gelenkblutung)
<b>1</b>	geringer Schmerz keine Beeinträchtigung der Beschäftigung und der normalen Aktivität gelegentlicher Gebrauch von Analgetika
<b>2</b>	moderater Schmerz teilweise oder gelegentliche Beeinträchtigung der Beschäftigung und der normalen Aktivität gelegentlicher Gebrauch von starken Analgetika
<b>3</b>	ausgeprägter Schmerz mit Beeinträchtigung der Beschäftigung und der normalen Aktivität häufiger Gebrauch von starken Analgetika

Der Blutungsscore ermittelt die Blutungsfrequenz kleiner und großer Blutungen pro Jahr, wobei kleine Blutungen mit geringen Schmerzen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen und Behandlungserfolg innerhalb von 24 Stunden definiert werden. Merkmale einer großen Blutung sind Schmerzen, Bluterguss, Bewegungseinschränkungen und fehlender Therapieerfolg innerhalb von 24 Stunden (Tab. 8).

## Einleitung

Tab. 7: WFH-Score: Klinischer Score nach Gilbert (Gilbert 1993)

WFH-Score: Klinischer Score nach Gilbert		
Parameter	Score	Ausprägung
<u>Schwellung:</u>	0 oder 2 + (S)	0=keine 2=Schwellung vorhanden S=chronische Synovitis
<u>Muskelatrophie:</u>	0 – 1	0=keine oder minimale Atrophie (unter 1 cm) 1=deutliche Atrophie
<u>Frontale Achsenabweichung des Kniegelenks:</u>	0 – 2	0=0°-7° valgus* 1=8°-15° valgus* / 0°-5° varus 2=>15° valgus* / >5° varus
<u>Achsenabweichung des Sprunggelenks:</u>	0 – 2	0=keine Deformität 1=<10° valgus* / <5° varus 2=>10° valgus* / >5° varus
<u>Krepitieren bei Bewegung:</u>	0 – 1	0=keine Krepitation 1=Krepitation vorhanden
<u>Bewegungsausmaße (Full range of motion):</u>	0 – 2	0=Verlust von <10 % des vollen Bewegungsausmaßes 1=Verlust von 10 - 33 <sup>1/3</sup> % des vollen Bewegungsausmaßes 2=Verlust >33 <sup>1/3</sup> % des vollen Bewegungsausmaßes
<u>Beugekontraktur:</u>	0 – 2	0=Kontraktur <15° 2=Kontraktur >15°
<u>Gelenkinstabilität:</u>	0 – 2	0=keine Gelenkinstabilität 1=klinisch auffällige Instabilität ohne Funktionsbeeinträchtigung 2=Instabilität mit funktionellen Defiziten
<u>Total Score:</u>	0 – 12 0 – 10	Knie- und Sprunggelenk Ellenbogengelenk

\* in der Originalarbeit wird statt korrekterweise valgus fälschlicherweise varus angegeben

Tab. 8: WFH-Score: Blutungsscore nach Gilbert (Gilbert 1993)

WFH-Score: Blutungsscore nach Gilbert	
Score	Anzahl der Gelenkblutungen pro Jahr
0	keine
1	keine größere <sup>1</sup> oder kleinere <sup>2</sup> Blutungen
2	1 – 2 größere <sup>1</sup> oder 3 – 6 kleinere <sup>2</sup> Blutungen
3	1 – 2 größere <sup>1</sup> oder 3 – 6 kleinere <sup>2</sup> Blutungen

<sup>1</sup> Schmerz, Bluterguss, Bewegungseinschränkung, fehlender Therapieerfolg innerhalb 24 Stunden

<sup>2</sup> geringer Schmerz, minimale Schwellung, geringfügige Bewegungseinschränkung, Therapieerfolg innerhalb 24 Stunden

### **1.4.3 Aktuelle Studienlage von Untersuchungsinstrumenten zur Beurteilung des Gelenkstatus der hämophilen Arthropathie**

Um die Gelenksituation bei adulten Patienten mit Hämophilie klinisch so genau wie möglich einschätzen zu können, existieren neben dem WFH-Score zwei weitere Gelenkscores, die alle entweder eine Modifizierung oder Weiterentwicklung des WFH-Scores nach Gilbert darstellen und als mögliche Alternativen gelten. Hierbei handelt es sich um den Haemophilia Joint Health Score (HJHS) und Colorado-Score, die im Folgenden näher betrachtet werden (Hilliard et al. 2006a; Manco-Johnson et al. 2000).

#### **Haemophilia Joint Health Score (HJHS)**

Die Arbeitsgruppe um Hillard entwickelte den HJHS (Anhang IV.II) im Jahre 2002 mit dem Ziel, möglichst alle Schwachstellen des WFH-Scores zu eliminieren und ein internationales Beurteilungsinstrument zu schaffen, um frühzeitige Anzeichen von Gelenkveränderungen der sechs großen Gelenke (Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk) beurteilen zu können.

Dieser Score besteht aus elf Items und soll erste Gelenkbeeinträchtigungen und wachstumsbedingte Veränderungen der hämophilen Arthropathie bei Kindern im Alter von 4-18 Jahren erfassen können. Die Knie- und Sprunggelenken können jeweils mit 0-26 Scorepunkten und den Ellenbogengelenken mit maximal 20 Scorepunkten beurteilt werden. Insgesamt werden maximal 148 Scorepunkte für die sechs untersuchten Gelenke erreicht, wobei mittels der Ganganalyse vier zusätzliche Scorepunkte vergeben werden. Die IPSPG-Expertengruppe entschied sich für bestimmte Teile aus dem Gilbert-, Colorado- und Stockholm-Scores (Hilliard et al. 2006b). Alle Parameter des HJHS entstammen aus dem WFH-Score, sie wurden jedoch angepasst, teilweise umgewandelt und einzelne Parameter erfahren eine stärkere oder geringere Differenzierung. Einige Parameter, wie u.a. Flexions- und Extensionsverlust, werden nach den Untersuchungen berechnet, da diese Werte nicht in Prozent angegeben werden, sondern nur als Rohwerte (Bewegungsausmaß in Grad und dem errechneten Streckdefizit), um die Aussagekraft zu erhöhen (Hilliard et al. 2006a). Bei den weiteren teilweise neuen bzw. modifizierten Parameter Ganganalyse, Kraft, Instabilität und Achsenabweichung ist auf das Video und Handbuch zur besseren Erklärung zu verweisen (Beeton et al. 2006).

## Einleitung

---

Erste Untersuchungen zeigen vielversprechende Ergebnisse hinsichtlich der Qualitätsüberprüfung des HJHS (Fischer 2012; Fischer und Kleijn 2013; Hilliard et al. 2006a; Feldman et al. 2011). Hilliard et al. zeigten in der ersten Reliabilitätsanalyse 2003 eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität (ICC = 0,89) und Inter-Observer-Reliabilität (ICC = 0,83), allerdings wurden hierzu lediglich acht Kinder untersucht (Hilliard et al. 2006a). Diese Ergebnisse wurden mit zwei Studien (Studie I: n = 12, Studie II: n = 8) aus dem Jahre 2012 von Fischer und Kleijn verglichen und wiesen ebenso eine akzeptable Inter-Observer-Reliabilität auf (Studie I: ICC = 0,80; Studie II: ICC = 0,59). Die Untersuchungen und Ergebnisse einer Zweijahresstudie zur Überprüfung der psychometrischen Parameter (Validität) des HJHS von Feldmann et al. liefern gute Resultate (Feldman et al. 2011), zeigen aber auch, dass zukünftig weitere Studien mit einer größeren Stichprobe nötig sind.

### **Colorado-Score**

Es existieren drei altersspezifische Colorado-Score-Systeme zur Klassifizierung der hämophilen Arthropathie: der Colorado Young Child Score für Kinder im Alter von 1-7 Jahre, der Colorado 0,5 Score für Kinder und Jugendliche von 8-18 Jahre und der Colorado PE 1,0 Score (Anhang IV.II) über 18 Jahre. Die zwei letztgenannten Scores stellen eine Weiterentwicklung des WFH-Scores nach Gilbert dar und der „Young Child Score“ wurde neu entwickelt. Im weiteren Verlauf wird lediglich auf den Colorado PE 1,0 eingegangen, da nur dieser Score die altersbedingte Ausrichtung für adulte Patienten mit Hämophilie erfüllt. Der Colorado PE 1,0 besteht aus insgesamt elf Parametern und kann einen Maximalscore von 172 Scorepunkten erreichen. Auffällig ist, dass dieser Score dem WFH-Score sehr ähnelt und daher eine einfache bzw. problemlose praktische Umsetzung vermuten lässt. Es wurden alle Parameter aus dem WFH-Score übernommen und stärker differenziert. Einzelne Parameter, wie Schwellung, Muskelatrophie und Kontraktur sind klar und verständlich beschrieben und ermöglichen dadurch einen geringeren Interpretationsspielraum. Zusätzlich wurden funktionelle Parameter einbezogen, um bspw. den Gang bewerten zu können. Zudem wurde der komplette Schmerzscore in die Berechnung des klinischen Scores mit integriert, um die Aussagekraft und Handhabbarkeit zu erhöhen (Manco-Johnson et al. 2000).

Der Colorado PE 1,0 scheint aufgrund seiner praktikablen Umsetzung sowie guten Beschreibung der einzelnen Parameter eine Verbesserung zum WFH-Score zu sein

und erreicht aufgrund der größeren Maximalpunktzahl und Ausweitung der Kategorien eine höhere Sensitivität. Diesbezüglich konnte Manco-Johnson et al. belegen, dass die drei Colorado-Scores jeder Altersgruppe eine signifikant bessere Sensitivität aufweisen als der WFH-Score, da sie altersangepasst sind und die kindliche Wachstumsentwicklung berücksichtigen (Manco-Johnson et al. 2000). Hacker et al. zeigten zudem, dass alle drei klinischen Colorado-Scores besser mit dem WFH-Schmerzscore nach Gilbert korrelieren als der klinische WFH-Scores nach Gilbert selbst (Hacker et al. 2007), wobei eine vollständige Qualitätsüberprüfung des Colorado PE 1,0 noch aussteht und weitere Vergleichsdaten erhoben und überprüft werden müssen. Demnach kann der Colorado PE 1,0 nicht als Standardmessinstrument empfohlen werden. Auch Rodriguez-Merchan et al. weisen auf Optimierungsbedarf hin, sind aber grundsätzlich mit dem Colorado-Score zufrieden (Rodriguez-Merchan 2003). Abschließend muss konstatiert werden, dass alle altersabhängigen Colorado-Scores zur klinischen Evaluation der hämophilen Arthropathie derzeit keine weitere Berücksichtigung in aktuellen Veröffentlichungen finden.

### **Notwendigkeit eines neuen Gelenkscores: Wuppertal Haemophilia Joint Score**

Schon Anfang der 1980er Jahre konnte Feinstein die mangelnde Evaluierung klinischer Beurteilungsinstrumente in einer großen Literaturübersicht nachweisen (Feinstein 1987). Im Bereich der hämophilen Arthropathie sind wertvolle Beiträge in Bezug auf die beschriebenen Scores entstanden, wobei eine Vielzahl an Mess- und Vergleichsproblematiken aufgrund unzureichender Prüfung von Qualitätseigenschaften vorhanden ist. Im Hinblick auf die Gelenkbeurteilung adulter Patienten mit Hämophilie sind diese Scores noch zu wenig der effektiven Prophylaxe angepasst, wie auch schon Beeton anmerkte (Beeton 2002). Daher soll geklärt werden, warum keiner dieser drei klinischen Scores als Standardinstrument zur Bestimmung der Gelenksituation bei adulten Patienten mit Hämophilie empfohlen werden kann.

Obwohl der WFH-Score nach Gilbert seit Jahrzehnten als Goldstandard zur Beurteilung der Gelenksituation hämophiler Patienten gilt, monieren einige Autoren dieses Untersuchungssystem (Kapitel 1.4.4), da Gelenkschädigungen erst viel zu spät quantifiziert werden können (Berntorp, 2003; Dobón et al. 2003; Fischer et al. 2002a; Hacker et al. 2007; Manco-Johnson et al. 2004; Pipe und Valentino 2007; Poonnoose und Srivastava 2006; van den Berg et al. 2006). Grund dafür ist, dass der WFH-Score nicht sensibel bzw. sensitiv genug ist, um die Gelenksituation aus-

## Einleitung

---

reichend differenziert bewerten zu können (Dobón et al. 2003; Hacker et al. 2007; Hilliard et al. 2006b; Goddard und Mann 2007; Valentino 2004; Lundin et al. 2012b). Allerdings ist die rechtzeitige Erfassung einer Gelenkveränderung von großer Bedeutung für den weiteren Therapieverlauf, da die meisten Beschwerden erst auftreten, wenn die palpatorische Veränderung an dem Gelenk bereits irreversibel ist (Dzinaj et al. 1996). Die Therapie hat in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht und verlangt valide Beurteilungsinstrumente, um auch kleinere Veränderungen im Gelenk abbilden zu können. In diesem Zusammenhang weisen Feldman et al. und Ljung et al. darauf hin, dass ein geeignetes Bewertungsinstrument wichtig ist, um mögliche Therapiefortschritte erkennen zu können (Feldman et al. 2005; Ljung 2002). Auch um die Ergebnisse und den Verlauf von verschiedenen Substitutionstherapieregimen beobachten zu können, ist eine gezielte Gelenkuntersuchung von immenser Wichtigkeit (Zimmer et al. 1990). Da der Gelenkstatus auch einen ausschlaggebenden Outcome-Parameter bei physio-, bewegungs- und sporttherapeutischen Interventionen darstellt, ist ein validiertes Messinstrument von großer Bedeutung (Strike et al. 2016). Zudem können Kinder mit offensichtlichen Gelenkunterschieden im Vergleich zu Erwachsenen nachweislich die gleichen Scorepunkte mittels des WFH-Scores nach Gilbert erreichen (Manco-Johnson et al. 2004).

Ein weiteres Argument für den Bedarf eines einheitlichen, neues Scores (Wuppertal Haemophilia Joint Score - WHJS) liegt in der Uneinheitlichkeit der Bezeichnungen und Scorepunkt-Berechnungen des WFH-Scores nach Gilbert. Schulmann und Eelde zeigten die unterschiedlichen Berechnungsmethoden 2007 erstmals auf (Schulmann und Eelde 2007). Zahlreiche Arbeiten belegen diese Problematik (Aledort et al. 1994; Aznar et al. 2000; van den Berg et al. 2001; Fischer et al. 2002c; Ahnström et al. 2004; Bohn et al. 2004; Wallny et al. 2002; van Dijk et al. 2005; González et al. 2007; Pennekamp et al. 2007). Einerseits liegt die Ursache für die uneinheitliche Berechnung in der unvollständigen Benutzung des WFH-Scores, da die Gesamtheit der drei Teilscores des WFH-Scores in den seltenen Fällen Anwendung findet. Ein Großteil der Autoren nutzt lediglich den klinischen Teilscore (Funk et al. 1998; Poonnoose et al. 2005; Wallny et al. 2002a), wodurch die Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen erschwert wird. Andererseits ist die Ursache auf falsche Berechnungen des klinischen Teilscores (siehe Tab. 7: korrekte Berechnungsgrundlage) zurückzuführen, bei denen die sechs Gelenke alle die gleiche Scorepunktzahl

## Einleitung

---

erhalten. Diese divergierenden Scoreberechnungen resultieren aus den zwei Originalarbeiten mit abweichenden und teilweise falschen oder verwirrenden Angaben aus den Jahren 1985 und 1993 (Pettersson und Gilbert 1985; Gilbert 1993). Zudem zeigt sich in der Originalarbeit von Gilbert ein weiterer Schreibfehler hinsichtlich der Kontrakturerhebung, statt Ellenbogengelenk, soll anhand seiner Ausführung die Hüftgelenkskontraktur erhoben werden (Gilbert 1993).

Des Weiteren ist der WFH-Score nie auf seine Validität hin überprüft worden, wodurch die Genauigkeit dieses Messinstruments angezweifelt werden kann (Nuss et al. 2000; Hilliard et al. 2006a; Fischer et al. 2002a; Feldman et al. 2005; Poonnoose und Srivastava 2006; Srivastava 2004). Clauss et al. zeigten in einer neunjährigen Verlaufsanalyse von 40 Fällen kniegelenknaher Umstellungsosteotomien bei posthämorrhagischer hämophiler Arthropathie eine andauernde Verbesserung des Beschwerdebildes und konnten im Rahmen dieser Untersuchung Abweichungen zwischen der erfassten Wertigkeit einzelner Parameter des WFH-Scores und dem tatsächlichen klinischen Gelenkzustand der Patienten verifizieren. Die Autoren sehen zu starke Diskrepanzen in der Gewichtung der Parameter und zeigen u.a. auf, dass die Beweglichkeitsüberprüfung im Gesamtscoresystem unzureichend bewertet ist, da vor allem nach einer Operation schon ein geringer Zuwachs an Flexions- oder Extensionsfähigkeit (Range of Motion-ROM), eine wesentliche Bedeutung in der Rekonvaleszenz hat. Ebenso verlangt der Schmerzscore eine feinere Differenzierung. Die klassische chronifizierte Synovitis sollte überhaupt eine klinische Registrierung im WFH-Score erreichen. Zudem wird die Unterscheidung zwischen akuter und chronischer Schwellung stark vernachlässigt (Clauss et al. 1987). Vor dem Hintergrund einer kritischen und gleichzeitig sehr wichtigen Betrachtung des WFH-Scores nach Gilbert, zeigt Tabelle 9 eine zusammenfassende Übersicht zu wesentlichen in wissenschaftlichen Fachartikeln konstatierten Kritikpunkten und postulierten Konsequenzen.

Aufgrund der internationalen Kritik an dem fehlerbehafteten WFH-Score, der Bedeutung eines einfachen, kostengünstigen und validierten Assessmentverfahrens für adulte Patienten mit Hämophilie im Zuge klinischer, physio-, bewegungs- und sporttherapeutischer Verlaufsbeobachtungen ist die Entwicklung und wissenschaftliche Evaluation eines neuen optimierten Gelenkscores auf Basis des WFH-Scores, HJHS und Colorado von entscheidender Relevanz

## Einleitung

**Tab. 9: Literaturübersicht ausgewählter Studien zur kritischen Auseinandersetzung des klinischen WFH-Scores (HA=hämophile Arthropathie, HJHS=Hemophilia Joint Health Score, WFH-Score=World Federation of Hemophilia Score nach Gilbert, ADL=Activities of daily living)**

<b>Autor(en) Jahr</b>	<b>Kontext / Kritik: WFH-Score</b>	<b>Schlussfolgerung</b>
<b>Beeton 2002</b>	Notwendigkeit evaluierter klinischer Beurteilungsinstrumente zur postoperativen Untersuchung	In Zeiten optimierter Behandlungsformen bedarf es an besseren klinischen Scores, um die Verschlechterung arthropathischer Gelenke zu erfassen
<b>Berntorp et al. 2003</b>	Verbesserungen der Ergebnisüberwachung/individualisierten Behandlungsregime	Colorado-Score (PE 1.0/0.5) liefert bessere Ergebnisse, Einsatz des WFH-Scores in Verbindung mit QoL-Score
<b>Berntorp et al. 2003</b>	Weder WFH- noch Pettersson-Score können eine frühzeitig eine HA aufdecken	MRT-Einsatz zur wirksamen Vorbeugung der HA statt klinische Scores, vor allem bei Kindern
<b>Feldmann et al. 2005</b>	WFH-Score wurde nie evaluiert	HJHS liefert exzellente Reliabilität/Konsistenz, WFH-Score kann keine Therapiefortschritte quantifizieren
<b>Feldmann et al. 2011</b>	HJHS und WFH-Score weisen eine hohe Konstruktvalidität auf, wobei der HJHS empfindlicher als WFH-Score ist, um Gelenkveränderungen der mittelschweren/milden Hämophilie zu erfassen	HJHS ist ein sensitiveres Bewertungssystem als der WFH-Score zur Beurteilung milden HA
<b>Fischer et al. 2002</b>	WFH-Score misst „kurzfristige“ (Schwellung) und „langfristige“ (Achsenabweichung) Parameter	WFH-Score ist als Beurteilungsinstrument zur Langzeitverlaufskontrolle schlecht geeignet
<b>Funk et al. 2002</b>	Korrelation zwischen Blutungszahl und Ausmaß der HA	WFH-Score stellt frühestens Gelenkveränderungen nach drei Einblutungen fest
<b>Goddard und Mann 2007</b>	Klinische und radiologische Scores unterschätzen die HA	MRT deckt 70 % mehr Gelenkschädigungen auf, ideal zur Weichteilbeurteilung
<b>Ljung et al. 2002</b>	Überblick pädiatrische Behandlung, Pettersson- und WFH-Score zu wenig sensitiv	Empfehlung neue Messinstrumente zur Überprüfung der Gelenkfunktion und radiologischen Veränderungen zu entwickeln
<b>Pergantou et al. 2006</b>	MRT zeigt im Gegensatz zu Pettersson und Stockholm-Score den Schweregrad der HA am besten auf, Sono- und Computertomographie nur für manche Gelenke geeignet	Entwicklung eines modifizierten Gelenkscores inklusive Blutungsscore, um ggf. bessere Korrelationen zur Schwere der HA zu erreichen
<b>Van den Berg et al. 2001</b>	Untersuchungen wiesen im Rahmen der Langzeitergebnisse nach individueller Prophylaxe auf, dass Pettersson-Score deutlich objektiver ist als WFH-Score	MRT ist bislang von allen Untersuchungsinstrumenten zur Früherkennung von Gelenkveränderungen und der chronischen Synovitis am besten geeignet
<b>Wallny et al. 2002</b>	Korrelationsanalyse zwischen subjektiven (Schmerz und ADL) und objektiven Parametern (Pettersson-Score) - Kritik an nicht validiertem WFH-Score	WFH-Score und Pettersson-Score als Beurteilungsinstrument



### 1.4.4 Empirische Gütekriterien klinischer Scores

In Anbetracht der Bedeutung klinischer Scores zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie und in Bezug auf eine sinnvolle Behandlung hämophiler Patienten, ist es sinnvoll, eine angemessene Überprüfung der Qualitätseigenschaften solcher Erhebungsinstrumente durchzuführen, da die Qualität einer Messmethode grundsätzlich von sehr vielen Faktoren abhängt (Häder 2010, S. 103). Wie alle Messmethoden unterliegen auch die klinischen Scores systematischen Fehlern und Störfaktoren. Hierzu spielen die empirischen Gütekriterien im Rahmen der Qualitätskontrolle eine besondere Rolle, da sie derartige Messfehler vermeiden und Fragestellungen sowie Ergebnisse wissenschaftlich legitimieren sollen. Es werden primäre und sekundäre Gütekriterien unterschieden, wobei die primären Gütekriterien die Qualität der Messung beschreiben und die sekundären Gütekriterien den Nutzen und Aufwand klinischer Scores betreffen. Beide lassen sich empirisch quantifizieren. Die drei primären Gütekriterien, Objektivität, Reliabilität und Validität wurden vor allem in der Testpsychologie formuliert (Lienert und Raatz 1998, S. 7). Im Rahmen der Qualitätsprüfung von psychometrischen bzw. klinischen Messmethoden ist anzumerken, dass vorwiegend die Begrifflichkeiten Reliabilität und Validität verwendet werden (Holle 1995, S. 24).

#### Primäre Gütekriterien

In der Literatur werden prinzipiell zwei Konzepte zu unterscheiden, die sich im Bereich der psychometrischen und klinischen Scores im deutschsprachigen Raum auf Reliabilität und Validität fokussieren. Die Objektivität hingegen kann nicht als eigenständiges Konzept gelten und wird der Reliabilität zugeordnet (Lienert und Raatz 1998, S. 7; Burchardi et al. 2011, S. 72).

Die Inter-Observer-Reliabilität bzw. Inter-Rater-Reliabilität, die auch als **Objektivität** bezeichnet wird, zeigt die Testergebnisse in Unabhängigkeit vom Untersucher auf. Im besten Fall erreichen zwei oder mehrere Untersucher bei der gleichen Testperson bzw. dem gleichen Patienten exakt gleiche Ergebnisse (Lienert und Raatz 1998, S. 9). Die Objektivität kann nach drei Aspekten unterschieden werden: Durchführungs-, Auswertungs- und Interpretationsobjektivität. Durch eine möglichst genaue Festlegung der Instruktionen (schriftlich) und eine Standardisierung der Untersuchungssituation, ist eine sehr gute Durchführungsobjektivität zu erwarten (Trim-

## Einleitung

---

mel 2008, S. 45). Zudem sollten die Probanden nicht durch die eigenen Vorstellungen und das Untersuchungsziel vom Untersucher beeinflusst werden (Lienert und Raatz 1998, S. 8). Von einer Auswertungsobjektivität ist auszugehen, wenn die Bewertung der Ergebnisse an feste Vorgaben geknüpft ist. Sie betrifft die numerische und kategoriale Auswertung der erhobenen Daten (Trimmel 2008, S. 45). Die Interpretationsobjektivität gibt den Grad der Ergebnisunabhängigkeit an, d.h. wenn verschiedene Untersucher mit denselben Messwerten zu denselben Ergebnissen und Schlussfolgerungen kommen (Amelang 2002, S. 102).

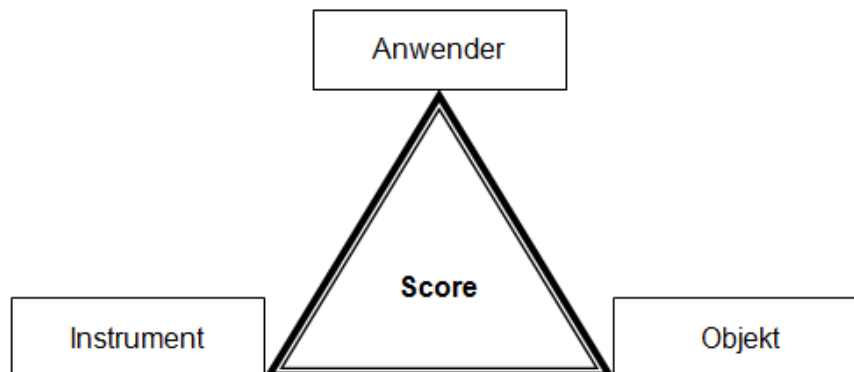
Die **Reliabilität** beschreibt die Menge zufälliger und systematischer Messfehler eines Messinstruments und bestimmt, ob das Messergebnis unter praktisch gleichen Bedingungen, reproduzierbar ist (Stengel 2010, S. 61). Da die Reliabilität auch als „Richtigkeit“ zu verstehen ist, hatte Feinstein vorgeschlagen, Reliabilität durch das Wort „Konsistenz“ zu ersetzen, jedoch fand diese Empfehlung wenig Anwendung (Feinstein 1987). Grundsätzlich wird das Synonym Reproduzierbarkeit empfohlen, wobei auch Synonyme, wie Zuverlässigkeit und Stabilität zu finden sind (Holle 1995, S. 22). Hierbei ist zu erwähnen, dass bei der Reliabilität die wichtigste Frage zu klären ist, ob der Score das, was er misst, auch genau misst. Genauigkeit des Scores bzw. der Messung bedeutet Messfehlerfreiheit bzw. geringe Messfehlerbehaftetheit (Amelang et al. 2006, S. 120). Denn ein reliables Beurteilungsverfahren kann „auch sehr exakt das Falsche messen“ (Burchardi et al. 2011), da Reliabilität nicht automatisch Validität bewirkt. Grundsätzlich ist also die Reliabilität eine Voraussetzung, jedoch nicht die hinreichende Bedingung der Validität. Zudem sind die Bedingungen zu klären, die einen Einfluss auf den gesamten Untersuchungsprozess haben und welche davon die Varianz der Messergebnisse beeinflussen.

In diesem Zusammenhang wird auch eine sogenannte Varianzquelle diskutiert, abhängig davon, auf welche Art von Eingangsinformation der klinische Score sich bezieht (Holle 1995, S. 45). Der zu untersuchende Patient („Objekt“) kann also aufgrund seiner intraindividuellen Fluktuationen als Varianzquelle angesehen werden. Der Untersucher („Anwender/Instrument“) gilt als wichtigste Varianzquelle, da der klinische Score mittels Fremdbeurteilung durch den Untersucher erhoben wird und somit gleichzeitig als Messinstrument fungiert, wie Abbildung 10 verdeutlicht (Holle 1995, S. 29). Eine häufig hierzu vorkommende Einteilung hinsichtlich der Varianzquellen charakterisiert den Beobachter als „observer variation“, das Messinstrument

## Einleitung

---

als „instrument variation“ und den zu messenden Merkmalsträger als „subject variation“ (Daly und Bourke 2000). Ameland et al. weisen ebenso darauf hin, dass man bei der Reliabilität nicht von der Zuverlässigkeit sprechen kann, da mehrere Zugangsweisen zur Bestimmung der Reliabilität existieren und demnach immer die Methode bei der Nennung des Reliabilitätskoeffizienten erwähnt werden muss (Amelang et al. 2006).



**Abb. 10: Varianzquellen eines klinischen Scores (eigene Darstellung in Anlehnung an Holle 1995, S. 29; Feinstein 1987)**

Zur Reliabilitätsüberprüfung klinischer Scores können Test-Retest-Untersuchungen durchgeführt werden, die von einem Untersucher (Intra-Observer-Reliabilität bzw. Intra-Rater-Reliabilität) zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten erhoben werden. Zudem kann die bereits aufgeführte Objektivität als Kriterium der Inter-Observer-Reliabilität (Inter-Rater-Reliabilität) durch unterschiedliche Untersucher am gleichen Patienten unabhängig voneinander geprüft werden (Krüger et al. 2013, S. 334). Eine wichtige Prämisse für eine annehmbare Übereinstimmung zwischen verschiedenen Untersuchern ist die Konsistenz der Urteile eines jeden Untersuchers (Rater), also die Intra-Rater-Reliabilität (Holle 1995, S. 49). Die Aussagekraft der Ergebnisse kann maßgebend durch die Festlegung der Zeitintervalle bei den Test-Retest-Untersuchungen und von der Auswahl der Beurteiler bei den Inter-Observer-Messungen bestimmt werden. Diese Entscheidung richtet sich stark nach dem intendierten Einsatzgebiet des klinischen Scores und nach den unterschiedlichen Zielsetzungen. Bei der Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität sollte ein Zeitabstand (in der Regel in einem 24 Stunden-Abstand) der nur unwesentliche Schwankungen des erfassten Merkmals zulässt. Damit wird klar, dass auch die Stabilität des Merkmals gemessen wird (Holle 1995, S. 44). Trotz Berücksichtigung des Ein-

satzgebietes besteht kein Konsens hinsichtlich einer klaren Angabe auf den Zeitabstand zwischen den Messwiederholungen.

Unterschiedliche Messwerte können entstehen, wenn neben dem „wahren“ Wert („true score“), ein systematischer Fehler („systematic error“) und ein zufälliger Fehler („random error“) mit gemessen werden. Eine vollkommene reliable Messung liefert folglich identische Messergebnisse, wenn keine Zufallsfehler vorhanden sind (Albers 2009, S. 487).

Des Weiteren ist die eher selten in der Praxis verwendete Paralleltest-Reliabilität als dritte Methode zu erwähnen, die bei der Qualitätsüberprüfung von Fragebögen zum Einsatz kommt und in diesem Kontext eine untergeordnete Rolle spielt. Ein Test gilt als „parallel“, wenn zwei unterschiedliche Messinstrumente ähnliche bzw. identische Mittelwerte und Standardabweichungen liefern sowie hohe Korrelationen aufweisen (Amelang et al. 2006, S. 120).

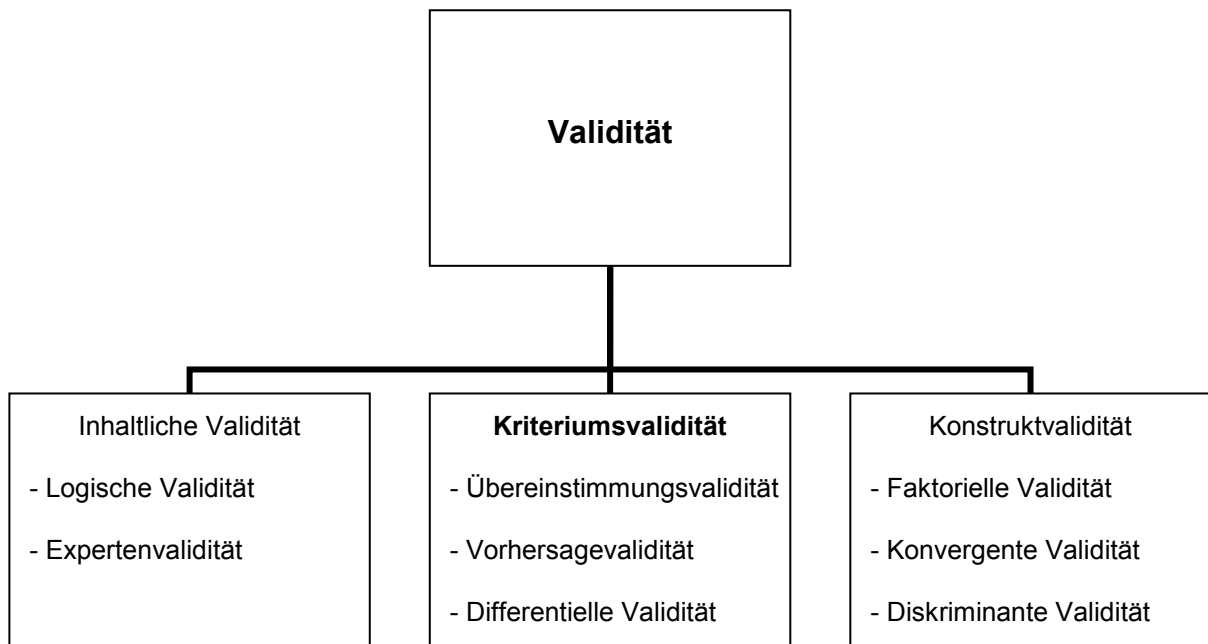
Im Rahmen der quantitativen Forschung gilt die **Validität** auch im qualitativen Ansatz als wichtigstes Gütekriterium (Bortz et al. 2009, S. 200). Somit führt zwangsweise eine mangelnde Reliabilität zu negativen Konsequenzen der Validität und es bleibt anzumerken, dass erst durch unabhängige Validierungsstudien die Qualität eines Scores nachgewiesen werden kann (Burchardi 2011, S. 79). Demnach zielt die Validität auf die Gültigkeit eines Messinstrumentes ab und stellt die inhaltliche Qualität des Scores dar (Krüger et al. 2014, S. 107). Es werden drei Validitätstypen unterschieden, wobei die Kriteriumsvalidität, auch empirische Validität genannt, hierbei das bedeutendste praktische Beurteilungsmaß darstellt, um den Grad der Genauigkeit eines Scores aufzuzeigen (Abb. 11). Ein klinischer Score kann als valide gelten, wenn er genau das misst, was er zu messen vorgibt. Das bedeutet, dass eine Referenzmethode bzw. ein Referenzkriterium als Ansatzpunkt für eine empirische greifbare Validitätsprüfung gelten muss, um zu definieren, was ein Score eigentlich messen soll.

In diesem Zusammenhang ist von der Kriteriumsvalidität auszugehen, die als Korrelation zwischen den Scorewerten und den Kriteriumswerten definiert ist und dadurch empirisch erfasst wird. Es soll also ein Zusammenhang zwischen dem Konstrukt (z. B. zu evaluierender Score) und dem Kriterium (z. B. bereits evaluierter Score) nachgewiesen werden. Eine weitere Art des Kriteriums kann neben einem bekann-

## Einleitung

---

ten und etablierten Scoresystem auch ein Expertenrating oder prädiktiv klinisches Ereignis sein (Holle 1995, S. 56; Krüger et al. 2014, S. 112). Die Konstruktvalidität ist schwierig zu konkretisieren und zielt auf „nicht unmittelbar operational fassbare komplexe Einheiten ab“ (Lienert und Raatz 1998, S. 11), wodurch ihre Bedeutung nicht in einer praktisch-diagnostischen Verwertbarkeit liegen kann.



**Abb. 11: Validitätstypen und deren Prüfkonzepte (in Anlehnung an Stengel 2010, S. 64; Krüger et al. 2014, S. 107 ff.)**

Die Grundlage für die Konstruktvalidität bildet hierbei das Konstrukt und die entsprechende Theorie und leitet Hypothesen ab, die anhand der erhobenen Testwerte belegt werden können (Lienert und Raatz 1998, S. 10). Die Konstruktvalidität geht auf Cambell und Fiske zurück, die erstmals zwischen konvergenter und diskriminanter Validität in der „Multitrait-Multimethod Matrix“ unterscheiden. Es wird verglichen, ob ein ähnliches Konstrukt ähnliche Scorewerte liefert, also ein Zusammenhang feststellbar ist (konvergente Validität) oder ob abweichende Werte aufgrund eines nicht-verwandten Konstruktes entstehen (divergente Validität). Feinstein beschreibt die Konstruktvalidität insgesamt als Ersatz der Kriteriumsvalidität, da kein relevantes Kriterium für den zu testenden Score oder gar eine a-priori bessere Messmethode existiert (Feinstein 1987). Eine Messmethode bzw. ein klinischer Score ist umso valider, je weniger systematische Fehler die Messung beeinflussen (Albers 2009, S. 485).

## Einleitung

---

Das Konzept der Änderungssensitivität („responsivness“) wurde zur Qualitätsprüfung im Rahmen dieser Forschungsarbeit nicht mit einbezogen insbesondere bei klinischen Scores hinzugefügt und spielt vor allem bei Interventionsstudien eine wichtige Rolle, um bspw. Aussagen über Verlaufsprognosen einer Erkrankung zu treffen. Es steht jedoch noch aus, ob es sich um ein eigenständiges Gütekriterium handelt, wie Guyatt et al. behaupten. Sie ist ein Spezialfall der Kriteriumsvalidität und unterscheidet sich durch den Aspekt der Scoreveränderung als Differenzen im zeitlichen Verlauf anstatt der einmaligen Messung (Guyatt et al. 1992).

### Sekundäre Gütekriterien

Nebengütekriterien (Abb. 12) sind weitere Indikatoren zur Beurteilung klinischer Scores, wobei keine Einigkeit über die relative Wichtigkeit dieser Nebengütekriterien zueinander existiert (Amelang 2002, S. 125). Der Nutzen steht in enger Beziehung zur Validität. Der klinische Nutzen kann jedoch nicht als alleiniges Gütekriterium gesehen werden, sondern steht immer in enger Beziehung zur konkreten klinischen Verwendung (Holle 1995, S. 23).

Die Normierung beschäftigt sich mit der Frage, ob Aussagen zur „Normalbevölkerung“ möglich sind und nach dem Bezugssystem des klinischen Scores. Damit kann eine Referenzstichprobe als Vergleichsmaßstab zur Beurteilung der gemessenen Werte herangezogen werden (Amelang 2002, S. 128). Aspekte der Ökonomie sind Einfachheit im Hinblick auf Erlernen und Anwenden des klinischen Scores, Qualifikation der Untersucher und der notwendige Zeitaufwand. Diese Punkte beeinflussen die Kosten und Praktikabilität, die wiederum die Qualität und damit die Primären Gütekriterien bestimmen (Lienert und Raatz 1998, S. 9). Ein Test ist in der Regel dann vergleichbar, wenn ein Untersucher in zwei Messmethoden bzw. Scores, die Ähnliches messen, auch daraus ähnliche Ergebnisse resultieren. Die Vergleichbarkeit zielt also auf Parallelförmigkeit der Reliabilität ab (Bühner 2011, S. 58).

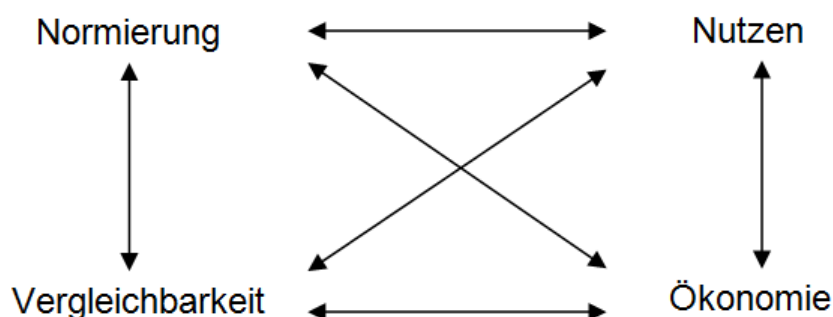


Abb. 12: Nebengütekriterien einer Testmethode (eigene Darstellung modifiziert nach Lienert und Raatz 1998, S. 13)

## Einleitung

---

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei den klinischen Scores um eine systematische Selektion bestimmter Merkmale handelt, mit dem Ziel, die Beschreibung von Krankheit und deren Auswirkung vergleichbar zu machen und die Güte dieser Beschreibung sicherzustellen. Vor dem Hintergrund der immer stärker zunehmenden Bedeutung an medizinischen Qualitätsmaßnahmen, wäre jede Untersuchung ohne Berücksichtigung dieser essentiellen primären Gütekriterien, eine Ansammlung von Hypothesen und Meinungen, die weder überprüft, noch eingeordnet werden können (Holle 1995, S. 24). Ist der notwendige Nachweis dieser Gütekriterien erbracht, dann können Testmethoden, wie klinische Scores u.a. wertvolle Instrumente zur Qualitätssicherung, Therapieentscheidung oder -kontrolle sein.

### 2 Fragestellungen

Die in Kapitel 1.4.3 nachgewiesenen Kritikpunkte des WFH-Scores unterstreichen die Notwendigkeit einer Bearbeitung und fordern im Hinblick der internationalen Vergleichbarkeit eine Modifizierung und Zusammenstellung der bereits etablierten Scoresysteme (Feldman et al. 2011; Hilliard et al. 2006a; Manco-Johnson et al. 2000). Es existiert derzeit kein ausreichend geprüftes klinisches Messinstrument zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie von adulten Patienten mit Hämophilie. Daher soll evaluiert werden, ob der Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS) den Qualitätsstandard entspricht und ob Gelenkschädigungen entsprechend internationaler Empfehlungen bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie quantifiziert werden können.

Wie bei jedem anderen Messinstrument stellt sich auch im Rahmen der Entwicklung und Evaluierung dieser Untersuchungsmethode für **Studienteil I** die Frage, wie objektiv, reliabel und valide das Messinstrument misst. Die Anwendung des evaluierten WHJS erfolgt im Studienteil II und III. Primärziel im **Studienteil II** ist die Bewertung der Gelenksituation von nicht-hämophilen Kontrollprobanden und Patienten mit schwerer Hämophilie im Kontext von Alter. Zudem werden die mit der hämophilen Arthropathie verbundenen Schmerzen und die im Zusammenhang stehende gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit schwerer Hämophilie analysiert. Darüber hinaus ist die Substitution des jeweiligen plasmatischen Gerinnungsfaktors zur Prävention und Behandlung intraartikulärer Blutungsepisoden von eminenter Bedeutung. Aus diesem Grund soll eine weitere im **Studienteil III** überprüft werden, welchen Einfluss die Substitutionstherapieformen (Prophylaxe vs. On-Demand Behandlung) auf die Gelenksituation bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie haben. Zusammenfassend sollen folgende **Fragestellungen** geklärt werden:



# Fragestellungen

---

## Entwicklung und Evaluation des WHJS

### Studienteil I:

Entwicklung und Evaluation des Wuppertal Haemophilia Joint Scores (WHJS) zur Beurteilung der Hämophilen Arthropathie bei adulten Patienten mit Hämophilie – Überprüfung der Hauptgütekriterien.

1. Wie hoch ist die Inter-Observer Reliabilität als Kriterium der Objektivität?
2. Wie hoch ist die Test-Retest-Reliabilität als Kriterium der Reliabilität?
3. Handelt es sich bei dem WHJS um ein valides Untersuchungsinstrument?

## Anwendung des WHJS

### Studienteil II:

Bewertung der Gelenksituation (WHJS) bei Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden (Normstichprobe) im Kontext von Alter.

1. Welchen WHJS weisen nicht-hämophile Kontrollprobanden im Altersverlauf auf?
2. Welchen WHJS weisen adulte Patienten mit schwerer Hämophilie im Kontext von Alter, Schmerzen und Lebensqualität auf?
3. Besteht ein Unterschied des WHJS in verschiedenen Altersdekaden innerhalb der Hämophilie-Gruppe und zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollprobanden?

### Studienteil III:

Bewertung des Gelenkstatus (WHJS) bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Kontext der Substitutionstherapieform (Prophylaxe vs. On-Demand) und insbesondere unter Berücksichtigung der Blutungshäufigkeit – Ergebnisse einer multizentrischen Querschnittstudie (HämArthro-Forschungsprojekt)

1. Weisen adulte Hämophilie-Patienten mit schwerer Verlaufsform unter einer prophylaktischen Behandlung (volle Prophylaxe/Teilprophylaxe) eine bessere Gelenksituation auf als Patienten mit einer On-Demand Therapie?
2. Existiert bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen Gelenksituation und Blutungshäufigkeit?

## 3 Material und Methodik

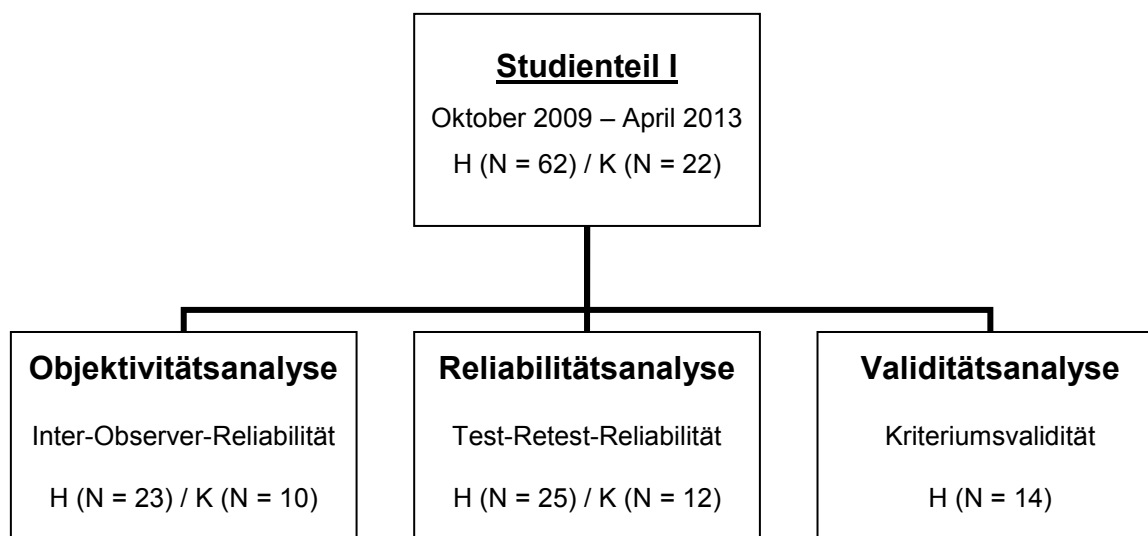
### 3.1 Studiendesign

Der methodische Aufbau dieser Dissertationsschrift umfasst **drei Studienteile**. Alle hierfür erforderlichen Daten stammen aus dem „Haemophilia & Exercise Project“ (HEP) und „HämArthro-Projekt“ und wurden von Oktober 2009 bis April 2013 erhoben.

#### Studienteil I:

Für den ersten Studienteil zur Entwicklung und Evaluierung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores (WHJS) erfolgten die Untersuchungen zur Objektivität, Reliabilität und Validität (Abb. 13) im Rahmen von HEP. Dieses Hämophilie-Projekt entstand 1999 und bietet den Patienten mit Hämophilie bis heute die Möglichkeit regelmäßig an Schulungscamps mit sporttherapeutischer Anleitung teilzunehmen.

Zur Prüfung der Objektivität des Wuppertal Haemophilia Joint Scores wurden 23 Patienten mit schwerer Hämophilie von zwei Untersuchern unabhängig voneinander zur Erhebung der Inter-Observer-Reliabilität beurteilt. Im Rahmen der Reliabilitätsanalyse wurden 25 Patienten mit schwerer Hämophilie hinsichtlich der Test-Retest-Messungen untersucht. Diese Test-Retest-Messungen erfolgten in einem 24-Stunden-Zeitintervall unter gleichen Bedingungen und mit dem gleichen Untersucher zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit (Abb. 13).

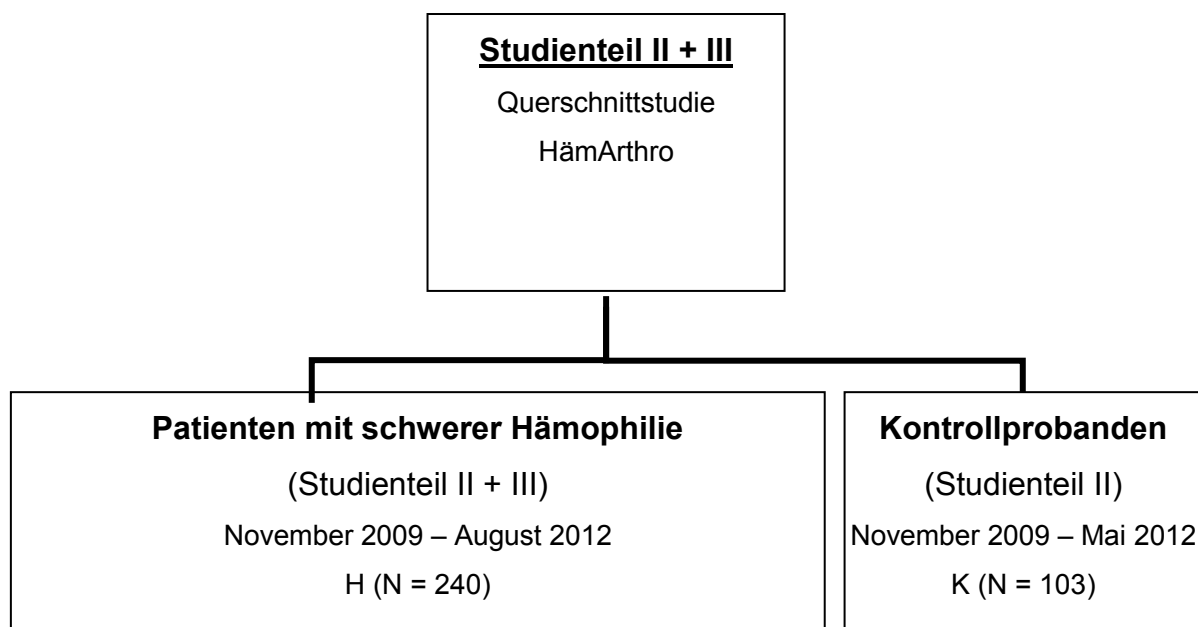


**Abb. 13: Studienteils I – Zeitrahmen sowie Patienten- und Probandenzahl: Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)**

Im Rahmen der Validitätsanalyse wurden von 14 Patienten mit Hämophilie (mittelschwere und schwere Verlaufsform) im Zeitraum vom Dezember 2011 bis Februar 2013 insgesamt 43 Röntgenbilder (Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenken) von jeweils einem externen Radiologen und einen Orthopäden unabhängig voneinander mit Hilfe des etablierten und evaluierten Pettersson-Scores beurteilt. Die Röntgenbilder wurden maximal ein halbes Jahr vor oder nach Messzeitpunkt angefertigt, so dass insgesamt 41 zum Untersuchungstermin aktuelle gescorte radiologische Befunde der Knie-, Sprung- bzw. Ellenbogengelenke von Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie als Referenzgrundlage für den Wuppertal Haemophilia Joint Score in die statistische Analyse einbezogen werden konnten (Abb. 13).

### **Studienteil II und III:**

Für Studienteil II und III konnten im Rahmen des HämArthro-Projektes (HämArthro), einer multizentrischen Querschnittstudie zur Untersuchung des Einflusses unterschiedlicher Behandlungsregime (Prophylaxe, On-Demand) auf den Verlauf der hämophilen Arthropathie“ (Hilberg und Czepa 2009), 240 Patienten mit schwerer Hämophilie deutschlandweit rekrutiert und mittels qualifizierter Diagnoseinstrumente untersucht werden (Abb. 14). Zudem wurden 103 nicht-hämophile Kontrollprobanden mittels des WHJS orthopädisch untersucht.



**Abb. 14: Studienteil II + III – Zeitrahmen sowie Patienten- und Probandenzahl: Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)**

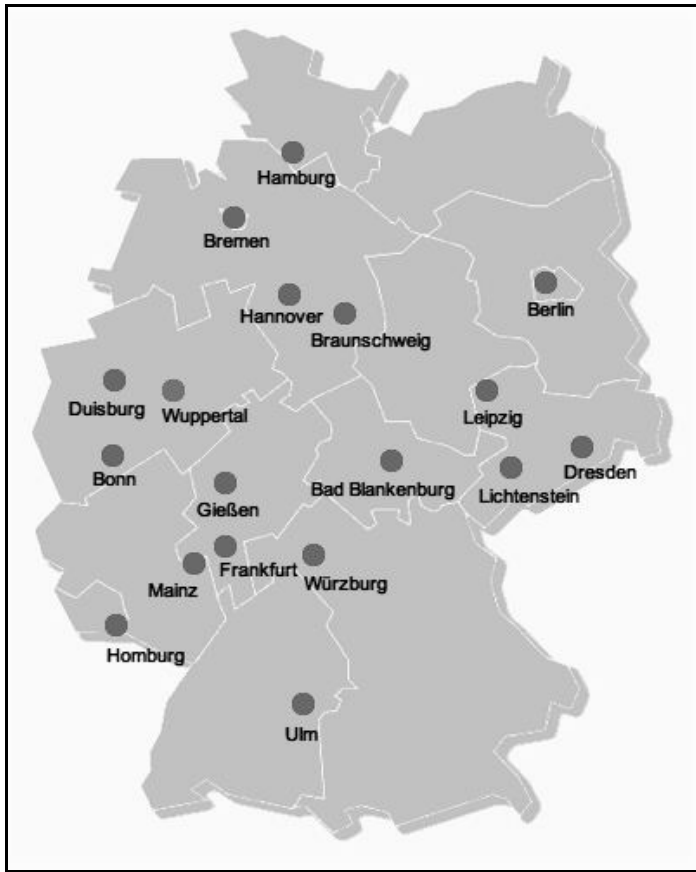


Abb. 15: Untersuchungsorte (Studienteil II und III)

Die HämArthro-Studie ist eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Vom Erstkontakt mit Behandlern und Patienten, meist über Vorträge oder Kongresse, bis zur Umsetzung des Studienteils II und III waren zahlreiche organisatorische Aspekte zu klären. Der Rekrutierungszeitraum der Studie umfasste drei Jahre, von November 2009 bis August 2012. Abb. 15 gibt einen Überblick über die jeweiligen Untersuchungsstandorte und Be-

zentren des HämArthro-Projektes (Abb. 15). Die folgende Abbildung stellt die organisatorischen und inhaltlichen Planungsprozesse der Untersuchungen dar (Abb. 16).

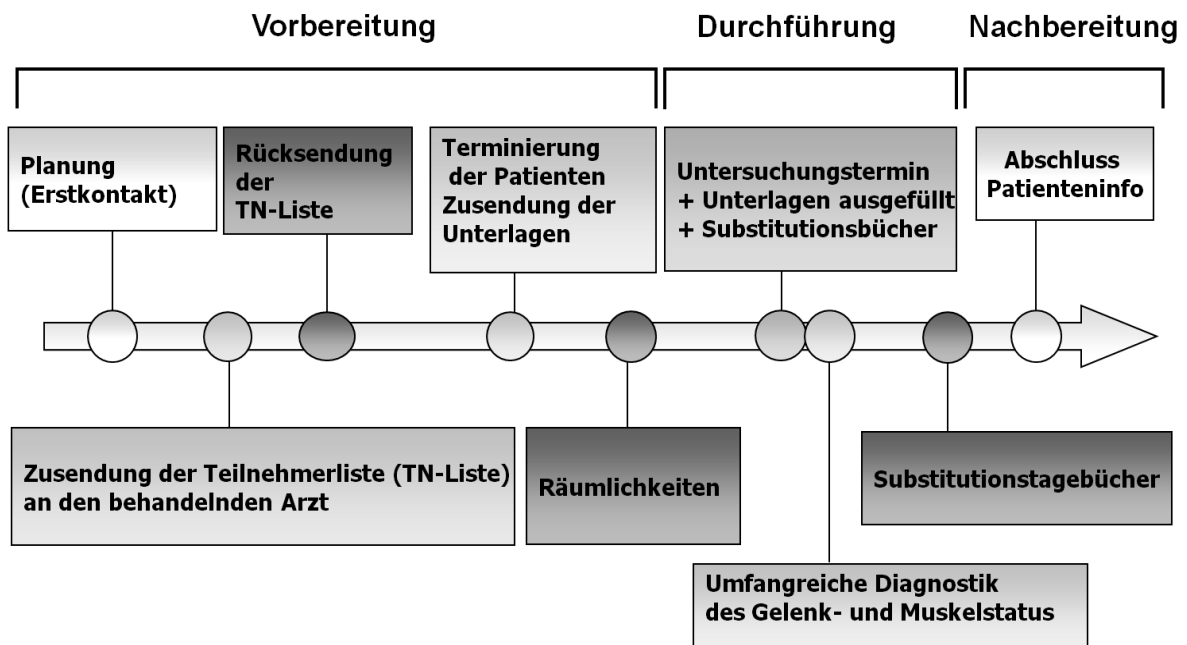


Abb. 16: Organisatorische und inhaltliche Planungsabschnitte der HämArthro-Studie (Studienteil II und III), Abbildung der HämArthro-Gruppe

## Material und Methodik

Die Untersuchungsinhalte des HämArthro-Projektes umfassten nach der Einverständniserklärung und Anamnese der Patienten, die Beurteilung der Gelenksituation der großen Synovialgelenke mit Hilfe des Wuppertal Haemophilia Joint Scores, die isometrische Maximalkraftdiagnostik mit dem Kraftmessstuhl m3 DIAGNOS (Fa. Schnell, Peutenhausen) zur Erfassung der Krafftähigkeit des M. quadriceps femoris, gefolgt von der Bewegungsanalyse auf dem Laufband mittels Ultraschalltopometrie und der Muskelaktivitätsmessung mittels Oberflächenelektromyographie (OEMG). Die Probanden der nicht-hämophilen Kontrollgruppe wurden über Aushänge oder direkte Kontaktaufnahme auf die Studie aufmerksam und im Zeitraum vom 17.09.2009 bis 03.05.2012 klinisch-orthopädisch untersucht.

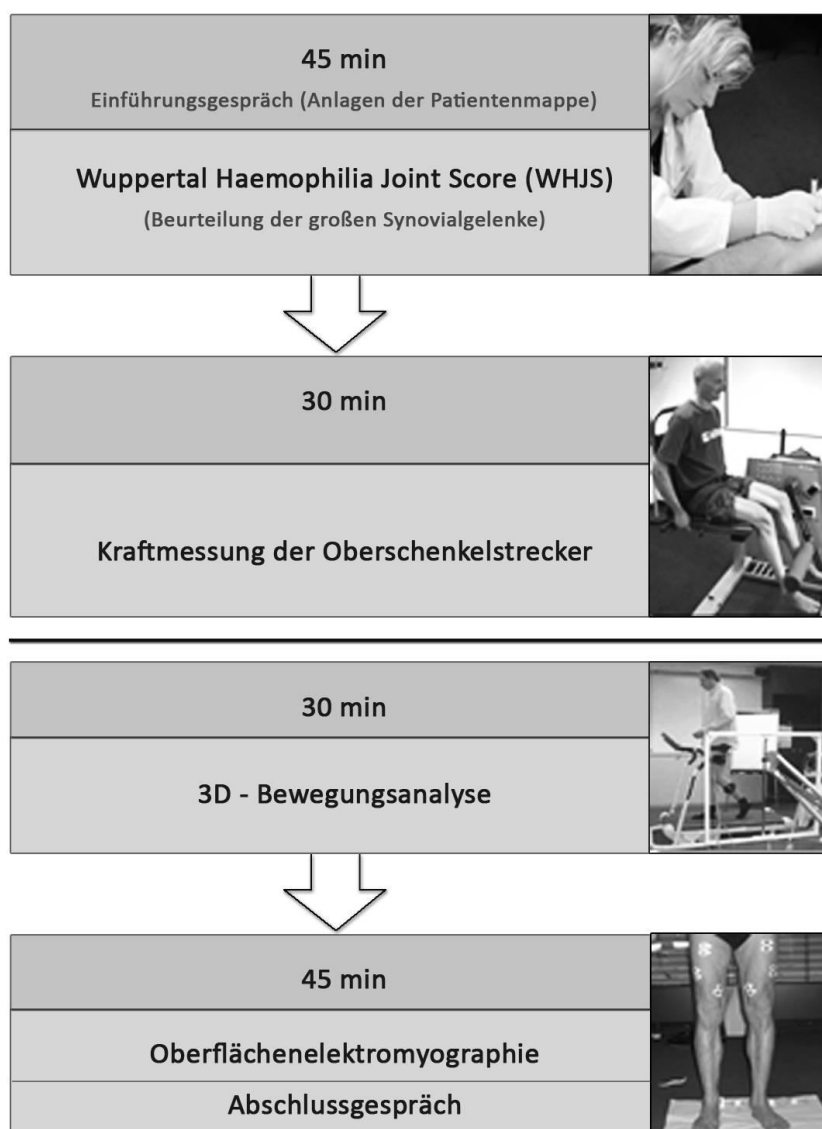


Abb. 17: Ablauf und zeitlicher Rahmen der Untersuchungen

Die Diagnostik der Bewegungsanalyse wurde in Kooperation mit Kollegen des Instituts für Bewegungsanalyse Bonn (Institute of Motion Analysis and Quality Control of the Locomotive System) unter der Leitung von Herrn Dr. med. Axel Seuser durchgeführt. Jeder Patient durchlief das Messpanel in der gleichen Reihenfolge, so dass unterschiedliche Vorbelastungen ausgeschlossen wurden. Es wurden max. 7-10 Patienten pro Tag gemessen, da für den gesamten Untersuchungsablauf ein Zeitfenster von 2,5 Stunden/Patient eingeplant war. Des Weiteren wurden Fragebögen zur Anamnese (Allgemeiner Fragebogen), zur Beurteilung der Lebensqualität (SF-36) und der Aktivität (HEP-Test-Q) ausgefüllt (Kapitel 3.3.4). In der Nachbereitung erhielten die Patienten ausgewählte Befunde des Gelenkscores, der Kraft- und Bewegungsanalyse in Form einer Patienteninformation per Post. Im Anschluss daran erfolgte eine Auswertung mit individueller Trainingsempfehlung.

Für die Kontrollprobanden wurde der gesamte Messablauf exakt beibehalten. Aufgrund der räumlichen Distanz konnte die Bewegungsanalyse bei den Kontrollprobanden nicht durchgeführt werden. Die Datengrundlage für die vorliegende Dissertationsschrift bildet der Wuppertal Haemophilia Joint Score, die Fragebögen (Allgemeiner Fragebogen, SF-36 Fragebogen) und die Blutungs- und Substitutionstagebücher der Patienten mit Hämophilie.

### **3.2 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für Studienteil I, II und III wurden männliche Patienten mit einer schweren und mittelschweren Hämophilie A oder B im Alter von 18 bis 69 Jahren und ein Kollektiv von männlichen nicht-hämophilen Kontrollprobanden der gleichen Altersspanne eingeschlossen, die im Rahmen des HämArthro- bzw. des HIM-Projektes orthopädisch untersucht wurden.

Bei einer organischen und/oder entzündlichen Erkrankung, die mit einer Untersuchung nicht zu vereinbaren war, postoperativem Zustand (z. B. Endoprothese, Synovektomie, Arthroskopie; < 3 Monate) und/oder akuten Gelenkblutungen und/oder Muskelblutungen (< 2 Wochen), war eine Teilnahme an Studienteil I, II und III unmöglich.

Tab. 10: Einschlusskriterien – Studienteil I, II und III

Einschlusskriterien	Personen mit Hämophilie	Kontrollgruppe
Geschlecht	Männlich	Männlich
Alter in Jahren	18 – 69	18 – 69
Sportliche Aktivität	-	max. 2 x / Woche
Hämophilieform	A / B	-
Schweregrad der Hämophilie	Schwere Verlaufsform < 1% Mittelschwere Hämophilie 1-5%	-
Letztes Blutungsereignis	< 2 Wochen vor Messzeitpunkt	-

Als Einschlusskriterium für die Kontrollgruppe galt, dass die Probanden nicht häufiger als zweimal pro Woche sportlich aktiv sein durften. Grund für diese Festsetzung war, dass die erhobenen Daten einen realistischen Vergleich zwischen orthopädisch-gesunden Personen und Personen mit Hämophilie ermöglichen sollten. Durch die Eingrenzung der sportlichen Aktivität wurde ausgeschlossen, dass hämophilen Patienten mit überdurchschnittlich trainierten Personen verglichen wurden.

Weitere Ausschlusskriterien umfassten:

- Infekt in den letzten 2 Wochen
- Parästhesien an den Muskeln der unteren Extremitäten
- akute Kniegelenksproblematik (einschließlich Schmerzen)
- Bursitis infrapatellaris, Patellofemorales Schmerzsyndrom, Hoffitis, Pes anserinus Ansatzentzündung, Patellaspitzensyndrom
- akute Sprunggelenksproblematik vor (mit Schmerzen verbunden)
- (Unfall-)Verletzung im Bereich des Kniegelenks/Sprunggelenks in den letzten 8 Wochen mit darauf folgender Funktions- bzw. Kräfteeinschränkung
- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf die Muskulatur (z.B. Mittel zur Muskelentspannung)

### 3.3 Patienten- und Probandenbeschreibung

Im Rahmen der Entwicklung und Evaluation des Wuppertal Haemophilia Joint Scores wurden für Studienteil I 62 hämophile Patienten und 22 nicht-hämophile Kontrollprobanden eingeschlossen. Die multizentrische Querschnittsstudie im Studienteil II und III umfasste insgesamt 240 Patienten mit schwerer Hämophilie und 103 nicht-hämophile Kontrollprobanden.

## Material und Methodik

Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über Anzahl, Alter, anthropometrische Daten, Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik der Patienten mit Hämophilie und der Kontrollprobanden des **Studienteil I** (Tab. 11 - Tab. 15).

### Studienteil I:

**Tab. 11: Studienteil I – Testverfahren**

Testverfahren	Personen mit Hämophilie (H)	Kontrollprobanden (K)
Objektivitätsanalyse	N = 23	N = 10
Reliabilitätsanalyse	N = 25	N = 12
Validitätsanalyse	N = 14	

**Tab. 12: Anthropometrische Daten – Studienteil I: Reliabilitätsanalyse - Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)**

Parameter	H (N = 23) Objektivität	K (N = 10) Objektivität	H (N = 25) Reliabilität	K (N = 12) Reliabilität	H (N = 14) Validität
<b>Alter (Jahre)</b>	47 ± 10 (30-64)	36 ± 13 (25-58)	47 ± 8 (32-60)	29 ± 4 (26-34)	50 ± 10 (33-69)
<b>Größe (m)</b>	1,78 ± 0,07 (1,65-1,96)	1,78 ± 0,07 (1,70-1,90)	1,78 ± 0,08 (1,64-1,98)	1,85 ± 0,05 (1,76-1,92)	1,78 ± 0,08 (1,63-1,93)
<b>Gewicht (kg)</b>	82,2 ± 13,8 (62,4-115,3)	82,1 ± 15,9 (65,5-104,3)	83,6 ± 17,0 (55,3-128,4)	79,7 ± 9,4 (64,2-92,2)	80,0 ± 14,1 (51,9-104,2)
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,1 ± 4,1 (18,4-36,8)	25,9 ± 4,8 (22,4-36,1)	26,6 ± 5,0 (20,6-42,9)	23,2 ± 1,6 (20,7-25,4)	25,0 ± 3,2 (19,5-33,3)

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Body Mass Index (BMI)*

**Tab. 13: Beschreibung der Patienten mit schwerer Hämophilie – Studienteil I: Test-Retest-Reliabilität - Häufigkeitsdarstellung (N, %) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik**

H (N = 23)	Häufigkeit (N)	Prozent (%)
Hämophilieform (A/B)	21/2	91/9
HIV (Ja/Nein)	8/15	35/65
Hepatitis (Ja/Nein)	19/4	83/17
A/B/C	0/1/10	0/4/44
B + C	4	17
A + B + C	5	22
Endoprothetik (Ja/Nein)	15/8	65/35



## Material und Methodik

**Tab. 14: Beschreibung der Patienten mit schwerer Hämophilie – Studienteil I: Inter-Observator-Reliabilität - Häufigkeitsdarstellung (N, %) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik**

<b>H (N = 25)</b>	<b>Häufigkeit (N)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Hämophilieform (A/B)	24/1	96/4
HIV (Ja/Nein)	7/18	28/72
Hepatitis (Ja/Nein)	18/7	72/28
A/B/C	0/1/7	0/4/28
A + C	1	4
B + C	2	8
A + B + C	4	16
Endoprothetik (Ja/Nein)	12/13	48/52

**Tab. 15: Beschreibung der Patienten mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie – Studienteil I: Kriteriumsvalidität - Häufigkeitsdarstellung (N, %) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik**

<b>H (N = 14)</b>	<b>Häufigkeit (N)</b>	<b>Prozent (%)</b>
Hämophilieform (A/B)	12/2	86/14
HIV (Ja/Nein)	4/10	29/71
Hepatitis (Ja/Nein)	13/1	93/7
A/B/C	1/0/7	7/0/51
B + C	2	14
A + B + C	4	28
Endoprothetik (Ja/Nein)	7/7	50/50

Für Studienteil II sind den Tabellen 16 und 17 folgende Parameter zu entnehmen: Alter, Blutdruck, anthropometrische Daten sowie die Häufigkeitsangabe bezüglich Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothesenversorgung.

## Material und Methodik

### Studienteil II:

Tab. 16: Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (H) und Kontrollprobanden (K) – Studienteil II

Parameter	H (N = 240)	K (N = 103)	p-Wert
Alter (Jahre)	40 ± 12 (17-69)	40 ± 14 (20-68)	0,873
Größe (m)	1,78 ± 0,08 (1,55-1,96)	1,80 ± 0,07 (1,65-1,94)	0,010
Gewicht (kg)	81,9 ± 14,6 (51,9-132,4)	82,6 ± 11,1 (52,9-107,1)	0,644
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25,3 ± 4,2 (17,7-42,9)	25,3 ± 3,2 (19,4-36,1)	0,362
WHR, H (N = 237)	0,95 ± 0,08 (0,38-1,18)	0,92 ± 0,07 (0,79-1,22)	0,004
Blutdruck links	N = 237/238	N = 102	
systolisch	130,2 ± 12,5	129,8 ± 12,2	0,796
diastolisch	82,4 ± 8,0	80,2 ± 6,5	0,029
Blutdruck rechts	N = 238	N = 102	
systolisch	130,1 ± 12,7	129,7 ± 11,7	0,834
diastolisch	82,2 ± 7,8	80,5 ± 7,1	0,084

Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Body Mass Index (BMI), Waist-hip ratio (WHR, Taillen-/Hüftumfang); Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney U-Test (Alter, WHR, Blutdruck) und T-Test für unabhängige Stichproben (Größe, Gewicht, BMI)

Tab. 17: Beschreibung der Patienten mit schwerer Hämophilie – Studienteil II: Häufigkeitsdarstellung (N), Hepatitis

H (N = 240)	Häufigkeit (N)
Hepatitis (Ja/Nein)	166/65
keine Angabe	10
A/B/C	3/6/69
A + B	3
A + C	6
B + C	37
A + B + C	37
keine Angabe, welche Hepatitisart	5

## Material und Methodik

Die nachfolgenden Abbildungen (Abb. 18-21) geben einen grafischen Überblick über die Häufigkeitsdarstellung von HIV, Hämophilieform, Hepatitis und Endoprothetik bei Patienten mit schwerer Hämophilie.

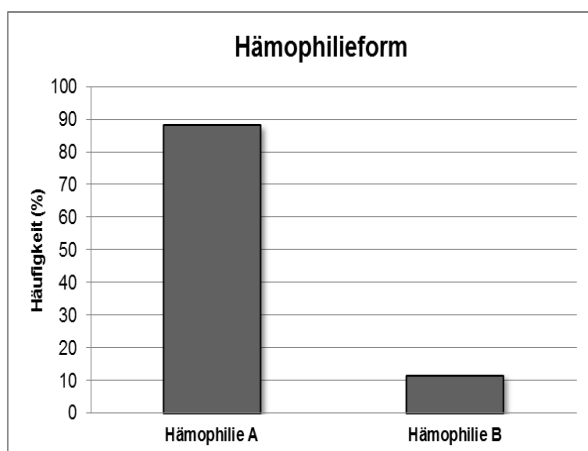


Abb. 18: Häufigkeitsdarstellung: Hämophilieform (N = 240)

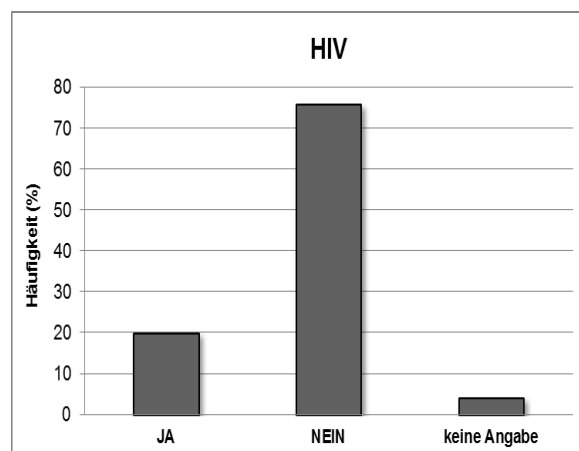


Abb. 19: Häufigkeitsdarstellung: HIV (N = 230)

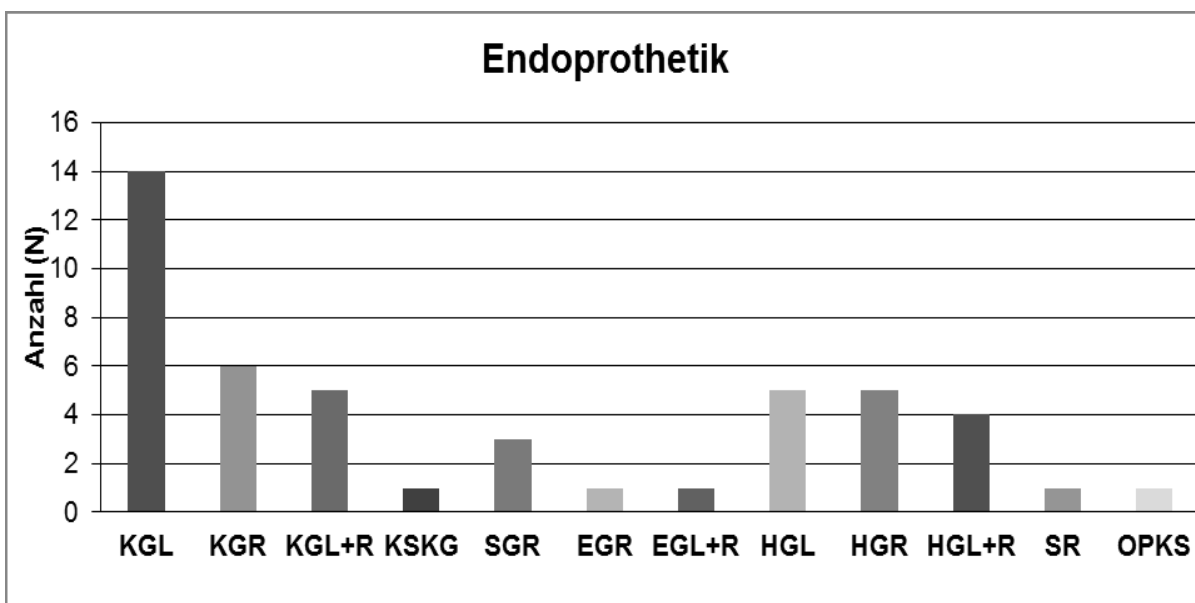
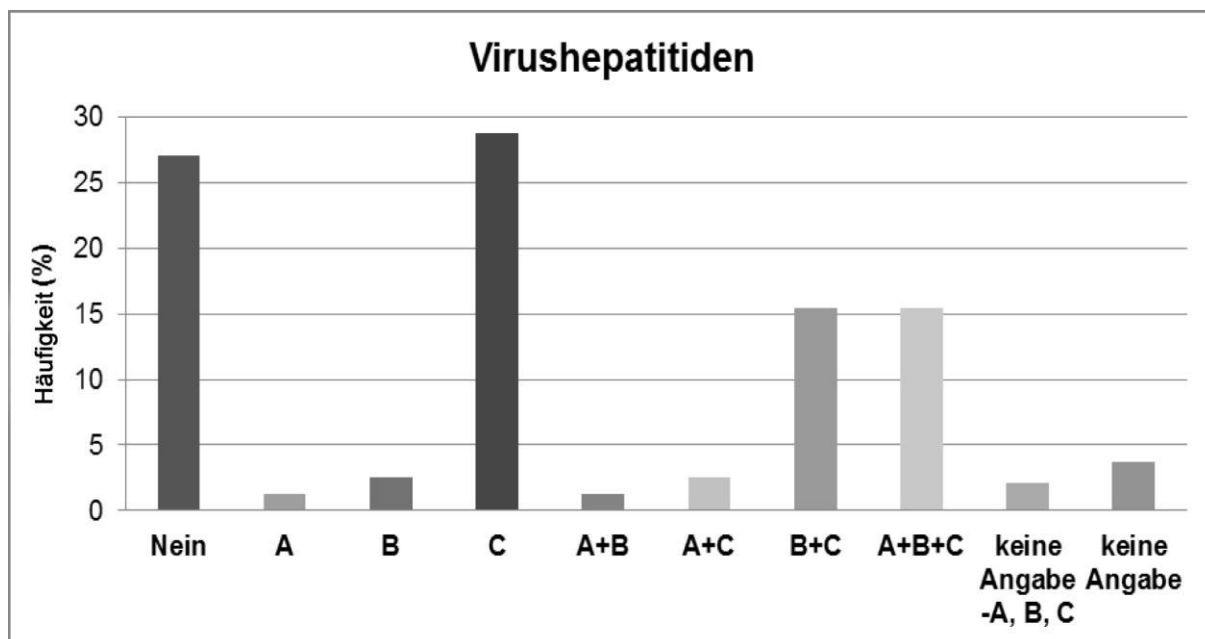
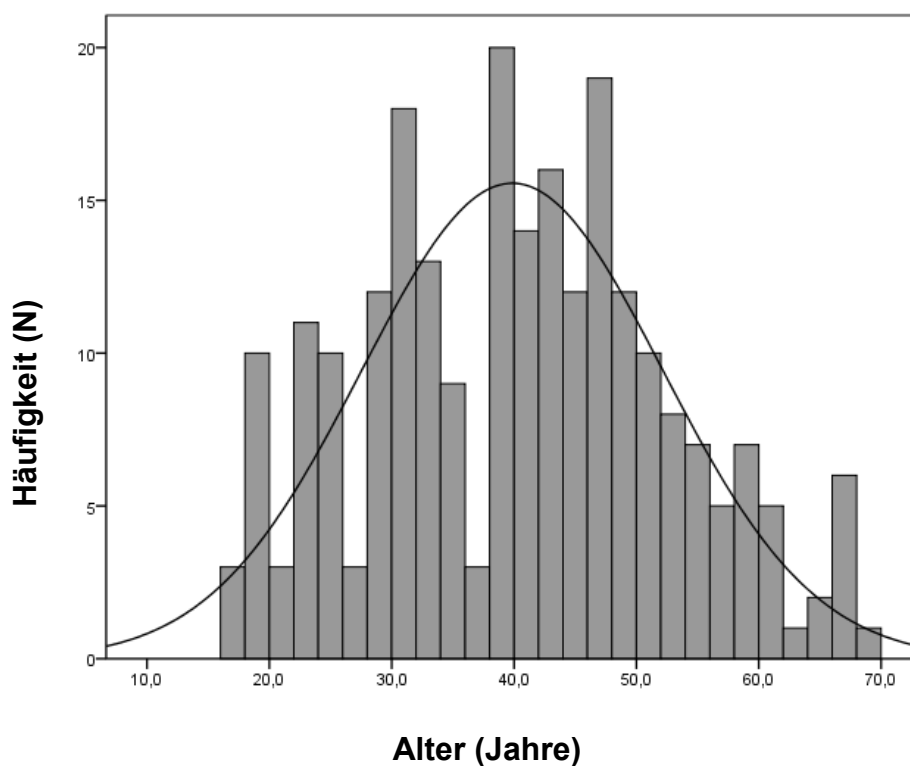


Abb. 20: Häufigkeitsdarstellung (Anzahl, N) Endoprothetik (N = 240), Kniegelenk links (KGL), Kniegelenk rechts (KGR), Kniegelenk links und rechts (KGL+R), Keine Seitenangabe bezüglich des Kniegelenks (KSKG), Sprunggelenk rechts (SGR), Ellenbogengelenk rechts (EGR), Ellenbogengelenk links und rechts (EGL+R), Hüftgelenk links (HGL), Hüftgelenk rechts (HGR), Hüftgelenk links und rechts (HGL+R), Schultergelenk rechts (SR), keine Seitenangabe bezüglich Oberarmprothese (OPKS)

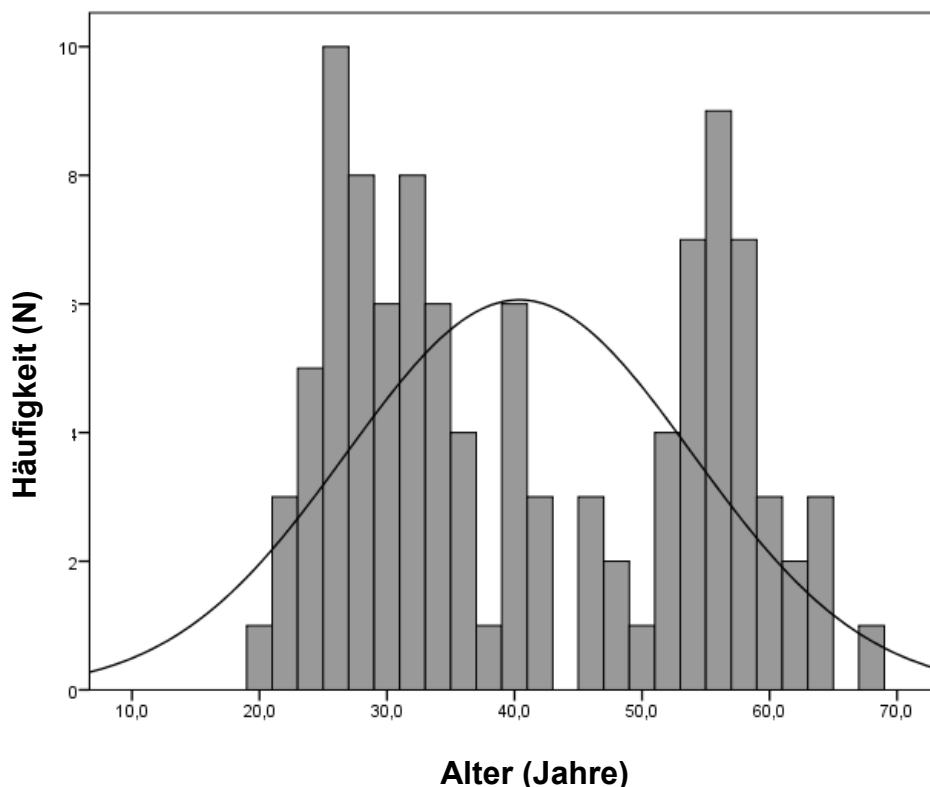


**Abb. 21: Häufigkeitsdarstellung (Prozent, %), Hepatitis (N = 240)**

Zudem zeigen Abb. 22 und 23 die Altersverteilung der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) und der Kontrollprobanden (N = 103).



**Abb. 22: Altersverteilung der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240)**



**Abb. 23: Altersverteilung der nicht-hämophilen Kontrollprobanden (N = 103)**

Die folgenden Tabellen (Tab.18-Tab. 22) geben einen Überblick über die Parameter Alter, Körpergröße, -gewicht in den einzelnen Altersdekaden zwischen den Patienten mit schwerer Hämophilie und den nicht-hämophilen Kontrollprobanden zur Beantwortung und der Fragen aus **Studienteil II**.

Die dargestellte Z1-Altersgruppe (18-19 Jahre) der Hämophilie-Gruppe wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe in den Tabellen 18 - 22 ausschließlich deskriptiv dargestellt und dient zum Gruppenvergleich bei Patienten mit schwerer Hämophilie.

**Tab. 18: Übersicht der Altersgruppen – Studienteil II**

Altersgruppen	Personen mit Hämophilie (H)	Kontrollen (K)
<b>Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)</b>	N = 13	-
<b>I Altersgruppe (20-29 Jahre)</b>	N = 39	N = 30
<b>II Altersgruppe (30-39 Jahre)</b>	N = 63	N = 24
<b>III Altersgruppe (40-49 Jahre)</b>	N = 73	N = 13
<b>IV Altersgruppe (50-59 Jahre)</b>	N = 37	N = 28
<b>V Altersgruppe (60-69 Jahre)</b>	N = 15	N = 8
<b>Gesamtkollektiv</b>	N = 240	N = 103

## Material und Methodik

**Tab. 19: Gruppenunterschiede: Alter – Studienteil II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)**

Altersgruppen	Gruppe	Alter (Jahre)	p-Wert
Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)	H -	18 ± 2 -	-
I Altersgruppe (20-29 Jahre)	H K	25 ± 3 25 ± 2	0,637
II Altersgruppe (39-39 Jahre)	H K	34 ± 3 33 ± 3	0,206
III Altersgruppe (40-49 Jahre)	H K	44 ± 3 43 ± 3	0,187
IV Altersgruppe (50-59 Jahre)	H K	54 ± 3 55 ± 2	0,107
V Altersgruppe (60-69 Jahre)	H K	64 ± 3 63 ± 3	0,357

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Body Mass Index (BMI), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney U-Test (IV, V Altersgruppe) und T-Test für unabhängige Stichproben (I, II, III Altersgruppe)*

**Tab. 20: Gruppenunterschiede: Körpergröße – Studienteil II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)**

Altersgruppen	Gruppe	Körpergröße (m)	p-Wert
Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)	H -	1,80 ± 0,10 -	-
I Altersgruppe (20-29 Jahre)	H K	1,78 ± 0,08 1,80 ± 1,75	0,664
II Altersgruppe (39-39 Jahre)	H K	1,79 ± 0,08 1,82 ± 0,07	0,282
III Altersgruppe (40-49 Jahre)	H K	1,77 ± 0,08 1,80 ± 0,06	0,136
IV Altersgruppe (50-69 Jahre)	H K	1,75 ± 0,08 1,80 ± 0,06	0,061
V Altersgruppe (60-69 Jahre)	H K	1,73 ± 0,06 1,78 ± 0,06	0,149

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Körpergröße (m), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney U-Test (IV, V Altersgruppe) und T-Test für unabhängige Stichproben (I, II, III Altersgruppe)*

## Material und Methodik

Tab. 21: Gruppenunterschiede: Körpergewicht – Studienteil I und II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)

Altersgruppen	Gruppe	Gewicht (kg)	p-Wert
Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)	H	79,3 ± 14,2	-
I Altersgruppe (20-29 Jahre)	H	81,1 ± 14,0	0,560
	K	79,3 ± 11,0	
II Altersgruppe (39-39 Jahre)	H	83,1 ± 15,5	0,770
	K	82,1 ± 12,2	
III Altersgruppe (40-49 Jahre)	H	81,3 ± 15,0	0,293
	K	85,9 ± 11,2	
IV Altersgruppe (50-69 Jahre)	H	82,7 ± 13,1	0,958
	K	83,7 ± 10,6	
V Altersgruppe (60-69 Jahre)	H	79,9 ± 8,7	0,019
	K	87,8 ± 6,8	

Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Gewicht (kg), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney U-Test (IV, V Altersgruppe) und T-Test für unabhängige Stichproben (I, II, III Altersgruppe)

Tab. 22: Gruppenunterschiede: BMI – Studienteil I und II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K)

Altersgruppen	Gruppe	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	p-Wert
Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)	H	25,7 ± 5,2	-
I Altersgruppe (20-29 Jahre)	H	25,1 ± 4,0	0,344
	K	24,3 ± 2,9	
II Altersgruppe (39-39 Jahre)	H	25,6 ± 3,9	0,397
	K	24,8 ± 3,0	
III Altersgruppe (40-49 Jahre)	H	25,8 ± 4,1	0,723
	K	26,3 ± 3,1	
IV Altersgruppe (50-69 Jahre)	H	27,4 ± 4,4	0,292
	K	26,8 ± 3,2	
V Altersgruppe (60-69 Jahre)	H	26,7 ± 2,9	0,115
	K	27,7 ± 1,3	

Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Body Mass Index (BMI), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney U-Test (IV, V Altersgruppe) und T-Test für unabhängige Stichproben (I, II, III Altersgruppe)

Aus den Tabellen 19 bis 22 wird ersichtlich, dass systematische Unterschiede bezüglich des Parameters Alters ausgeschlossen werden können. Zudem geht hervor, dass keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bezüglich anthropometrischer Parameter zwischen den Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und den nicht-hämophilen Kontrollprobanden (K) bestehen.

## Material und Methodik

In den Tabellen 23 und 24 werden das Alter, die anthropometrischen Messgrößen und die klinischen Parameter (Hämophilieform, HIV, Hepatitis, Endoprothetik) der jeweiligen Behandlungsgruppen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) für **Studienteil III** dargestellt. Hierbei konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Die Tabellendarstellung bezieht sich auf die Gruppeneinteilung-Variante Typ B, die im Kapitel 3.4 detailliert beschrieben wird.

### Studienteil III:

**Tab. 23: Typ B (1 Jahr) - Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

Parameter	VP (N = 74)	OD (N = 27)	TP (N = 26)	Mix (N = 29)
<b>Alter (Jahre)</b>	41 ± 13 (17-67) M: 42	39 ± 10 (17-67) M: 42	36 ± 12 (19-67) M: 39	41 ± 12 (18-64) M: 45
<b>Größe (m)</b>	1,78 ± 0,07 (1,64-1,96) M: 1,78	1,78 ± 0,08 (1,62-1,92) M: 1,79	1,76 ± 0,07 (1,63-1,96) M: 1,75	1,76 ± 0,07 (1,63-1,90) M: 1,77
<b>Gewicht (kg)</b>	81,2 ± 13,1 (55,5-128,4) M: 79,9	85,6 ± 16,1 (57,4-132,4) M: 81,9	78,7 ± 13,4 (58,5-116,9) M: 76,9	81,2 ± 15,9 (51,9-115,3) M: 79,4
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 ± 4,4 (17,7-42,9) M: 25,1	27,0 ± 4,4 (19,9-36,9) M: 26,5	25,2 ± 3,3 (19,3-31,6) M: 25,2	26,2 ± 4,5 (19,5-36,8) M: 25,7

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (M), Body Mass Index (BMI)*

**Tab. 24: Typ B (1 Jahr) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 156) – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik**

Parameter	VP (N = 74)	OD (N = 27)	TP (N = 26)	Mix (N = 29)
<b>Hämophilieform (A/B)</b>	66/8	20/7	24/2	25/4
<b>HIV (Ja/Nein)</b>	58/14	18/9	6/20	4/24
<b>keine Angabe</b>	2	-	-	1
<b>Hepatitis (Ja/Nein)</b>	58/14	18/9	19/7	20/7
<b>keine Angabe</b>	2	-	-	2
<b>A/B/C</b>	1/1/16	-/-/7	-/2/9	-/-/8
<b>A + B</b>	2	2	-	-
<b>A + C</b>	2	6	1	1
<b>B + C</b>	15	6	5	5
<b>A + B + C</b>	17	3	2	6
<b>Endoprothetik (Ja/Nein)</b>	14/60	4/23	2/24	5/24



## Material und Methodik

Das Alter und die anthropometrischen Daten sowie die klinischen Parameter (Hämophilieform, HIV, Hepatitis, Endoprothetik) der unterschiedlichen Behandlungsgruppen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) für 5 Jahre retrospektiv (Gruppeneinteilung-Variante Typ B) sind den Tabellen 25 und 26 zu entnehmen. Die statistische Analyse zeigte keine relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tab. 25: Typ B (5 Jahre) - Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix**

Parameter	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)
<b>Alter (Jahre)</b>	42 ± 13 (17-67) M: 43,5	44 ± 13 (17-67) M: 42,5	30 ± 11 (19-67) M: 41	43 ± 13 (19-69) M: 45,5
<b>Größe (m)</b>	1,77 ± 0,07 (1,63-1,96) M: 1,77	1,78 ± 0,07 (1,66-1,88) M: 1,78	1,77 ± 0,08 (1,63-1,96) M: 1,76	1,76 ± 0,08 (1,59-1,92) M: 1,76
<b>Gewicht (kg)</b>	81,0 ± 12,3 (55,5-128,4) M: 79,9	79,8 ± 14,0 (57,4-106,4) M: 79,8	77,8 ± 15,4 (51,9-116,9) M: 75,2	80,3 ± 14,2 (55,2-115,3) M: 78,5
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,9 ± 4,4 (17,7-42,9) M: 25,8	25,6 ± 3,2 (19,9-31,5) M: 25,2	24,5 ± 3,6 (19,5-31,9) M: 24,4	26,0 ± 4,2 (19,8-36,8) M: 25,4

Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (M), Body Mass Index (BMI)

**Tab. 26: Typ B (5 Jahre) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 130) – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik**

Parameter	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)
<b>Hämophilieform (A/B)</b>	56/6	10/4	24/2	24/4
<b>HIV (Ja/Nein)</b>	16/46	3/11	8/18	4/24
<b>keine Angabe</b>	-	-	-	-
<b>Hepatitis (Ja/Nein)</b>	48/14	8/6	20/6	21/7
<b>keine Angabe</b>	-	-	-	-
<b>A/B/C</b>	-/1/15	-/2/-	1/3/7	-/-/7
<b>A + B</b>	-	-	-	-
<b>A + C</b>	1	1	-	2
<b>B + C</b>	12	3	6	5
<b>A + B + C</b>	16	2	2	2
<b>Endoprothetik (Ja/Nein)</b>	13/49	3/11	5/21	4/24

### 3.4 Substitutionstherapieregime und Gruppenbildung

In der hier vorliegenden Studie (Studienteil III) erfolgte die Gruppeneinteilung mithilfe der Substitutionsunterlagen und Dokumentationen der Blutungsereignisse. In den Substitutionsprotokollen gab der Patient bei jeder Injektion mit Faktor VIII bzw. IX Konzentrat den genauen Zeitraum, die Menge der gespritzten Einheiten, den Grund der Injektion sowie die Blutungsstelle an. Zudem erfolgten mithilfe eines Blutungsprotokolls Angaben zu Datum, Zeit, Schweregrad, Grund und Lokalisation der Blutung. Im Falle fehlender Substitutionsdaten wurden sekundär ein zusätzlicher Fragebogen „Substitution/Blutungen“ (Anhang IV.III) und tertiär der Allgemeine Fragebogen (Anhang IV.III) verwendet (Tab. 27).

**Tab. 27: Reihenfolge der Gruppeneinteilung**

<b>I</b>	<b>Substitutionstagebücher</b>
<b>II</b>	<b>Fragebogen Substitution/Blutung</b>
<b>III</b>	<b>Allgemeiner Fragebogen</b>

Nach Sichtung der Substitutionsdokumentationen wurde deutlich, dass entsprechend der nationalen und internationalen Leitlinien zum Substitutionstherapieregime (Oldenburg und Barthels 2008, Ljung 2009, Srivastava et al. 2012) die Gruppeneinteilung in die „klassische“ Prophylaxe-Gruppe und On-Demand-Gruppe nicht möglich war, da bspw. Patienten angaben, sich prophylaktisch zu therapieren, obwohl ihre Injektionshäufigkeit lediglich 1x/Woche betrug oder die Behandlungsform ständig gewechselt wurde. Aus diesem Grund war es notwendig, zwei weitere Therapiegruppen („Teilprophylaxe/Mix-Gruppe“) zu ergänzen, um einerseits die unregelmäßigen Substitutionsangaben und andererseits die wechselnden Behandlungsformen der Patienten zu registrieren. Daraus ergibt sich eine Unterteilung der Therapieregime in vier Gruppen (Tab. 28).

## Material und Methodik

Tab. 28: Darstellung der unterschiedlichen Substitutionstherapieregime (entwickelt von HämArthro-Gruppe)

Therapieregime		Beschreibung
I	<b>Volle Prophylaxe (VP)</b>	- kontinuierliche Prophylaxe mit > 85% des Zeitraumes ≥ 45 Wochen/Jahr und ≥ <b>2x/ Woche</b> - Prophylaktische Therapie ≥ 5 Jahre bzw. lebenslang vor Studienbeginn
II	<b>On-Demand (OD)</b>	- On-Demand mit > 85% des Zeitraumes, ≥ 45 Wochen/Jahr - On-Demand Therapie ≥ 5 Jahren bzw. lebenslang vor Studienbeginn
III	<b>Teilprophylaxe (TP)</b>	- kontinuierliche Prophylaxe mit > 85% des Zeitraumes ≥ 45 Wochen/Jahr und < <b>2x/Woche</b> - Prophylaktische Therapie ≥ 5 Jahre bzw. lebenslang vor Studienbeginn
IV	<b>Mix</b>	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit < 85% des Zeitraumes, < 45 Wochen/Jahr

Folgende Zeiträume konnten hinsichtlich der Substitution und Blutungsdaten retrospektiv betrachtet und analysiert werden.

- 1 Jahr
- 5 Jahre
- (10 Jahre)
- (15 Jahre)

Aufgrund der geringen Fallzahl für die Zeiträume von 10 und 15 Jahren blieb diese Analyse unberücksichtigt.

Eine weitere differenzierte Betrachtung für 1 Jahr und 5 Jahre retrospektiv war notwendig, um die Blutungswochen der jeweiligen Therapieregime zu berücksichtigen, wobei die Patientenzuteilung auf einer der vier Gruppen (I-IV) problematisch war. Grund hierfür war der Umgang mit den substitutionspflichtigen Blutungsereignissen gemäß der genannten internationalen Richtlinien, um eine Volle-Prophylaxe-KW (≥2x/KW), eine On-Demand-KW (0x/KW) oder eine Teilprophylaxe-KW (1x/KW) zu definieren. Es bestand daher die Schwierigkeit im Umgang mit der Bewertung von Gerinnungsfaktorgaben in Kalenderwochen einschließlich der Blutungsereignisse. Die IV Gruppe (Mix, Tab. 29 und 30) musste daher differenzierter betrachtet werden, um zu verhindern, dass bspw. im Falle eines Patienten mit sonst regulärer On-

## Material und Methodik

---

Demand-Behandlung (0x/KW) fälschlicherweise eine prophylaktische Behandlung in dieser Kalenderwoche zugewiesen wurde.

Folgende Angaben pro Kalenderwoche (KW) für die Betrachtungszeiträume 1 Jahr, 5 Jahre und sofern vorliegend auch für 10 Jahre und 15 Jahre retrograd wurden erfasst:

- Substitutionshäufigkeit pro KW
- Faktorverbrauch pro KW (in IE)
- Blutungshäufigkeit pro KW,
- Lokalisation des jeweiligen Blutungsereignisses (Kniegelenk links, Kniegelenk rechts, Sprunggelenk links, Sprunggelenk rechts, Ellenbogengelenk links, Ellenbogengelenk rechts)
- sonstige Blutungen: 1 = Weichteilblutung, 2 = sonstige Gelenkblutung, 3 = Zahnextraktion, 4 = sonstiges, 5 = 1+2, 6 = 1+3, 7 = 1+4, 8 = 2+4, 9 = OP-Prophylaxe, 10 = nicht näher definiert)

Nach der Datenberechnung wurde für jede Kalenderwoche ermittelt, ob es sich gemäß der genannten Kriterien um eine Volle-Prophylaxe (VP)-KW ( $\geq 2x/KW$ ), eine On-Demand (OD)-KW (0x/KW), eine Teilprophylaxe (TP)-KW (1x/KW) oder Mix-Gruppe mit weiteren Untergruppen (Tab. 29 und Tab. 30).

## Material und Methodik

Tab. 29: Differenzierte Gruppeneinteilung nach der Substitutionstherapieform – 1 Jahr retrograd

Therapieregime		Beschreibung		
I	<b>Volle Prophylaxe (VP)</b>	kontinuierliche Prophylaxe mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes $\geq 45$ KW/Jahr und $\geq 2x$ /Woche		
I	<b>On-Demand (OD)</b> ( <i>Problem: erfasst nur Fälle mit sehr wenig oder gar keinen Blutungen</i> )	On-Demand mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes, $\geq 45$ Wochen/ Jahr		
III	<b>Teilprophylaxe (TP)</b>	kontinuierliche Teilprophylaxe (1x/ Woche ) mit $\geq 85\%$ des Zeitraumes $\geq 45$ KW/Jahr; Summe aus 1 ( $\geq 2x/KW$ ) und 3 (1x/KW) $\geq 45$ KW/Jahr		
IVa	<b>Tendenz</b>	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit $< 85\%$ des Zeitraumes, $< 17$ Blutungswochen		
	a) Tendenz Prophylaxe	Wenn 1 $\geq 35$ KW/Jahr und jeweils 2,3 $< 7$ KW		
	b) Tendenz On-Demand	On-Demand $\geq 26$ KW und Prophylaxe 1 ( $\geq 2x/Woche$ ) $< 7$ KW		
	c) Tendenz Teilprophylaxe	Wenn die Summe aus 1 ( $\geq 2x/KW$ ) und 3 (1x/KW) $\geq 35$ KW/Jahr beträgt und 2 $< 7$ KW		
	d) Keine Tendenz	Wechsel zwischen allen Gruppen, keine Tendenz erkennbar		
IVb	<b>Sonderfall A viele Blutungen</b>	sehr viele Blutungen ( $\geq 17$ KW); daher kein o.g. Kriterium zutreffend		
	a) Tendenz Prophylaxe	Jeweils 2,3 $< 7$ KW & Prophylaxe $\geq 17$ KW		
	b) Tendenz On-Demand	Jeweils 1,3 $< 7$ KW & On-Demand $\geq 17$ KW		
	c) Tendenz Teilprophylaxe	- Gruppe 1 und 3 und keine Fälle Gruppe 2; - 1+3 $\geq 26$ KW und Gruppe 2 $< 7$ KW		
	d) Keine Tendenz	O.g. Fälle nicht zutreffend		
IVc	<b>Sonderfall B</b> (>7 KW fehlen)	<b>Einteilung via Fragebogen aufgrund fehlender KW</b> 6a: Prophylaxe 6b: On-Demand 6c: Teilprophylaxe 6d: Wechsel		
<b>100% (1 Jahr)</b>	<b>85% (1 Jahr)</b>	<b>66,6% (1 Jahr)</b>	<b>50% (1 Jahr)</b>	<b>33,3% (1 Jahr)</b>
<b>52 KW</b>	<b>44 KW</b>	<b>35 KW</b>	<b>25 KW</b>	<b>17 KW</b>

Studienteil II: Zur Beantwortung der 3. Fragestellung wurden alle Patienten entsprechend der vorliegenden Substitutionsdokumentation für 1 Jahr retrograd (Substitutionstagebuch bzw. Fragebogen) in verschiedene Gruppen eingeteilt; Kalenderwochen (KW), (eigene Tab. der HämArthro-Gruppe)

## Material und Methodik

Tab. 30: Differenzierte Gruppeneinteilung nach der Substitutionstherapieform – 5 Jahre retrograd

Gruppenbezeichnung		Beschreibung
I	<b>Volle Prophylaxe (VP)</b>	kontinuierliche Prophylaxe (≥ 2x/ Woche) mit ≥ 85% des Zeitraumes (≥ 221 KW)
I	<b>On-Demand (OD)</b> <i>(Problem: erfasst nur Fälle mit sehr wenig oder gar keinen Blutungen)</i>	On-Demand mit ≥ 85% des Zeitraumes (≥ 221 KW)
III	<b>Teilprophylaxe (TP)</b>	kontinuierliche Teilprophylaxe (1x/ Woche) mit ≥ 85% (≥ 221 KW); Summe aus 1 und 3 (≥ 221 KW)
IVa	<b>Tendenz</b>	- Wechsel innerhalb des gesamten Zeitraumes - Therapieform mit < 85% des Zeitraumes (221 KW), < 85 KW Blutungen
	a) Tendenz Prophylaxe	Wenn 1 ≥ 173 KW und jeweils 2,3 < 35 KW
	b) Tendenz On-Demand	On-Demand ≥ 130 KW und Prophylaxe 1 < 35 KW
	c) Tendenz Teilprophylaxe	Wenn die Summe aus 1 (≥2x/KW) und 3 (1x/KW) ≥ 173 KW beträgt und 2 < 35 KW
	d) Keine Tendenz	Wechsel zwischen allen Gruppen, keine Tendenz erkennbar
IVb	<b>Sonderfall A: viele Blutungen</b>	sehr viele Blutungen (≥ 85 KW); daher kein o.g. Kriterium zutreffend
	a) Tendenz Prophylaxe	Jeweils 2,3 < 35 KW & Prophylaxe ≥ 87 KW
	b) Tendenz On-Demand	Jeweils 1,3 < 35 KW & On-Demand ≥ 87 KW
	c) Tendenz Teilprophylaxe	- Gruppe 1 und 3 und keine Fälle Gruppe 2; - 1+3 ≥ 130 KW und Gruppe 2 < 35 KW
	d) Keine Tendenz	O.g. Fälle nicht zutreffend
IVc	<b>Sonderfall B</b> (>35 KW fehlen)	<b>Einteilung via Fragebogen aufgrund fehlender KW</b> 6a: Prophylaxe 6b: On-Demand 6c: Teilprophylaxe 6d: Wechsel
<b>100% (5 Jahre)    85% (5 Jahre)    66,6% (5 Jahre)    50% (5 Jahre)    33,3% (5 Jahre)</b>		
<b>260 KW            221 KW            173 KW            130 KW            87 KW</b>		

Studienteil II: Zur Beantwortung der 3. Fragestellung wurden alle Patienten entsprechend der vorliegenden Substitutionsdokumentation für 5 Jahre retrograd (Substitutionstagebuch bzw. Fragebogen) in verschiedene Gruppen eingeteilt; Kalenderwochen (KW), (eigene Tab. der HämArthro-Gruppe)

## Material und Methodik

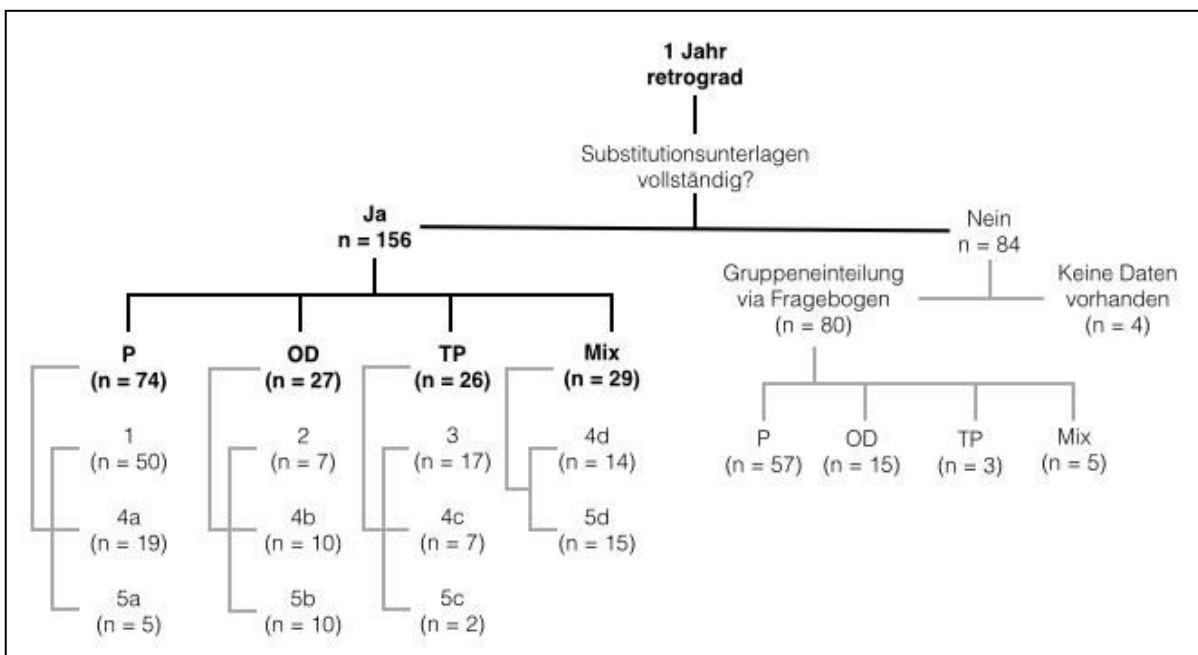
Die daraus resultierenden Einzelgruppen, die den Tab. 31. Tab. 33 zu entnehmen sind, wurden anschließend in die Dose-Gruppen (Typ A bis Typ E) überführt, wobei zur Beantwortung der ersten Fragestellung des Studienteils III lediglich die konservative Einteilungsvariante (auf Basis der vollständigen Substitutionsunterlagen) Typ B-Gruppe (Tab. 31: grau markiert) der vorliegenden Dissertationsschrift betrachtet wird. In diesem Punkt ist zu bemerken, dass der statistische Teil von einer externen Statistikfirma durchgeführt wurde, wie dem Kapitel 3.6.3 zu entnehmen ist.

**Tab. 31: Gruppeneinteilung nach dem Behandlungsregime**

Gruppeneinteilung-Variante	Codierung	Beschreibung
Typ A	1 Volle Prophylaxe 2 On-Demand 3 Teilprophylaxe 4 Tendenz volle Prophylaxe 4a Tendenz On-Demand 4b Tendenz Teilprophylaxe 4c keine Tendenz 4d Tendenz volle Prophylaxe 5a Tendenz On-Demand 5b Tendenz Teilprophylaxe 5c keine Tendenz 6a Fragebogen volle Prophylaxe 6b Fragebogen On-Demand 6c Fragebogen Teilprophylaxe 6d Fragebogen Mix	Betrachtung der einzelnen Gruppen
<b>Typ B</b>	<b>1) 1, 4a, 5a (Prophylaxe) 2) 2, 4b, 5b (On-Demand) 3) 3, 4c, 5c (Teilprophylaxe) 4) 4d, 5d (Mix)</b>	<b>konservative Betrachtung Zusammenführung der Gruppen ohne 6a-d</b>
Typ C	1) 1, 4a, 5a, 6a (Prophylaxe) 2) 2, 4b, 5b, 6b (On-Demand) 3) 3, 4c, 5c, 6c (Teilprophylaxe) 4) 4d, 5d, 6d (Mix)	Zusammenführung der Gruppen mit 6a-d (Fragebögen)
Typ D	1) 4a, 5a (Prophylaxe) 2) 4b, 5b (On-Demand) 3) 4c, 5c (Teilprophylaxe) 4) 4d, 5d (Mix)	Zusammenführung der Gruppen mit Ausschluss der Low-Bleeder (1,2,3 $\diamond$ Blutungen < 7 KW)
Typ E	1) 1, 4a (Prophylaxe) 2) 2, 4b (On-Demand) 3) 3, 4c (Teilprophylaxe) 4) 4d (Mix)	Zusammenfassung der Gruppen mit Ausschluss der High-Bleeder (5-d)

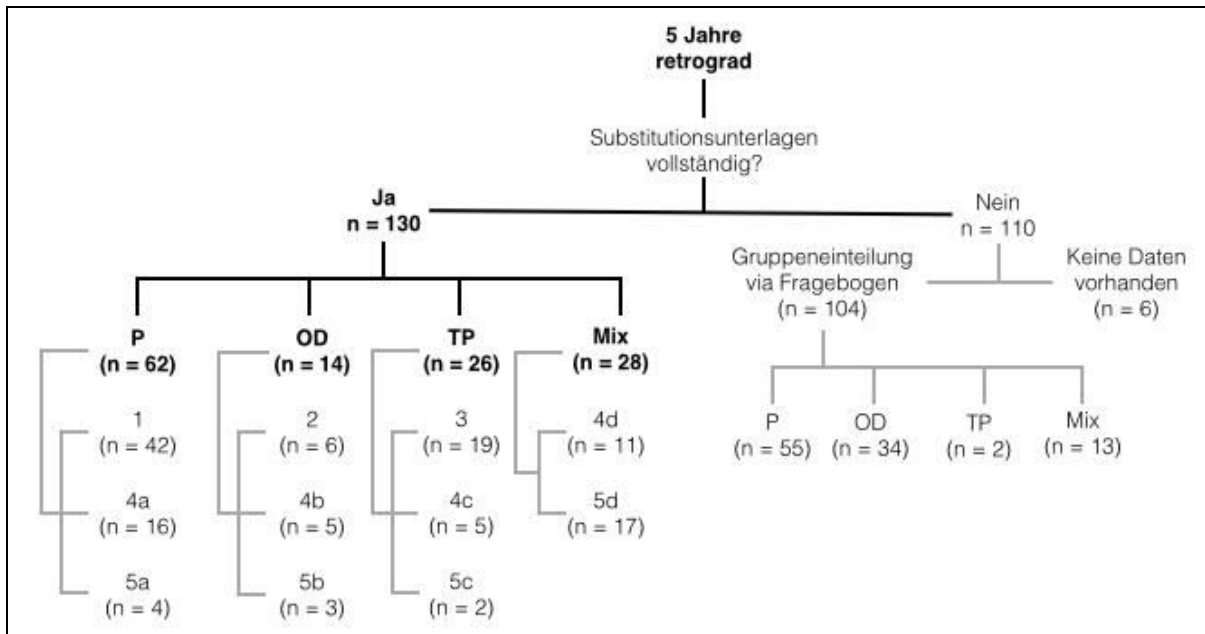
*Studienteil II: Zur Beantwortung der 3. Fragestellung wurden alle Patienten entsprechend der vorliegenden Substitutionsdokumentation für 1 Jahr und 5 Jahre retrograd (Substitutionstagebuch bzw. Fragebogen) in verschiedene Gruppen (1, 2, 3, 4a bis 4d, 5a bis 5d, 6a bis 6d = Gruppeneinteilungen in Tab. 29) eingeteilt, (eigene Tab. der Häm-Arthro-Gruppe)*

Da einige Gruppen (Therapieregime Typ A, Typ D und Typ E) mit einer sehr geringen Patientenzahl gekennzeichnet waren, war eine statistische Analyse nicht möglich (Flowchart: Abb. 24 und Abb. 25).



**Abb. 24:** Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 1 Jahr retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen. P = Prophylaxe, OD = On-Demand, TP = Teilprophylaxe; Untergruppen: 1 = Prophylaxe, 2 = On-Demand, 3 = Teilprophylaxe, 4a/5a = Tendenz Prophylaxe, 4b/5b = Tendenz On-Demand, 4c/5c = Tendenz Teilprophylaxe, 4d/5d = keine Tendenz hinsichtlich eines Therapieregimes (Mix), (eigene Abb. der HämArthro-Gruppe)





**Abb. 25: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 5 Jahre retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen. P = Prophylaxe, OD = On-Demand, TP = Teilprophylaxe; Untergruppen: 1 = Prophylaxe, 2 = On-Demand, 3 = Teilprophylaxe, 4a/5a = Tendenz Prophylaxe, 4b/5b = Tendenz On-Demand, 4c/5c = Tendenz Teilprophylaxe, 4d/5d = keine Tendenz hinsichtlich eines Therapieregimes (Mix) (eigene Abb. der HämArthro-Gruppe)**

### 3.5 Messinstrumente und Untersuchungsverfahren

#### 3.5.1 Erhebung anthropometrischer und klinischer Daten

Zu Beginn jeder klinisch standardisierten und körperlichen Untersuchung (Inspektion, Palpation mithilfe des Wuppertal Haemophilia Joint Scores) wurde mit den Patienten bzw. Probanden ein eingehendes Gespräch über Art und Umfang der Untersuchung geführt, in welchem das Ziel der Studie dargelegt und auf Fragen des Patienten bzw. Probanden eingegangen wurde. Zudem wurden grundlegende klinische und anthropometrische Daten erhoben.

Der Blutdruck der linken und rechten Seite wurde mit dem Stethoskop von Littmann und dem Blutdruckmessgerät von Boso gemessen. Ferner wurden Körpergröße, -gewicht (Seca Sensa 804), BMI (Body-Mass-Index, Tab. 32), Körperfettgehalt sowie der Taillen- und Hüftumfang ermittelt. Der Ansatzpunkt zur Bestimmung des Taillenumfangs lag 10 cm proximal der Spina iliaca anterior superior. Durch ein Anlegen des Maßbandes am Referenzpunkt Trochanter major wurde der Hüftumfang gemessen.

Der BMI, auch Körpermasseindex (KMI) oder Quetelet-Kap-Index genannt, eine Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts in Relation zu seiner Körpergröße wurde von Quetelet entwickelt (Quetelet 1870) und kann der Tab. 32 mit folgenden Gewichtsklassifizierungen bei Erwachsenen anhand entnommen werden.

**Tab. 32: Gewichtsklassifizierung bei Erwachsenen nach WHO (Obesity; Preventing and managing the global epidemic; report of a WHO Consultation; 1999,)**

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
mäßiges Untergewicht	16,0 – 17,0
leichtes Untergewicht	17,0 – 18,5
Normalgewicht	18,5 – 25,0
Präadipositas	25,0 – 30,0
Adipositas Grad I	30,0 – 35,0
Adipositas Grad II	35,0 – 40,0
Adipositas Grad III	≥ 40,0

### 3.5.2 Gelenkuntersuchung – WHJS für adulte Patienten mit Hämophile

Der im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Gelenkscore (Wuppertal Haemophilia Joint Score – WHJS), der in seinen Bestandteilen auf dem von der World Federation of Hemophilia empfohlenem WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993) basiert, wurde durch die Bestandteile/Items des Colorado PE (Manco-Johnson et al. 2000) und des HJHS (Hilliard et al. 2006b) erweitert und modifiziert. Die Beschreibung und detaillierte Zusammensetzung des WHJS sind den Seiten 78 bis 99 zu entnehmen. Die Fehler des publizierten WFH-Scores wurden vollständig beseitigt. Untersucht wurden die großen Synovialgelenke (beide Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke). Abbildung 26 zeigt einen grafischen Überblick der erhobenen Parameter mittels des Wuppertal Haemophilia Joint Scores. Ein höherer Gesamtscore impliziert stärkere funktionelle und strukturelle Einschränkungen der sechs Gelenke.

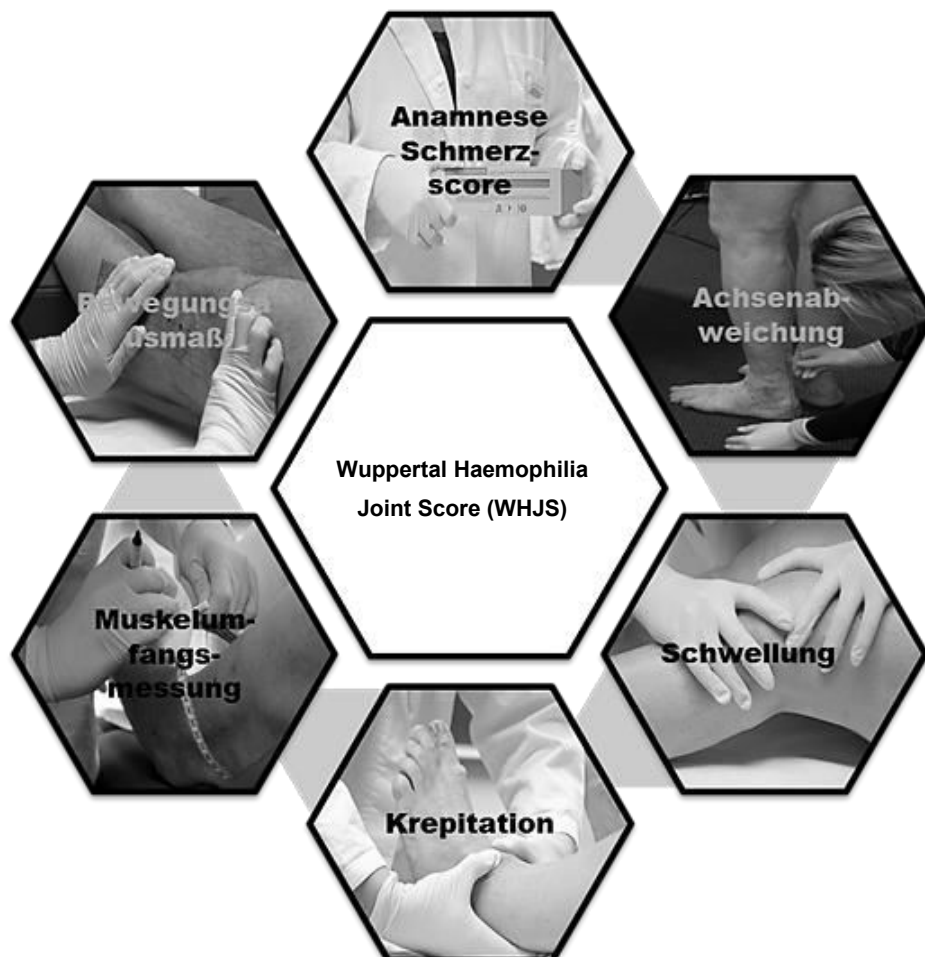


Abb. 26: Ausgewählte Untersuchungsinhalte des Wuppertal Haemophilia Joint Scores

Nach der Anamnese (u.a. Erfragung bzgl. des Gebrauchs von orthopädischen Hilfsmitteln, Schmerzerfassung) erfolgte die Gelenkbeurteilung hinsichtlich Muskelatrophie, Achsenabweichung, Schwellung, Krepitation, Muskelumfang, Bewegungsausmaß (Range of Motion, ROM). Der **Wuppertal Haemophilia Joint Score**, bestehend aus **Schmerzscore** und **Klinischer Score** für Sprung- und Kniegelenke sowie die Ellenbogengelenke setzt sich aus diesen Parametern zusammen. Im Folgenden werden diese Untersuchungsparameter näher beschrieben.

### Schmerzscore

Der erste Teil des Schmerzscore ist analog dem WFH-Score nach Gilbert zu entnehmen (Gilbert 1993). Bei keinem auftretenden Schmerz sowohl in Ruhe, als auch in Bewegung wird für das jeweilige Gelenk der Scorepunkt 0 vergeben. Treten Schmerzen bei stärkeren und länger andauernden Belastungen auf, die sich allerdings nicht störend auf Aktivitäten des alltäglichen Lebens (ADL, Activity of daily living) auswirken, erhält das entsprechende Gelenk den Scorepunkt 1. Sind Schmerzen bereits bei geringen Belastungen bzw. Bewegungen mit gelegentlicher Behinderung der ADL festzustellen, so wird dem Gelenk der Scorepunkt 2 zugewiesen. Der Scorepunkt 3 wird entsprechend notiert, sobald die Schmerzen bereits in Ruhe auftreten und sich störend auf das Alltagsleben auswirken. Zudem erfolgt eine weitere Klassifizierung des subjektiven Schmerzempfindens mittels der Numerischen Rating-Skala (NRS), wodurch die Erfassung der Schmerzintensität möglich ist (Seuser et al. 2008). Sie zeichnet sich durch eine geringe Fehlerquote, hohe Akzeptanz, einfache Handhabung und hohe Sensitivität aus (Gagliese et al. 2005, Herr et al. 2004). Die Schmerzerfassung erfolgt dementsprechend mit Hilfe der 11-stufigen numerischen Rating-Skala mit den Endpunkten 0 = keine Schmerzen und 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen (Abb. 27).

NRS: 0 = Kein Schmerz / 10 = Stärkster Schmerz										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Abb. 27: Bewertung der Schmerzintensität (NRS, Numerische Rating-Skala, eigene Darstellung)

Zusätzlich wird der Gebrauch von Schmerzmitteln zur Vollständigkeit der klinischen Fragebögen in drei Kategorien unterteilt:

- kein gegenwärtiger Gebrauch von Schmerzmitteln
- gelegentlicher Gebrauch von Schmerzmitteln
- häufiger Gebrauch von Schmerzmitteln

Diese drei Kategorien bleiben bei der Berechnung des Schmerzgesamtscores unberücksichtigt. Die Schmerzen können lediglich mithilfe dieser zusätzlichen Frage, besser und klarer beurteilt werden, da belegt werden kann, dass eine eventuelle Schmerzfreiheit nur unter entsprechender Medikation erreicht wird. Der Schmerzscore beträgt demnach für jedes Gelenk 13 Scorepunkte und für alle sechs Gelenke 78 Scorepunkte.

### **Instabilität/Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln**

Instabilität bzw. Hypermobilität der Gelenke kann ein unsicheres Führen und instabiles Tragen des Gelenkes unter Belastung mit resultierender Funktionsstörung des Gelenkes, wie „Giving-Way“ beim Gehen, Laufen oder Treppen steigen verursachen, da das Gelenk in eine passiv gehaltene Endstellung wegknickt (Abdolvahab et al. 2007). Der Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln, wie Orthesen, Gehstützen und/oder orthopädischen Schuhen muss daher für jedes der genannten Gelenke erfragt werden. Bei keinem Bedarf der aufgeführten Hilfsmittel wird für das entsprechende Gelenk ein Scorepunkt von 0 vergeben. Bei einem gelegentlichen Gebrauch wird das Gelenk mit dem Scorepunkt 1 bewertet. Das betroffene Gelenk bekommt einen Scorepunkt 2, sobald orthopädische Hilfsmittel bei sportlicher Aktivität genutzt werden oder um rezidivierende Blutungen zu vermeiden und sich zusätzlich ein Funktionsdefizit zeigt. Bei konstanter Nutzung von orthopädischen Hilfsmitteln wird der Scorepunkt 3 vergeben. Dieser Teil des Bewertungssystem entstammt im vollen Umfang dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000).

### **Muskelatrophie**

Für den Parameter der Muskelatrophie wird die entsprechende Muskulatur im Seitenvergleich unter Berücksichtigung des Konstitutionstyps beurteilt und geht als rein optische Bewertung der Oberflächenmuskulatur in den Gesamtgelenkscore ein. Für das Kniegelenk wird hier die Oberschenkelmuskulatur (M. quadriceps femoris und ischiocrurale Muskulatur) betrachtet. Die Wadenmuskulatur (M. gastrocnemius,

M. soleus, m. plantaris) dient zur Bewertung des Sprunggelenks. Das Ellenbogengelenk wird anhand der Oberarm- und Unterarmmuskulatur (M. biceps brachii, M. triceps brachii und Extensoren/Flexoren, die antebrachial lokalisiert sind) beurteilt. Die Ausgangsposition des Patienten bzw. Probanden für alle drei Bewertungen ist der hüftbreite, aufrechte Zweibeinstand in einer definierten Nullstellung, das heißt die Arme sind nach unten hängend entspannt, Daumen nach vorn gerichtet und die Füße stehen parallel (Hepp et al. 2004).

Die Klassifizierung der Atrophie ist dem Colorado PE 1 entnommen (Manco-Johnson et al. 2000) und wird in vier Einteilungskriterien eingestuft. Ist keine Atrophie vorhanden, wird für das entsprechende Gelenk der Scorepunkt 0 vergeben. Weist die jeweilige Muskulatur gegenüber der kontralateralen Seite eine geringfügigere Kontur auf, so kann eine milde Atrophie mit dem Scorepunkt 1 diagnostiziert werden. Liegt nun eine Abflachung des Muskelbauches bzw. eine moderate Atrophie vor, wird dies mit dem Scorepunkt 2 klassifiziert. Eine schwere Muskel-



**Abb. 28: Starke Muskelatrophie (M. quadriceps femoris beidseits, Score 3)**

schwäche, die mit einer deutlichen Vertiefung der Muskulatur korreliert, erhält einen Scorepunkt 3 (M. quadriceps femoris, Abb. 28).

Diese Einteilungsklassifizierung zur Beurteilung der Atrophie des Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) ist wesentlich sensitiver als es bei den Scores von Gilbert (Gilbert 1993), da vier Einteilungsstufen verwendet werden und dadurch eine detaillierte Abbildung des Parameters aufzeigt. Gilbert (Gilbert 1993) differenziert lediglich zwischen dem Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein einer Atrophie, welche er anhand der gemessenen Muskelumfänge bewertet.

### Achsenabweichung

Die Achsenstellung der Knie- und Sprunggelenke wird mithilfe eines Goniometers (Winkelmesser) erfasst. Die Ellenbogengelenke bleiben wie bei dem WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993) für diesen Parameter unberücksichtigt. Der Patient bzw. Proband befindet sich in der beschriebenen Neutralposition. Die Art einer möglichen Achsenabweichung von der Normalstellung wird in varus bzw. valgus unterschieden.



**Abb. 29: Genu valgum und Antekurvatur (Kniegelenk rechts: Score 3)**

Bei Genu valgum (zur Körperachse konvex) ist der mediale Winkel größer als die Norm bzw. zeigt der distale Knochen von der Mittellinie weg, welches gemäß der internationalen Übereinkunft als Valgusstellung und umgangssprachlich als X-Bein bezeichnet wird. Eine Varusstellung (Genu varum) liegt vor, wenn an dem Gelenk der mediale Winkel kleiner als die Norm ist, eine zur Körperachse konkave Form annimmt und bei der die Tangente an den distalen Femurkondylen rechtwinkelig zur Tragachse des Femurs verläuft (Wirth 2002). Umgangssprachlich wird in diesem Fall von einem O-Bein gesprochen (Füeßl und Middeke 2010). Abbildung 29 zeigt einen hämophilen Patienten mit einer Valgusstellung von  $20^\circ$  im rechten Kniegelenk.

Abweichungen in der Sagitalebene, die als Rekurvation (die Körperachse nach dorsal ausbiegend) und Antekurvatur (die Körperachse nach ventral ausbiegend) bezeichnet werden (Füeßl und Middeke 2010), gehen nicht in den Gelenkscore ein. Der untersuchte Patient auf Abbildung 29 zeigt bspw. eine solche Antekurvatur des rechten Kniegelenks. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass grundsätzlich alle Individuen eine Innenrotation der Patella aufweisen, mit Ausnahme der Personen, die eine Außentorsion der Unterschenkel oder Retroversionsstellung der Schenkelhalse zeigen. Umso stärker die Rekurvation der Kniegelenke, desto mehr rotieren die Kniegelenke nach innen, weichen auseinander und erwecken den Eindruck einer O-Deformität. Dies wurde während der Untersuchung stets berücksichtigt (Hierholzer und Müller, 1984).

Um den Winkelgrad einer möglichen Achsenfehlstellung des Kniegelenks zu detektieren, wird das Goniometer an die Mikulicz-Linie angelegt. Die Mikulicz-Linie ist eine optische Verbindung der Mitte des Femurkopfes mit der Mitte der Malleolengabel (Hepp et al. 2004). Diese zieht in der Frontalansicht durch die Mitte des Kniegelenks. Die Bewertung dieses Parameters wurde nach Korrigieren der Schreibfehler dem WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993) entnommen, da hier die sensitivste Einteilung durch eine dreigliedrige Differenzierung konstatiert werden kann. Bei einer Achsenstellung des Kniegelenks von 0 - 7° valgus bzw. 0° varus wird der Scorepunkt 0 vergeben. Wird bei einer gemessenen Abweichung von der Mikulicz-Linie um 8 - 15° Genu valgum bzw. 1 - 5° Genu varum determiniert, so wird das Gelenk mit dem Scorepunkt 1 bewertet. Das Kniegelenk erhält bei einer Abweichung von größer als 15° valgus bzw. größer als 5° varus einen Scorewert von 2.

Der Patient bzw. Proband steht zur Überprüfung der Achsenstellung der beiden Sprunggelenke ebenfalls in der Neutralstellung, jedoch mit dem Rücken zum Untersucher. Als Referenzpunkt für eine mögliche Achsenabweichung dient der Verlauf der Achillessehne (Tendo calcaneus). Um eine genaue Bestimmung der Abweichung vornehmen zu können, wird das Goniometer zwischen der Längsachse (Mitte oberes Sprunggelenk – Mitte Kniekehle) und dem Fersenbein (Calcaneus) angelegt. Die Einteilung des Schweregrads der gemessenen Abweichung von der Neutralstellung wurde aus den genannten Gründen ebenfalls vom WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993) übernommen. Zur besseren Beurteilung sollte jeder Patient bzw. Proband drei Schritte vor- und zurückgehen.



**Abb. 30: Erfassung der Achsenstellung am linken Sprunggelenk bei einem Erwachsenen mit schwerer Hämophilie**

Bei keiner vorhandenen Abweichung, also einem gemessenen Wert von 0°, wird das Sprunggelenk mit dem Scorepunkt 0 definiert. Beträgt die Abweichung 1-10° Pes valgus bzw. 1-5° Pes varus wird für das Sprunggelenk der Scorepunkt 1 vergeben. Dem jeweiligen Sprunggelenk wird der Scorewert 2 zugewiesen bei einer Fehlstellung von mehr als 10° (Pes valgus) bzw. einer Fehlstellung von mehr als 5° (Pes varus) (Abb. 30).



### Schwellung

Bei der Schwellung handelt es sich um ein typisches Entzündungszeichen, welches gut sichtbar ist und durch den Seitenvergleich erkannt werden kann. Aus diesem Grund wurden zunächst die Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke auf mögliche intraartikuläre (u.a. Hämarthros, Emphysem, Erguss) und extraartikuläre Schwellungen (z.B. Bursitis) untersucht (Füeßl und Middeke 2010). Der Patient bzw. Proband befindet sich hierbei in Rückenlage liegend auf einer Untersuchungsbank.

Unter Ausstreichen des proximalen Recessus suprapatellaris mit der linken Hand und palpieren der Patella mit der rechten Hand (Abb. 31) sowie anschließenden Kaudal- und Kranialschub (Abb. 32) konnte ein Kniegelenkserguss bzw. spürbares „Tanzen“ der Patella nachgewiesen werden oder nicht.



**Abb. 31: Manuelle Ausstreichung der proximalen und distalen Kniegelenkregion (links)**



**Abb. 32: Kaudal- und Kranialschub - Palpation der Haut und der oberflächigen Muskulatur zur Erfassung möglicher Spannungsänderungen bzw. Schwellungen**

Die Einteilung hinsichtlich der Schwellung wurde dem HJHS (Hilliard et al. 2006b) und dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) entnommen, die eine übereinstimmende Klassifikation vornehmen. Es wurde sich für die Übernahme dieses Bewertungssystems entschieden, da der WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993) eine zu einfache Unterscheidung zwischen „Schwellung vorhanden und nicht vorhanden“ vornimmt. Die vierstufige Einteilung beim HJHS und Colorado PE 1 ist aufgrund des unterschiedlichen Schweregrades der Schwellung notwendig und wird im Folgenden aufgezeigt.

## Material und Methodik

---

Ist das Gelenk frei von einer Schwellung wird für das jeweilige Gelenk ein Scorepunkt 0 notiert. Liegt eine leichte Schwellung vor, wird der Scorewert 1 vergeben. Eine leichte bzw. „milde Schwellung“ wird als ein geringfügig geschwollenes Gelenk mit einer gegenwärtigen und palpierbare Schwellung bewertet, wobei die Knochenpunkte sichtbar sind. Bei einer „moderaten“ Einstufung der Schwellung wird der Scorepunkt 2 vergeben und ein fest palpabler, geschwollener Bereich, welcher sich „sumpfig“ anfühlt, ist feststellbar. Zudem ist ein messbarer Unterschied zum kontralateralen Gelenk vorhanden und die Knochenpunkte sind zwar palpabel, aber nicht sichtbar. Wenn das geschwollene Gelenk während der Untersuchung gespannt ist und ein messbarer Unterschied zwischen den Gelenken vorhanden ist, so wird ein Scorepunkt von 3 vergeben.



**Abb. 34: Palpieren der Malleolengabel zur Feststellung einer Schwellung**



**Abb. 33: Palpieren der Ellenbogenregion zur Feststellung einer Schwellung**

Konnte eine Verdickung im Bereich der Malleolengabel palpirt werden, wie Abbildung 33 aufzeigt, so deutete dies auf ein klassisches Indiz einer Schwellung im oberen Sprunggelenk hin. Um dies abzuklären, wurde die kontralaterale, ggf. nicht betroffene Sprunggelenksseite herangezogen. Einen Erguss im Ellenbogengelenk lässt sich gut durch eine palpierbare, prall gefüllte Vorwölbung im Bereich des Olekranon oder radiohumeralen Gelenks tasten (Abb. 34) (Füeßl und Middeke 2010).

### **Dauer der Schwellung**

Zusätzlich ist eine Differenzierung der verschiedenen Arten von Schwellungen in Abhängigkeit der Zeitdauer zu quantifizieren, so dass bspw. zwischen dem Erguss und der Exostose (knöcherne Vorwölbung) unterschieden werden kann. Ergüsse weisen oft eine charakteristische Kontur auf und „fluktuieren“, d.h. ab einer bestimmten Menge an Flüssigkeit lässt sich diese von einem Gelenkkompartiment in ein anderes verschieben. Ähnlich fühlen sich auch Weichteilschwellungen an, die durch ein Ödem des periartikulären Gewebes oder zelluläre Infiltration entstehen. Die diagnostische Differenzierung zwischen einem Erguss und einer Weichteilschwellung kann mitunter problematisch sein. Im Gegensatz zu diesen meistens durch Flüssigkeit bedingten Schwellungen, zeigen sich die knöchernen Vorwölbungen besonders deutlich bei bereits degenerativ veränderten Gelenken (Füeßl und Middeke 2010).

Daher wird in Anlehnung an den WFH-Score (Gilbert 1993) die Dauer der Schwellung im Wuppertal Haemophilia Joint Score berücksichtigt, wobei ein geschwollenes Gelenk im WFH-Score lediglich mit dem Zusatz „S“ versehen und demnach nicht in der Scoreberechnung berücksichtigt wurde (Gilbert 1993). Dieser Parameter wurde modifiziert und wie folgt beschrieben.

Liegt keine Schwellung vor, findet keine Punktevergabe statt. Konnte eine akute Schwellung diagnostiziert werden, wird der Scorepunkt 0 vergeben, um zu einem späteren Zeitpunkt die Veränderungen im Gelenk zumindest erkennen zu können. Lediglich die chronifizierte Schwellung wird im WHJS aufgenommen. Für einen Patienten mit einer chronifizierten Schwellung, die länger als sechs Monate vor Messzeitpunkt zurücklag, wurde demzufolge ein Scorepunkt von 1 dokumentiert.

### **Krepitation**

Ein fühlbares Gelenkreiben bzw. hochfrequentes und nicht kontinuierliches Reibegeräusch (Krepitation) während der passiven Bewegung am Femoropatellargelenk, Sprunggelenk, Humeroulnar- und Humeroradialgelenkes galt als positives Krepitationszeichen und deutete tendenziell auf eine Knorpelschädigung des Knie-, Sprung- bzw. Ellenbogengelenks hin. Dieses Krepitationszeichen kommt sowohl bei der Arthrose als auch rheumatoiden Arthritis vor (Akat et al. 2011). Die Krepitationsprüfung des Kniegelenks erfolgt mit der einen Hand durch die Bewegung des mögli-

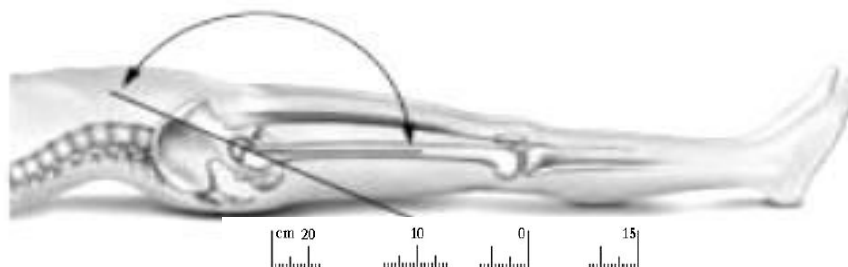
chen Range of Motion (ROM), so dass die maximale Extension und maximale Flexion erreicht wurde und Auflegen der anderen Hand um den medialen und lateralen Gelenkspalt. Unter Pressdruck verstärkt sich Krepitation, bleibt diese dann bei Traktion (Abheben von den Condylen) der Patella bestehen, dann liegt die Ursache zwischen Femur und Tibia (Akat et al. 2011; Frisch 2001). Ein mögliches Zeichen der Sprunggelenkskrepitation erweist sich durch ein Umfassen der Malleolengabel im Gabelgriff während die jeweils andere Hand das obere Sprunggelenk im möglichen ROM (maximale Dorsalextension bis maximale Plantarflexion) bewegt. Die Krepitationsprüfung des Ellenbogengelenks erfolgt durch Palpation des um 90° gebeugten Ellenbogen der einen Hand und mit der anderen Untersucherhand durch Berührung der Finger unterhalb der Epikondylen auf den Gelenkspalt und Bewegung des möglichen ROM (maximale Extension und maximale Flexion) (Füeßl und Middeke 2010). Die Klassifikation dieses Parameters entspricht der Bewertung aus dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000), da bei den Kategorien eine sehr detaillierte und differenzierte Bewertung beschrieben wurde, welche sich in vier Stufen unterteilt. Der WFH-Score erweist sich auch hier in seiner groben Unterteilung „vorhanden/nicht vorhanden von Krepitation“ als nicht sensitiv genug (Gilbert 1993). Für die genaue Differenzierung der Krepitation wird auch hier eine Unterteilung in „mild“, „moderat“ und „schwer“ gewählt. Ist ein kaum nachweisbares, hörbares Geräusch bzw. palpables Gefühl zu detektieren, ist das Krepitationszeichen als „mild“ einzustufen und wird mit dem Scorepunkt 1 gleichgesetzt. Ist das Reibegeräusch zu hören und ein grobes Gefühl während der Bewegung palpabel, wird der Scorepunkt 2 vergeben. Wenn die Krepitation deutlich hörbar ist und ein aufeinander Schleifen der Knochen zu fühlen ist, äußert sich dieses im Gesamtscore mit dem Scorepunkt 3 des jeweiligen Gelenks (Manco-Johnson et al. 2000).

### **Muskelumfang**

Die Muskelumfangsmessung wird mittels Maßband zur Objektivierung der zuvor erfassten Muskelatrophien durchgeführt. Es wird sowohl die Ober- und Unterschenkelmuskulatur, als auch die Ober- und Unterarmmuskulatur an zwei reproduzierbaren Referenzstellen gemessen (Abb. 35). Der Patient bzw. Proband befindet sich in Rückenlage auf einer Untersuchungsliege in Neutralposition. Für die Messungen der Ober- und Unterschenkelmuskulatur dient der laterale Gelenkspalt als Referenzpunkt, der vorher vom Untersucher palpiert und mit einem Hautstift markiert

## Material und Methodik

wird. Von diesem Referenzpunkt ausgehend wird der Umfang der Oberschenkelmuskulatur sowohl 10 cm proximal, als auch 20 cm proximal des lateralen Gelenkspalts bei entspannter Muskulatur gemessen. Der Umfang der Wadenmuskulatur wird 15 cm distal des lateralen Gelenkspaltes erhoben.



**Abb. 35: Muskelumfangmessung der rechten unteren Extremität mit Lokalisation der Umfangsmessung – 10 cm, 20 cm proximal und 15 cm distal des lateralen Kniegelenkspaltes (Füeßl und Middeke 2010)**

Die Werte zur Umfangsmessung entsprechen der Empfehlung von Debrunner et al. (Hepp et al. 2004). Dieser Parameter entstammt dem WFH-Score (Gilbert 1993), wobei in seiner Originalarbeit keine Referenzpunkte für die Messung genannt werden, dies jedoch unabdingbar für reliable und objektive Messungen sind.

Für die Messung der Ober- und Unterarmmuskulatur dient der humeroradiale Gelenkspalt des Ellenbogens als Referenzpunkt, welcher ebenfalls mit einem Hautstift markiert wird. Der Umfang der Oberarmmuskulatur wird 10 cm proximal des knöchernen Referenzpunktes und der Umfang von der Unterarmmuskulatur 7 cm distal des lateralen Gelenkspaltes gemessen (Abb. 36).



**Abb. 36: Muskelumfangmessung 7 cm distal des lateralen Gelenkspaltes am linken Ellenbogengelenk**

Dieser Parameter wird weder im HJHS (Hilliard et al. 2006b), noch im Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) verwendet. Der Parameter „Muskelumfang“ (Gilbert 1993) wurde in den WHJS integriert, da sowohl eine kontralaterale Seitenvergleichsanalyse der gelenkführenden Muskulatur, als auch eine objektive Grundlage zur Ergänzung des Sichtbefunds der Muskelatrophie notwendig ist. Eine regelmäßi-

ge Umfangsmessung der Muskulatur ermöglicht Therapiefortschritte durch z.B. regelmäßige körperliche Aktivität oder auch Auswirkungen einer Schonungsphase aufgrund von aktuellen Blutungsereignissen zu dokumentieren und auszuwerten. Zudem sind denkbare Zusammenhänge mit der Muskelkraft zu erfassen. Die Beurteilung möglicher Unterschiede im Seitenvergleich der jeweiligen Muskelumfänge ist dem WFH-Score (Gilbert 1993) entnommen. Beträgt der Unterschied zur kontralateralen Seite mehr als 1 cm, wird der Scorepunkt 1 vergeben und bei einer kleineren Seitendifferenz wird der Scorepunkt 0 notiert. Für das Kniegelenk können aufgrund der zwei Referenzpunkte in der Summe bei möglichen Seitendifferenzen maximal 2 Scorepunkte für das linke oder rechte Kniegelenk erteilt werden. Die Beurteilung für die Unterschenkelmuskulatur geht mit maximal 1 Scorepunkt in die Bewertung für das linke oder rechte Sprunggelenk ein. Bei erkannten Seitendifferenzen der Ober- bzw. Unterarmmuskulatur werden wieder maximal 2 Scorepunkte für entweder das linke oder das rechte Ellenbogengelenk vergeben.

### **Bewegungsausmaß**

Mit der Neutral-Null-Methode wird die maximal aktive Gelenkbeweglichkeit der großen sechs Synovialgelenke von einer einheitlichen definierten Nullstellung in der Sagittalebene gemessen. Es wird dadurch geprüft, wie weit eine Hypo- bzw. Hypermobilität von den Normwerten abweicht. Die Zahl Null definiert die Ausgangsposition und steht bei physiologischer Extensionsfähigkeit in der Mitte der erhobenen Gelenkwinkel. Dieser Parameter ist im WFH-Score (Gilbert 1993) und Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) vorgesehen. Der HJHS beurteilt die gemessenen Beweglichkeitsgrade lediglich in Form des Beuge- oder Streckdefizits, ohne jedoch das komplette Bewegungsausmaß und die Kontraktur als zwei zusätzliche Parameter aufzuführen (Hilliard et al. 2006a). Notwendige Voraussetzungen für die Beweglichkeitsmessung der sechs Gelenke sind exakte Referenzwerte bzw. virtuelle Knochenlängsachsen sowie reproduzierbare Ausgangsstellungen mit einer maximalen Streuung von 2°-10° (Hepp et al. 2004). Zudem basieren die Referenzdaten des Range of Motion auf der Datengrundlage einer aktuellen Studie von Soucie et al., bei der 674 gesunde Kontrollprobanden im Alter von 2 bis 69 Jahren orthopädisch untersucht wurden (Soucie et al. 2011). Auch Fischer und de Kleijn nutzen diese Studie von Soucie et al. zur Erklärung der Reliabilität und Validität hinsichtlich der Beweglichkeitsüberprüfung des Scoresystems HJHS (Fischer und Kleijn 2013).

## Material und Methodik

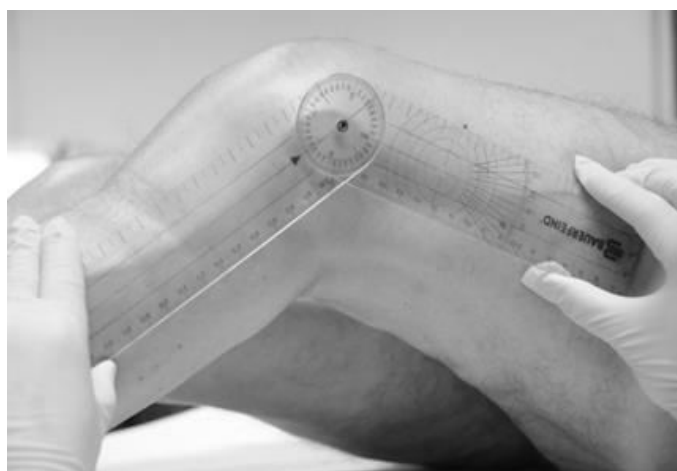
Für die Beweglichkeitsüberprüfung des Kniegelenks befindet sich der Patient bzw. Proband in Rückenlage liegend auf einer Untersuchungsbank. Um die Extension des Kniegelenks zu messen, liegt unter den Sprunggelenken eine Schaumstoffrolle, um so eine vollständige Extension des Kniegelenks zu ermöglichen. Auf Anweisung des Untersuchers streckt der Patient bzw. Proband nun durch eigene Muskelkraft das Kniegelenk maximal.

Das Goniometer wird in der Sagittalebene mit seiner Drehachse auf dem lateralen Kniegelenksspalt fixiert und dessen Schenkel an die Referenzverbindungsline (gedachten Knochenlängsachsen) zwischen Trochanter major und Fibulaköpfchen sowie Malleolus lateralis angelegt (Seidenspinner 2005), um die erreichte Extensionsfähigkeit zu ermitteln (Abb. 37).



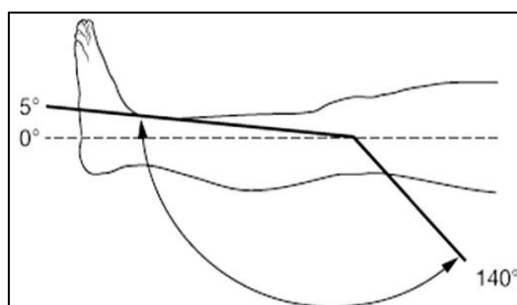
**Abb. 37: Bewegungsausmaß: Extension des rechten Kniegelenks von 0°/25°/100°**

Gute Reliabilitätsergebnisse der Kniegelenksbeweglichkeit sind bei Piriyaarasarth und Morris zu finden (Piriyaarasarth und Morris 2007). Anhand dieser Verbindungsline wird ebenfalls die mögliche Flexion des Kniegelenks gemessen (Abb. 38). Dazu flektiert der Patient bzw. Proband das Kniegelenk aktiv soweit es ihm aus eigener Muskelkraft möglich ist und stellt bei maximal erreichter Position die Ferse auf die Untersuchungsfläche auf. In Anlehnung an Hepp und Debrunner (Hepp et al. 2004) werden die Normwerte zur Beurteilung des maximalen Bewegungsausmaßes herangezogen.



**Abb. 38: Bewegungsausmaß: Flexion des linken Kniegelenks von 0°/35°/70°**

Resultierend ergeben sich für die physiologische Kniegelenksbeweglichkeit anhand der Neutral-0-Methode (Extension-Nullstellung-Flexion) die Werte  $5^{\circ}/0^{\circ}/140^{\circ}$ , wie in Abbildung 39 ersichtlich wird.



**Abb. 39: Physiologisches Bewegungs-  
ausmaß: Extension / Nullstellung / Flexi-  
on des Kniegelenks von  $5^{\circ}/0^{\circ}/140^{\circ}$  nach  
(Hepp et al. 2004)**

Im Rahmen der Beweglichkeitsbeurteilung für das Kniegelenk ergibt die Summe aus Streckung und Beugung das komplette Bewegungsausmaß („Full range of motion“ - FROM) des Gelenks. Die Bewertung des Bewegungsausmaßes für das Kniegelenk erfolgt anhand der in Tabelle 36 dargestellten Berechnungen aus den gemessenen Beweglichkeitswerten in Abhängigkeit möglicher funktioneller Einschränkungen.

**Tab. 33: Bewertung der Beweglichkeit für das Kniegelenk (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion**

normal (kein Bewegungsverlust = $145^{\circ}$ ) = 0 Scorepunkte
< 10 % of total FROM ( $>131^{\circ}$ ): geringer Verlust = 1 Scorepunkt
10 – 33 1/3 % of total FROM ( $131^{\circ}$ - $97^{\circ}$ ): moderater Verlust = 2 Scorepunkte
> 33 1/3 % of total FROM ( $< 97^{\circ}$ ): schwerer Verlust = 3 Scorepunkte

Folgende Tabelle zeigt ein Beispiel einer Beweglichkeitsmessung für das Kniegelenk. Für einem Bewegungsausmaß von bspw.  $130^{\circ}$  wird das entsprechende Kniegelenk mit dem Scorepunkt 1 bewertet, da ein geringer Verlust vom FROM existiert. Liegt ein Streckdefizit von  $20^{\circ}$  (Kniegelenk erreicht nicht die Neutral-0-Stellung) vor bei einer Flexion von  $100^{\circ}$ , mindert dies entsprechend den FROM. Das Ergebnis dieser Messung würde entsprechend der Tabelle 34 einen Scorepunkt von 3 für das Gelenk bedeuten.



**Tab. 34: Beispiel – Bewegungsausmaß: Kniegelenk**

Bewegungsausmaß:	Scorepunkt:
Kniegelenk links: Extension: 5° und Flexion: 125°	1
Kniegelenk rechts: Extension: -20° und Flexion: 100°	3

Für die Prüfung des Bewegungsausmaßes am oberen Sprunggelenk befindet sich der Patient bzw. Proband in Rückenlage auf der Untersuchungsfläche mit der Schaumstoffrolle unter der Wadenmuskulatur. Die am lateralen Gelenkspalt fixierte Drehachse des Goniometers wird mit ihren jeweiligen Schenkeln an das Wadenbeinköpfchen (Caput fibulae) und den lateralen Mittelfußknochen (Os metatarsale V) angelegt, um Dorsalextension und Plantarflexion (Abb. 40) zu ermitteln. Normwerte entsprechen der Empfehlung von Hepp et al. (Hepp et al. 2004) und betreffen für die Dorsalextension 20°, sowie 50° für die Plantarflexion, was einen FROM von 70° ergibt.



**Abb. 40: Bewegungsausmaß: Plantarflexion des rechten Sprunggelenks von 5°/0°/20°**

Die Beurteilung der Sprunggelenksbeweglichkeit wird aufgrund der sensitivsten Unterteilung von Gilbert (Gilbert 1993) und dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) übernommen und ist in Tabelle 35 dargestellt. Bei Ermittlung des FROM von z.B. 25° (Dorsalextension: 5° und Plantarflexion: 20°) würde das untersuchte Sprunggelenk einen Scorepunkt 3 erhalten.

**Tab. 35: Bewertung der Beweglichkeit für das Sprunggelenk nach Manco-Johnson et al. (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion**

normal (kein Bewegungsverlust = 70°) = 0 Scorepunkte
< 10 % of total FROM (> 63°): geringer Verlust = 1 Scorepunkt
10 – 33 1/3 % of total FROM (63°-47°): moderater Verlust = 2 Scorepunkte
> 33 1/3 % of total FROM (< 47°): schwerer Verlust = 3 Scorepunkte

## Material und Methodik

Um die Beweglichkeit im Ellenbogen zu erfassen, wird die Referenzlinie zwischen der Knochenvorwölbung auf der lateralen Seite des Oberarmknochens (Epicondylus lateralis humeri) und dem Griffelfortsatz der Speiche (Processus styloideus radii) genutzt (Hepp et al. 2004). Bei der Flexion des Ellenbogengelenks führt der Patient bzw. Proband mit supinierten Ellenbogengelenk die Handinnenfläche maximal zur Schulter. Zur Erfassung der Extension streckt er aus dieser Position den ausgedrehten Unterarm maximal aus eigener Muskelkraft. Der physiologische Bewegungsumfang liegt für die Extension und Flexion bei  $5^{\circ}/0^{\circ}/150^{\circ}$  (Hepp et al. 2004). Die Beurteilung der Beweglichkeit des Ellenbogengelenks erfolgt wie bei Gilbert (Gilbert 1993) und dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) anhand des gesamten FROM (Tab. 39).

**Tab. 36: Bewertung der Beweglichkeit für das Ellenbogengelenk nach Manco-Johnson et al. (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion**

normal (kein Bewegungsverlust = $155^{\circ}$ ) = 0 Scorepunkte
< 10 % of total FROM (> $140^{\circ}$ ): geringer Verlust = 1 Scorepunkte
10 – 33 1/3 % of total FROM ( $140^{\circ}$ - $103^{\circ}$ ): moderater Verlust = 2 Scorepunkte
> 33 1/3 % of total FROM (< $103^{\circ}$ ): schwerer Verlust = 3 Scorepunkte



**Abb. 41: Bewegungsausmaß: Extension des rechten Ellenbogengelenks von  $0^{\circ}/70^{\circ}/90^{\circ}$**

Bei einer gemessenen Flexion von  $90^{\circ}$  und Extension von  $-70^{\circ}$  wird für das entsprechende Gelenk demnach der Scorepunkt 3 vergeben (Abb. 41). Neben der Extension und Flexion wird auch die Pro- und Supination, also das Ein- und Auswärtsdrehen im Ellenbogengelenk geprüft und bewertet (Gilbert 1993). Die physiologische Beweglichkeit der Pro- und Supination liegt nach Hepp und Debrunner (Hepp et al. 2004) bei  $90^{\circ}$  für beide Bewegungsrichtungen.

Bei dieser Messung sitzt der Patient bzw. Proband aufrecht mit hängenden Beinen auf der Untersuchungs- liege, wobei die Ellenbogenge- lenke im 90° Winkel an dem Oberkörper anlie- gen und die Schulter fixiert ist. Die Hand befin- det sich zu Beginn der Messung in der Neutral- Null-Position. Zum Korrigieren und zur besse- ren Prüfung der Beweglichkeit, ist es hilfreich, wenn der Patient bzw. Proband einen Stift in der Hand hält zur optischen Unterstützung der Neutral-Null-Position mittels des Schultergelenks (Abb. 42).



**Abb. 42: Bewegungsmaß: Supinati- on des linken Ellenbogengelenks von 10°/0°/20°**

Um die Pronation zu messen, wird der Unterarm maximal proniert. Ansatzpunkt für das Anlegen des Goniometers ist der Processus styloideus radii. Die Referenzlinie zwischen der Neutral-Null-Position und der maximalen Pronation dient als Verbin- dung. Zur Prüfung der Supination (Abb. 42) dreht der Proband den Unterarm zurück in die Neutral-Null-Position und von dort aus, willkürlich aus eigener Muskelkraft, nach außen.

**Tab. 37: Bewertung der Beweglichkeit (Pronation / Supination) für das El- lenbogengelenk nach Manco-Johnson et al. (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion**

normal (kein Bewegungsverlust = 180°) = 0 Scorepunkte
< 10 % of total FROM (> 162°): geringer Verlust = 1 Scorepunkte
10 – 33 1/3 % of total FROM (162°-120°): moderater Verlust = 2 Scorepunkte
> 33 1/3 % of total FROM (< 120°): schwerer Verlust = 3 Scorepunkte

Der Processus styloideus radii dient als Ansatzpunkt für die Goniometrie. Die Be- wertung von Pro- und Supination liefert Tabelle 37 mit einem physiologischen Ge- samtbewegungsausmaß von 180° (Pronation: 90° und Supination: 90° = 180°). So kann ein Scorepunkt von 3 eruiert werden, wenn bspw. die ermittelte Pronation 10° und Supination 20° betragen würde, da eine Einschränkung von > 33 1/3 Prozent des FROM, also < 120° erfasst wurde.

### Kontraktur

Die Beugekontraktur wird mit einer zweistufigen Evaluationsskala nach Gilbert (Gilbert 1993) berechnet, wobei der WFH-Score lediglich die Messung der Knie- und Sprunggelenke inkludiert und lediglich zwischen „nicht Vorhandensein“ ( $0^\circ - 15^\circ$ , Scorepunkt 0) bzw. „Vorhandensein“ ( $> 15^\circ$ , Scorepunkt 2) einer Beugekontraktur unterscheidet. Die Skalierung dieses Parameters im Wuppertal Haemophilia Joint Score wird dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) bzw. HJHS (Hilliard et al. 2006b) entnommen, da beide Skalierungen mit vier Ausprägungen die Beugekontraktur von Knie-, Sprung- bzw. Ellenbogengelenken viel differenzierter darstellen. Für die Auswertung dieses Parameters werden die anhand der sechs Gelenke gemessenen Beweglichkeitswerte errechnet.

Die Bewertung des WHJS sieht folgende Einteilung vor. Ist keine Beugekontraktur vorhanden, wird das entsprechende Gelenk mit dem Scorepunkt 0 beurteilt. Bei einer Beugekontraktur von  $1^\circ - 7^\circ$ , also einem Streckdefizit von maximal  $7^\circ$ , wird das untersuchte Gelenk mit einem Scorepunkt von 1 als leichte bzw. „milde“ Kontraktur klassifiziert. Wird anhand der Beweglichkeitsüberprüfung eine Beugekontraktur (Abb. 43) von  $8^\circ - 15^\circ$  diagnostiziert, ist diese als „moderat“ anzusehen und mit dem Scorepunkt 2 eingestuft. Ab einem Streckdefizit von  $>15^\circ$  liegt eine „schwere“ Beugekontraktur vor, wodurch das das Gelenk den Scorepunkt 3 erhält.



**Abb. 43: Schwere Kniegelenksbeugekontraktur rechts**

Um die Variabilität der Messergebnisse im Rahmen der gesamten Beweglichkeitsüberprüfung möglichst gering zu halten, ist es wichtig, die anvisierten, virtuellen Referenzverbindungslinien (Knochenlängsachsen) zu palpieren und ggf. zu markieren. Darüber hinaus sollten interne und externe Einflussfaktoren beachtet werden, um Ergebnisabweichungen möglichst zu minimieren (Froböse 2003).

### Zusammenfassung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores

Abschließend kann mit Hilfe des modifizierten Gelenkscores die aktuelle Gelenksituation und damit die hämophilen Arthropathie des Patienten bzw. Probanden klassifiziert werden.

Von seiner Wertigkeit reicht der Wuppertal Haemophilia Joint Score von 0 - 211 Scorepunkten. Die muskuloskeletale Gesamtsituation ergibt sich aus den Scorepunkten beider Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke und wird mit einem Scorepunkt 0 klassifiziert, wenn keine funktionellen und strukturellen Einschränkungen der Gelenke nachweisbar sind. Höhere Scorepunkte belegen einen schlechteren Gesamtgelenkstatus. Ein möglicher Scorepunkt von 211 impliziert daher eine maximal vorstellbare Zerstörung aller untersuchten Gelenke, welche in ihren Funktionen stark beeinträchtigt sind. Um eine differenziertere Beurteilung der einzelnen Gelenke zu ermöglichen, können die untersuchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke jeweils separat in einem Gelenkscore betrachtet werden. Eine Übersicht der jeweiligen Ausprägung der Parameter und der einzelnen Gelenkscores wird in Tabelle 38 ersichtlich.

**Tab. 38: Übersicht der Scoreausprägungen der einzelnen Parameter für Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk des Wuppertal Haemophilia Joint Score (klinischer Teil)**

Parameter (Bsp.)	Kniegelenk	Sprunggelenk	Ellenbogengelenk
orthopädische Hilfsmittel	0 - 3	0 - 3	0 - 3
Atrophie	0 - 3	0 - 3	0 - 3
Kontraktur	0 - 3	0 - 3	0 - 3
Achsenabweichung	0 - 2	0 - 2	-
Schwellung	0 - 3	0 - 3	0 - 3
Dauer der Schwellung	0 - 1	0 - 1	0 - 1
Krepitation	0 - 3	0 - 3	0 - 3
Muskelumfang*	0 - 2	0 - 1	0 - 2
Bewegungsausmaß**	0 - 3	0 - 3	0 - 6**
<b>Klinischer Score links</b>	<b>0 - 23***</b>	<b>0 - 22***</b>	<b>0 - 24***</b>
<b>Klinischer Score rechts</b>	<b>0 - 21***</b>	<b>0 - 21***</b>	<b>0 - 22***</b>

der klinische Gesamtscore (WHJS) beträgt max. 133 Scorepunkte und setzt sich wie folgt zusammen: Bsp. \*\*\*KgL: 0 - 23, SgL: 0 - 22, EgL: 0 - 24, KgR: 0 - 21, SgR: 0 - 21, EgR: 0 - 22 (Score für Muskelumfang lediglich für linkes oder rechtes Gelenk)

\* Scorepunkte werden nur einem Gelenk (mit dem geringeren Muskelumfang) zugeordnet; Sprunggelenke erhalten max. 1 Scorepunkt, da im Vergleich zu Knie- und Ellenbogengelenke (max. 2 Scorepunkte) die Sprunggelenke nur 1 Referenzpunkt als Grundlage bzgl. der Muskelumfangsmessung

\*\* Summe (0 - 6) aus: ((Extension + Flexion) = 0 - 3) + ((Pronation + Supination) = 0 - 3)

## Material und Methodik

Der Schmerzgesamtscore mit einer Scorepunktzahl von 0 - 78 und der klinische Gesamtscore mit 0 - 133 Scorepunkten ergeben den Wuppertal Haemophilia Joint Score von maximal 211 Scorepunkten, der auch für die einzelnen Gelenke betrachtet werden kann (Tab. 39).

**Tab. 39: Übersicht der Scorepunkte für Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk des klinischen Scores und Schmerzscores (WHJS)**

<b>Score</b>	<b>Kniegelenk</b>	<b>Sprunggelenk</b>	<b>Ellenbogengelenk</b>	<b>Sechs Gelenke (WHJS)</b>
<b>Klinischer Score</b>	0 - 23	0 - 22	0 - 24	Klinischer Gesamtscore <b>(0 - 133)</b>
<b>Schmerzscore</b>	0 - 13	0 - 13	0 - 13	Schmerzgesamtscore <b>(0 - 78)</b>
<b>WHJS links</b>	0 - 36	0 - 35	0 - 37	Wuppertal Haemophilia Joint Score – WHJS <b>(0 - 211)</b>
<b>WHJS rechts</b>	0 - 34	0 - 34	0 - 35	

Abschließend wird in Tabelle 42 der Wuppertal Haemophilia Joint Score dem WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993), dem Colorado PE 1 (Manco-Johnson et al. 2000) und dem HJHS (Hilliard et al. 2006b) gegenübergestellt.

## Material und Methodik

Tab. 40: Gegenüberstellung der beschriebenen Gelenkscores anhand der klassifizierten Parameter

Parameter	WHJS	WHJS (Bsp.)		WFH-Score	HJHS	Colorado PE 1
<b>Instabilität / Orthesen</b>	0 - 3	6 x 3	18	0 oder 2	0 - 1	0 - 2
<b>Atrophie</b>	0 - 3	6 x 3	36	0 - 1	0 - 2	0 - 3
<b>Achsenabweichung</b>	0 - 2	4 x 2	44	0 - 2	0 oder 2	0 - 2
<b>Schwellung</b>	0 - 3	6 x 3	62	0 oder 2	0 - 3	0 - 3
<b>Dauer der Schwellung</b>	0 - 1	6 x 1	68	Plus S*	0 - 1	-
<b>Krepitation</b>	0 - 3	6 x 3	86	0 - 1	-	0 - 3
<b>Kontraktur</b>	0 - 3	6 x 3	104	0 oder 2	0 - 3	0 - 3
<b>Bewegungsausmaß</b>	0 - 3	4 x 3 2 x 6	116 128	0 - 2	-	0 - 3
<b>Muskelumfang</b>	0 - 2 (0 - 1)**	2 x 2 1 x 1 3 x 0	132 133 133	-	-	-
<b>Schmerzscore</b>	0 - 13***	6 x 13	78	0 - 3	0 - 1	-
<b>Schmerz in Ruhe</b>	-			-	-	0 - 3
<b>Schmerz bei Aktivität</b>	-			-	-	0 - 3
<b>Kraft</b>	-			-	0 - 4	0 - 3
<b>Gangbild</b>	-			-	0 - 4	0 - 3
<b>Gesamtscore</b>	<b>0 - 211</b>		<b>211</b>	<b>0 - 97</b>	<b>0 - 146</b>	<b>0 - 172</b>

\* S = chronische Synovitis

\*\* Scorepunkte werden nur einem Gelenk (mit dem geringeren Muskelumfang) zugeordnet

\*\*\* Schmerzscore: Schmerzen bei 1. Alltagsaktivitäten (Gilbert 1993) + 2. Numerischen Rating Skala (NRS)

### 3.5.3 Fragebögen

Alle eingesetzten Fragebögen (Allgemeiner Fragebogen, SF-36 Health Survey und Hep-Test-Q Fragebogen) wurden von den Patienten bzw. Probanden selbständig, das heißt ohne Aufsicht beantwortet. Die Daten wurden auf Vollständigkeit überprüft und bei fehlenden oder uneindeutigen Angaben vom Patienten bzw. Probanden ergänzt.

#### Allgemeiner Fragebogen

Die klinischen und soziodemographischen Daten der Patienten und Probanden wurden mittels des Allgemeinen Fragebogens (Anhang IV.III) erhoben. Dieser Bogen umfasst personenbezogene Daten mit binären, kaskadischen oder kategorialen Antwortvorgaben sowie Fragen mit offener Beantwortung und gliedert sich in folgende Unterpunkte:

- Angaben zur Person
  - u. a. Familienstand, Anzahl der Kinder, Schulabschluss, Beruf
- Anamnese
  - u. a. Begleiterkrankungen, wie HIV, Hepatitis A, B, und C, Herz-Kreislauf-, Stoffwechselerkrankungen, orthopädische und psychische Erkrankungen
- Medikation:
  - Schmerzmittel (Zentral wirksame Analgetika)
  - Antiphlogistika/Anti-Rheumatika (COX-2-Hemmer, NSAR, Steroide)
  - Kardiologische Medikation (RR, Digitalis)
  - Neurologische Medikamente (Muskelrelaxantien, Anti-Depressiva, Epilepsie)
  - Anti(retro)virale Therapie (HIV, Hepatitis, Interferon)
  - Sonstige (Magenschutz, Statine, Hormone (z.B. Thyroxin, Insulin))
- Aktivität
  - u.a. Umfang und Intensität von Sportaktivität, Bewegungsaktivität und körperlicher Aktivitäten, Partizipation an Vereinen, physiotherapeutische Maßnahmen



### SF-36 Health Survey

Seit den 1990er Jahren beschäftigen sich viele Expertenteams mit der Thematik der Lebensqualität. Zahlreiche Instrumente zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität wurden entwickelt. Mit der Gründung der „International Society for Quality of Life Research“ im Jahre 1994 und der Zeitschrift „Quality of Life Research“ rückte die Aktualität und Relevanz des Themas in den Vordergrund (Proceedings of the inaugural meeting of the International Health-related Quality of Life Society, 3-4 February 1994, Brussels, Belgium 1994). Die Entwicklung des Short Form 36 (SF-36) Health Survey erfolgte im Rahmen der Medical Outcome Study (MOS), die über vier Jahre in den 1980er Jahren in den USA durchgeführt wurde. Sie umfasste eine Querschnittsuntersuchung von über 20.000 Patienten, als auch eine Längsschnittbetrachtung von 2.000 ausgewählten Patienten und beschäftigte sich mit der physischen und mentalen Gesundheit, Rollenfunktion sowie Zufriedenheit mit der medizinischen Leistung. Der SF-36 stellt die gekürzte Form aus dieser MOS dar und ist hinsichtlich Reliabilität sowie Validität ausreichend geprüft (Bullinger et al. 1998; Ware und Sherbourne 1992; McHorney et al. 1993). Im Zuge der gesamten Lebensqualitätsforschung der letzten 20 Jahre ist der SF-36 schließlich zum Standardinstrument geworden. Der SF-36 wurde in über 60 Sprachen übersetzt (Radoschewski 2000) und gilt weltweit als einer der am häufigsten verwendeten Fragebogen zur Erfassung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden und erkrankten Personen (Bullinger 1995; Bullinger et al. 1998).

Der SF-36 besteht aus 36 Items, die wiederum aus acht Subskalen mit jeweils zwei bis zehn Items in zwei übergeordnete Skalen (Körperliche Gesundheit und Psychische Gesundheit) gebildet werden (Anhang IV.III). Eine zusätzliche Skala beurteilt den aktuellen Gesundheitszustand zum Vorjahr und wird als „Veränderung der aktuellen Gesundheit“ beschrieben. Die Subskalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (physical function index: pfi), „Körperliche Rollenfunktion“ (role-physical function index: rolph), Körperliche Schmerzen (bodily pain: pain) und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ (general health perception index: ghp) bilden zusammen die „Körperliche Summenskala“. „Vitalität“ (vitality index: vital), „Soziale Funktionsfähigkeit“ (social), Emotionale Rollenfunktion (role-emotional index: rolem) sowie „Psychisches Wohlbefinden“ (mental health index: mhi) decken die „Psychische Summenskala“ in unterschiedlicher Gewichtung ab. Zur besseren Vergleichbarkeit wer-

den die Rohwerte der Subskalen addiert und in eine 0 bis 100 Skala transformiert. Hohe Werte weisen auf einen guten allgemeinen Gesundheitsstatus hin (Bullinger et al. 1998).

### 3.6 Statistik

Alle digital protokollierten Rohdaten für den **Studienteil I, II und III** wurden aus der eigen entwickelten Datenbank mittels ACCESS 2010 (Firma Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) in das Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2010 (Firma Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) überführt, anschließend geprüft, ausgewertet und ggf. rechnerisch in Grafiken umgesetzt. Die Ergebnistabellen wurden in das Programm SPSS „Statistical Package for the Social Sciences“ für Windows, Version 21.0 (Firma SPSS Incorporation, Chicago, Illinois, USA) importiert und zur statistischen Analyse vorbereitet. Die Überführung der Daten in SPSS wurde nochmal unabhängig kontrolliert.

Hinsichtlich der deskriptiven Statistik wurden die Ergebnisse tabellarisch (Mittelwert, Standardabweichung, Median, Range, 95 % Konfidenzintervall) und grafisch dargestellt. Die grafische Darstellung der Verteilungen erfolgte mithilfe der Box Plots. Box Plots sind schematische Häufigkeitsverteilungen basierend auf dem Interquartilsabstand (IQR), der genau die Werte in der „Box“ umfasst und deren waagerechte Linie innerhalb der Box dem Median entspricht, so dass sich 50 % der Werte unterhalb bzw. oberhalb befinden. Die Untergrenze zeigt daher das erste Quartil, die Obergrenze das dritte Quartil und die Boxlänge den Interquartilsabstand auf. Dieser Abstand definiert, dass sich 50 % der Werte innerhalb der Box befinden. Die Vorteile der Boxplots bestehen darin, dass die Streuung der Daten (Dispersion) und der gleichzeitige Vergleich mehrere Verteilungen dargestellt werden (Lange und Bender 2007b). Das Konfidenzintervall liefert Informationen über die Größe eines Effekts und gibt einen Range an, der den Mittelwert einschließen soll. Das Vertrauensniveau entscheidet über die Größe des Intervalls und in der Regel wird ein 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Grundsätzlich zeigt ein schmales Konfidenzintervall bei einer hohen Vertrauenswahrscheinlichkeit eine genaue Schätzung des Parameters an. Die Angabe des Konfidenzintervalls wird in dieser Forschungsarbeit zusätzlich zu den Ergebnissen angegeben werden und stellt eine qualitative Information dar (Bender und Lange 2007).

In folgenden Abschnitten werden die jeweiligen Statistikverfahren der zu überprüfenden Fragestellungen vorgestellt.

### 3.6.1 Studienteil I – Entwicklung und Evaluation des WHJS

#### Objektivitäts- und Reliabilitätsanalyse

„To conclude, it seems ironic that the many statistics designed to assess agreement seem so inconsistent in their quantification of measurement error and their interpretation amongst researchers for deciding whether a measurement tool can be reliably employed in future research work” (Atkinson und Nevill 1998).

Es existiert derzeit kein Konsens bzw. einheitlicher Leitfaden über den Einsatz statistischer Verfahren zur Objektivitäts- und Reliabilitätsbestimmung:

Daher wurde zur Prüfung der Inter-Observer-Reliabilität (Objektivität) und Test-Retest-Reliabilität (Reliabilität) in Anlehnung an (Fischer 2015; Fischer und Kleijn 2013, 2013; Hilliard et al. 2006a; Foppen et al. 2015; Feldman et al. 2011) mit ähnlichen Forschungsschwerpunkt nach umfangreicher Literaturrecherche in Anlehnung an Atkinson und Nevill (Atkinson und Nevill 1998) sowie Shrout und Fleiss (Shrout und Fleiss 1979) folgendes Vorgehen gewählt:

1. Prüfung bestehender Homoskedastizität,
2. Prüfung der relativen Reliabilität mittels Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC, Intraclass Correlation Coefficient)
3. Bland-Altman-Plot als absolutes Statistikverfahren

Die Daten für die Objektivitäts- und Reliabilitätsanalyse wurden zunächst auf Homoskedastizität mittels F-Test bzw. Levene-Test geprüft. Das Signifikanzniveau des F-Tests liegt standardmäßig bei  $p = 0,1$  (Bortz 2005). Der T-Test bei verbundenen Stichproben bzw. Wilcoxon-Test entsprechend der Normalverteilung wurde anschließend verwendet, um systematische Fehler auszuschließen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % gesetzt (Atkinson und Nevill 1998). Der Standardmessfehler ist der Anteil an Streuung eines Tests (Amelang 2002, S. 37) und als Reliabilitätsmaß gut geeignet, weil er auf das Skalenniveau bezogen gut interpretierbar ist. Jedoch weisen die Merkmale der klinischen Scoresysteme nicht diese „natürliche Messeinheit“ auf, wodurch eine Standardisierung zur Beseitigung dieser Skalenabhängigkeit notwendig wird (Holle 1995, S. 42). Auch die Verwendung der Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten  $r$  ist nicht selten, jedoch völlig

ungeeignet, da der Korrelationskoeffizient lediglich den linearen Zusammenhang von bspw. zwei Untersuchungen bzw. Messwiederholungen darstellt und nicht die tatsächlicher Übereinstimmung (Holle 1995, S. 46). Daher wurden nach den Empfehlungen von Atkinson and Nevill im Rahmen dieser Reliabilitätsüberprüfung ein etabliertes Korrelationsverfahren (ICC, Intraclass Correlation Coefficient, Intraklassen-Korrelations-Koeffizient) und ein absolutes Statistikverfahren (Bland-Altman-Plot) verwendet. Die zufällige Streuung wird durch den ICC relativ ausgedrückt und gibt an, inwieweit die dokumentierten Scorepunkte von beiden Untersuchern hinsichtlich der „Ausprägung eines Merkmals“ anhand einer Scoreskala übereinstimmen. Nach Shrout und Fleiss (Shrout und Fleiss 1979) ist diese Berechnungsgrundlage besonders geeignet im Rahmen der Durchführung mehrerer Untersucher einer Messmethode. Zusätzlich wurden vergleichbare Arbeiten (Hacker et al. 2007; Foppen et al. 2015; Sun et al. 2013) mit ähnlichen Zielstellungen im Hinblick auf die methodische Herangehensweise einbezogen. Der ICC wurde mit der Formel  $ICC_{2,1}$  nach Rankin und Stokes (Rankin und Stokes 1998) berechnet.

$$ICC(2,1) = \frac{MS_s - MS_E}{MS_s + (k - 1)MS_E + \frac{k(MS_r - MS_E)}{n}}$$

- n*** Anzahl der Messobjekte (Patienten)
- k*** Anzahl der Rater (Untersucher)
- MS<sub>s</sub>*** Varianz zwischen den Fällen (Patient, Messobjekte)
- MSE*** Restvarianz
- MS<sub>r</sub>*** Varianz zwischen den Untersuchern

Die Beurteilung des Intraclass Correlation Coefficient (ICC) folgt den Richtwerten nach Shrout und Fleiss (Shrout und Fleiss 1979; Fleiss 1999).

**Tab. 41: Beurteilung des ICC's (Shrout und Fleiss 1979; Fleiss 1999)**

Korrelationskoeffizient ICC	Beurteilung
<b>≥ 0,75</b>	exzellente Reliabilität
<b>0,5 - 0,75</b>	gute Reliabilität
<b>0,4 - 0,50</b>	angemessene Reliabilität
<b>≤ 0,40</b>	mangelhafte Reliabilität

Der Bland-Altman-Plot, ein in der Fachwelt etabliertes grafisches Verfahren, zählt zur Standardmethode in Bezug auf den Vergleich von Messmethoden, visualisiert die Richtigkeit und Genauigkeit und liefert folgende Informationen (Bland und Altman 1986; Mast et al. 2011; Giavarina 2015):

- Mittelwert der Differenzen, Konfidenzintervalle (Bias – systematische Abweichung),
- limits of agreement (95 % der Punkte in  $[MW+1,96 \times s, MW-1,96 \times s]$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen ist
- Ausreißer
- Abhängigkeit des Messfehlers zum „wahren“ Wert

Grouven et al. weisen allerdings darauf hin, dass der ICC jedoch auch bei hoher Übereinstimmung der Messungen kleine Werte annehmen kann. Dies ist der Fall wenn die Streuung zwischen den Messmethoden klein ist im Verhältnis zur Streuung der Messungen innerhalb einer Messmethode (Grouven et al. 2007).

### Validitätsanalyse (Kriteriumsvalidität)

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die statistische Validitätsanalyse aufgrund der ordinal skalierten und teilweise nicht normalverteilten Daten des Wuppertal Haemophilia Joint Scores und Pettersson-Scores mithilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ( $r_s$ ). Der Korrelationskoeffizient  $r_s$  nach Spearman gibt den Zusammenhang zwischen zwei ordinal skalierten Variablen an. Bei einem solchen bivariaten Zusammenhangsmaß gründet sich die Berechnung auf der Bildung von Wertepaaren aus den zugrunde liegenden Stichproben. Ist der Koeffizient  $r_s$  negativ, bedeutet dies einen gegenläufigen Zusammenhang (negative Korrelation) (Lange und Bender 2007; Bühl 2008, S. 68). Zur Beschreibung der Größe des Betrags des Korrelationskoeffizienten  $r_s$  werden folgende Abstufungen verwendet:

Tab. 42: Beurteilung des Korrelationskoeffizient (Bühl 2008, S. 269)

Korrelationskoeffizienten $r_s$	Bedeutung
= 0	keine Korrelation
≤ 0,20	sehr geringe Korrelation
0,20 - 0,50	geringe Korrelation
0,50 - 0,70	mittlerer Korrelation
0,70 - 0,90	hohe Korrelation
0,90 - 1,00	sehr hohe Korrelation

Anzumerken ist, dass der Koeffizient  $r_s$  robust gegenüber Ausreißern ist, jedoch gegenüber dem Pearson-Korrelationskoeffizienten eine geringere Aussagekraft besitzt, da die Transformation der Daten in Ränge einen Informationsverlust bedingt. Grundsätzlich kann die Korrelationsanalyse nicht den Grad der Übereinstimmung angeben (Grouven et al. 2007). Für diese Korrelationsanalysen werden den einzelnen Werten der Gelenkscore-Variablen Rangplätze zugeordnet und diese anschließend mit den Rängen der Pettersson-Score-Variablen verglichen (Kundt et al. 2012).

### 3.6.2 Studienteil II – Gelenkstatus und Alter

Zur Untersuchung der altersspezifischen Gruppenunterschiede bezüglich der Gelenksituation der Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden erfolgte nach der Überprüfung der Daten auf Normalverteilung (Kolmogorow-Smirnow-Anpassungs-Test bei  $N > 50$  bzw. Shapiro-Test bei  $N < 50$ ) und auf Homoskedastizität die einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA). Anschließend wurde die Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit nach der Methode von Bonferroni-Holm (Signifikanzniveau dividiert durch die Anzahl der Tests) zur Vermeidung einer  $\alpha$ -Fehler-Kumulierung durch multiples Testen, aufgrund der Vielzahl der Tests, vorgenommen. Die Bonferroni-Korrektur wurde durch Division des  $\alpha$ -Niveaus durch die Zahl der durchgeführten Tests vorgenommen (Holm 1979).

Bei Nichtvorliegen der Anwendungsvoraussetzungen kam der Kruskal-Wallis-Test, anschließend der Mann-Whitney-U-Test mit Alpha-Korrektur nach Holm zur Testung auf Gruppenunterschiede innerhalb der Hämophilie-Patienten bzw. Kontrollprobanden zum Einsatz (Holm 1979). Es wurden jeweils die Signifikanzen für den Einfluss der Haupteffekte auf die Messparameter und Wechselwirkungen zwischen den Haupteffekten berechnet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5 % gesetzt (Janssen und Laatz 2007). Des Weiteren wurde das partielle Eta-Quadrat als Effektstärke berechnet, um den Anteil der aufgeklärten Varianz an der Gesamtvarianz der Stichprobe zu erklären. Zudem ist die Effektstärke unabhängig von der Größe der Stichprobe. Die Untersuchungen mit unterschiedlich großen Stichproben können daher verglichen werden (Kähler 2010). Die Testung der jeweiligen Altersgruppen zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe erfolgte entsprechend der Prüfung auf Normalverteilung mithilfe des Mann-Whitney-U-Test.

Zur Datenauswertung der Schmerzen und des SF-36 erfolgte nach Überprüfung der Voraussetzungstests (Skalenniveau und Normalverteilung) die statistische Korrelationsanalyse mithilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ( $r_s$ ). Es wurde geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen der Gelenksituation und Schmerzverhalten sowie Lebensqualität besteht. Die Beurteilungsinterpretation des Koeffizienten  $r_s$  ist der Validitätsanalyse zu entnehmen. Anzumerken ist hierbei, dass hinsichtlich des SF-36 eine spezifische Syntax als Auswertungsprogramm verwendet wurde. Durch die Addition der Itemantworten und deren spezielle Gewichtung werden die Skalen zur Vergleichbarkeit zwischen 0-100 transformiert (Bullinger 1995).

### 3.6.3 Studienteil III – Gelenkstatus und Therapieregime

Für die vom Lehrstuhl der Sportmedizin Wuppertal erhobenen und aufbereiteten Daten zur Überprüfung des Gelenkstatus, der Blutungshäufigkeit und des Faktorverbrauchs zwischen adulten Hämophilie-Patienten mit einer prophylaktischen Behandlung (volle Prophylaxe/Teilprophylaxe) und adulten Hämophilie-Patienten mit einer On-Demand Therapie erfolgte der statistische Support durch die Firma GASD mbH und die inhaltliche Zuarbeit wurde seitens des Lehrstuhls für Sportmedizin unterstützt. Die vollständige statistische Analyse der Daten wurde mit Hilfe des statistischen Auswertungssystems SAS, Version 9.3 der Firma GASD durchgeführt.

Zur Darstellung der Daten wurde eine deskriptive Statistik der Ziel- und Nebenzielparameter stratifiziert nach den Kategorien des Therapieregimes Typ A bis Typ E für die Betrachtungszeiträume von jeweils 1 Jahr und 5 Jahre retrograd durchgeführt. Da einige Therapiegruppen (Therapie regimes Typ A, Typ D und Typ E) mit einer sehr geringen Patientenanzahl (siehe Flowchart: Abb. 25 und Abb. 26) gekennzeichnet waren, konnte eine statistische Analyse nicht durchgeführt werden. Darüber hinaus ist zu erwähnen, dass in sehr vielen Fällen die prophylaktische Therapieform aufgrund von negativen Effekten, wie bspw. regelmäßige Venenpunktion, von hämophilen Patienten selbst entweder modifiziert oder abgebrochen wurde. Diese Substitutionswechsel erschwerten die Therapiegruppeneinteilung und es wurden lediglich die Patienten  $N = 156$  eingeschlossen, bei denen die Substitutions- und Blutungsdaten vollständig vorlagen. Insbesondere die Biasproblematik (Erinnerungen) im Falle der fehlenden Unterlagen konnte damit minimiert werden. Infolgedessen bezog sich das weitere statistische Vorgehen ausschließlich auf das Therapieregime Typ B für jeweils 1 Jahr und 5 Jahre. Zur Beurteilung von quantitativen

## Material und Methodik

---

Unterschieden zwischen den Therapieregimen kam die Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Faktor Therapieregime für alle Ergebnisse der metrisch skalierten Ziel- und Nebenzielparameter zum Einsatz. Die Analysen der vorab definierten paarweisen Mittelwertvergleiche erfolgten mit Hilfe der Methode nach Dunnett mit der Referenzklasse Prophylaxe.

Zusätzlich wurden die Resultate der ANOVA mit dem Faktor Therapieregime für alle Parameter der einzelnen metrisch skalierten Ziel- und Nebenzielparameter zusammen mit ausgewählten Confoundern (Alter, BMI, Blutungsereignis  $\leq$  2 Wochen, Hä-mophilieform, Inhibitor 1 Jahr, Patient mit Totalendoprothese, postoperativer Zu-stand) in einem Modell untersucht. Hierbei umfasste die Analyse sowohl den globa-len Signifikanztest des Gesamtmodells sowie die Signifikanztests der einzelnen Faktoren pro Parameter.

Die statistische Auswertung der ordinal skalierten Daten (Klinischer Score, Schmerzscore und Gesamtscore des Wuppertal Haemophilia Joint Scores sowie deren Scores der Einzelgelenke) erfolgte in analoger Weise, jedoch wurden die Analysen hierbei im Rahmen eines logistischen Regressionsmodells durchgeführt.

Die Korrelationsanalyse mithilfe des Spearman Rangkorrelationskoeffizienten ( $r_s$ ) prüfte den Zusammenhang zwischen der Gelenksituation und Blutungshäufigkeit.

Für die Beurteilung aller Testresultate (Studienteil I, II und III) wurde ein statisti-sches Signifikanzniveau von  $\alpha = 5 \%$  festgelegt.



### 4 Ergebnisse

#### 4.1 Studienteil I – Entwicklung und Evaluation des WHJS

Zur Überprüfung der Gütekriterien des Wuppertal Haemophilia Joint Scores (WHJS) präsentieren die folgenden Tabellen und Grafiken die Ergebnisse der Objektivitäts- (Inter-Observer-Reliabilität), Reliabilitäts- (Test-Retest-Reliabilität) und Validitätsanalyse (Kriteriumsvalidität). Für alle Auswertungen wurde der Klinische Teil (Klinische Scores der Einzelgelenke: Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke und Klinischer Gesamtscore) des WHJS genutzt.

##### 4.1.1 Objektivitätsanalyse

In Anlehnung an zahlreiche Autoren mit vergleichbaren Fragestellungen konnte mithilfe der Inter-Observer-Reliabilitäts-Bestimmung die Varianz zwischen den verschiedenen Messungen (Ratings) in Bezug auf dasselbe Messobjekt mit der über alle Messungen und Messobjekten entstandenen Varianz verglichen werden (Fischer 2015; Fischer und Kleijn 2013, 2013; Hilliard et al. 2006a; Foppen et al. 2015; Feldman et al. 2011; Hacker et al. 2007; Foppen et al. 2015; Sun et al. 2013). Tabelle 43, 44 und Abbildung 45 geben einen Überblick über den Gelenkstatus (WHJS) der 23 untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie. Zwei Untersucher (Rater) führten diese Untersuchungen durch.

Die Ergebnisse der **Inter-Observer-Reliabilitätsuntersuchung** des WHJS werden in Anlehnung an die vorgestellten statistischen Bestimmungsverfahren (Intraclass Correlation Coefficient: ICC<sub>2,1</sub>, Konfidenzintervall, Bland-Altman-Plot, Korrelationskoeffizienten  $r_s$ ) in den folgenden Tabellen und Abbildungen dargestellt. Präsentiert sind die Klinischen Scores der Einzelgelenke und der Klinischen Gesamtscores sowie deren Differenzen. Zur Vollständigkeit werden auch die Ergebnisse (ICC<sub>2,1</sub>, Konfidenzintervall) des Kontrollkollektivs mit einer Stichprobengröße von 10 Probanden präsentiert (Tab. 47).

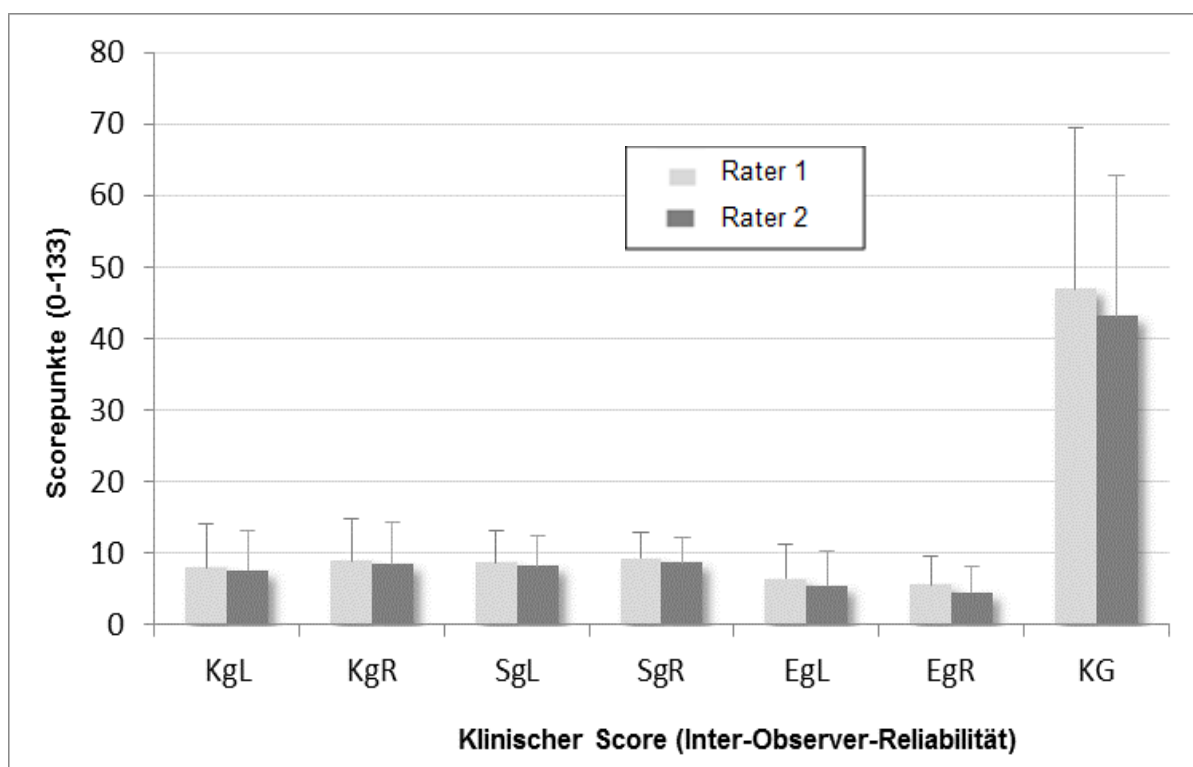
## Ergebnisse

**Tab. 43: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität**

H (N = 23)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
<b>Rater 1</b>							
<b>MW ± SD</b>	8,0 ± 6,3	9,0 ± 5,9	8,7 ± 4,5	9,3 ± 3,7	6,5 ± 4,9	5,6 ± 4,0	47,0 ± 22,5
Range	(1 - 18)	(1 - 17)	(1 - 20)	(2 - 15)	(0 - 15)	(0 - 13)	(14 - 89)
<b>Q 0,5</b>	9,0	12,0	9,0	9,0	6,0	6,0	45,0
<b>Rater 2</b>							
<b>MW ± SD</b>	7,7 ± 5,5	8,5 ± 5,8	8,3 ± 4,2	8,7 ± 3,5	5,2 ± 4,9	4,6 ± 3,6	43,2 ± 19,6
Range	(1 - 16)	(0 - 18)	(2 - 18)	(2 - 14)	(2 - 14)	(0 - 12)	(15 - 80)
<b>Q 0,5</b>	8,0	10,0	9,0	9,0	4,0	4,0	44,0

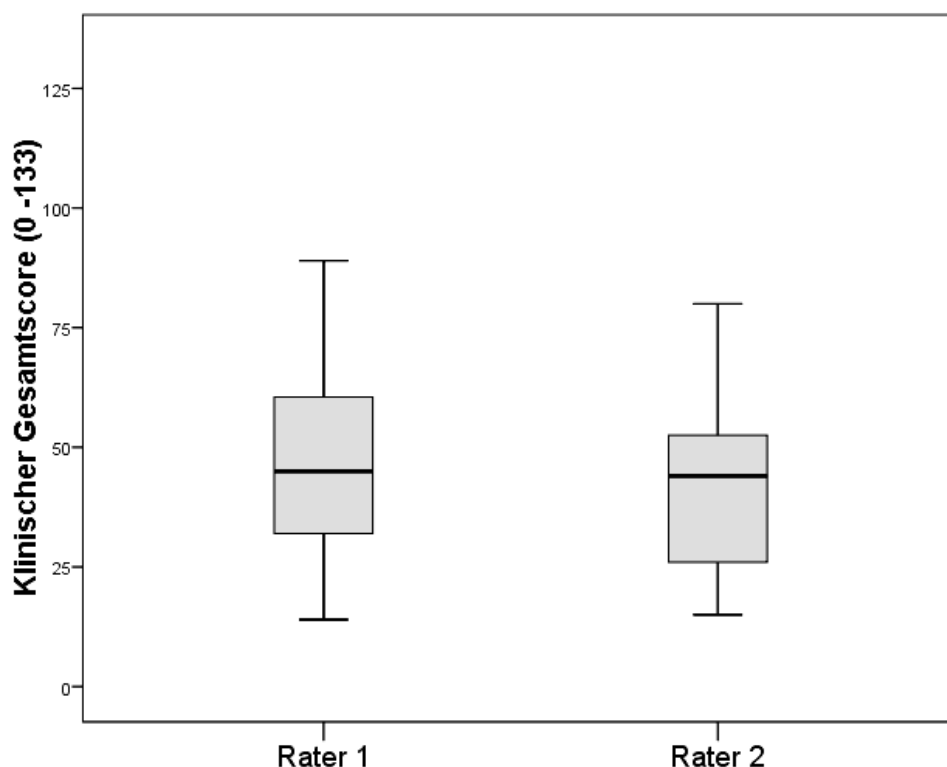
*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Median (Q 0,5), Range (Min-Max), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

Aus Tabelle 43 können die Mittelwerte und Streuungen, d. h. die reinen mittleren Messfehler der Untersucher (Rater) pro Objekt (Patient) sowie der Range und Median der Messungen pro Rater entnommen werden. Die absoluten Differenzen der Rater waren gering und konstant, lediglich in Bezug auf den Klinischen Gesamtscore konnten etwas höhere Abweichung nachgewiesen werden (Tab. 43; Abb. 44).



**Abb. 44: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Inter-Observer-Reliabilität (Rater 1 und Rater 2): Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der klinischen Einzel scores vom Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), N = 23**

## Ergebnisse



**Abb. 45: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Gesamtscore des WHJS (0 - 133) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 23) untersucht von Rater 1 und Rater 2, dargestellt als Box-Whisker-Plot**

In Form der schematischen Häufigkeitsverteilung sind die Scoredifferenzen des Klinischen Gesamtscores zwischen den Ratern aufgeführt (Abb. 45). Vor der Berechnung des Intraclass Correlation Coeffizienten (ICC<sub>2,1</sub>) (Tab. 45) wird der Zusammenhang der ordinal skalierten Variablen beider Rater durch die Rangkorrelation nach Spearman dargestellt (Tab. 44).

**Tab. 44: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität (Rangkorrelation nach Spearman)**

H (N = 23)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS	p-Wert
Rater 1/ Rater 2 (rs)	0,942**	0,876**	0,768**	0,918**	0,870**	0,870**	0,950**	0,001**

*Spearman's rho (rs) für Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS) von Rater 1 und Rater 2; \*\* Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)*

## Ergebnisse

**Tab. 45: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität (Klinischer Score der einzelnen Gelenke, Klinischer Gesamtscore)**

H (N = 23)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
<b>ICC 2,1</b>	0,951	0,910	0,868	0,817	0,951	0,874	0,938

*Intraclass-Correlation-Coefficient (ICC 2,1), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

**Tab. 46: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität (Range of Motion (ROM) der einzelnen Gelenke)**

H (N = 23)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
<b>KI 95%</b>	0,888- 0,979	0,801- 0,961	0,713- 0,942	0,616- 0,918	0,888- 0,979	0,726- 0,944	0,860- 0,973

*95 %-Konfidenzintervall (KI 95%), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

Sowohl über die Berechnungen mittels Spearman-Rangkorrelation als auch der ICC (Klinische Einzel- und Gesamtscores sowie Range of Motion (ROM) als herausgelöster Parameter) konnten sehr hohe Übereinstimmungen der Rater und damit gute bis sehr gute Werte der Inter-Observer-Reliabilität für die Einzelgelenke und des Klinischen Gesamtscores herausgestellt werden.

Die folgenden Bland-Altman-Plots markieren die Übereinstimmung des WHJS (klinischer Score) und stellen die Differenz der Messwerte gegen den gemeinsamen Mittelwert der einzelnen Gelenkscores und des gesamten Klinischen Gelenkscores der zwei Untersucher dar (Abb. 46-52).

## Ergebnisse

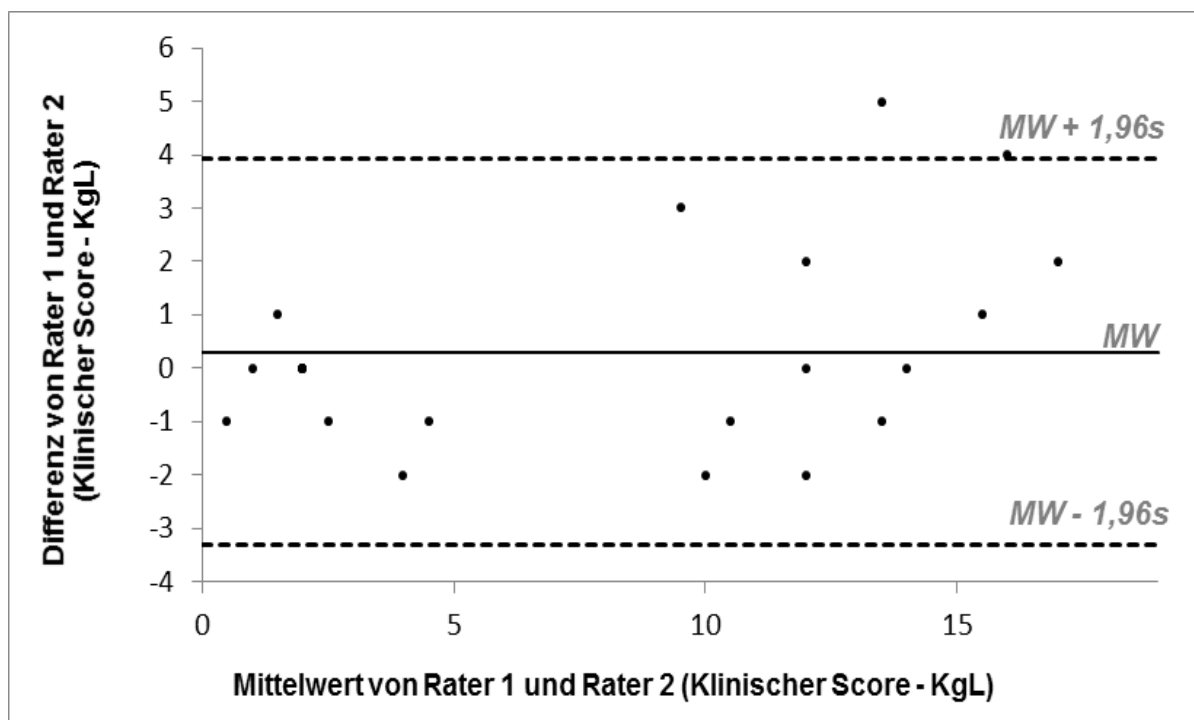


Abb. 46: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Kniegelenks (KgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,30) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -3,3 bis +3,9 Scorepunkte, N = 23

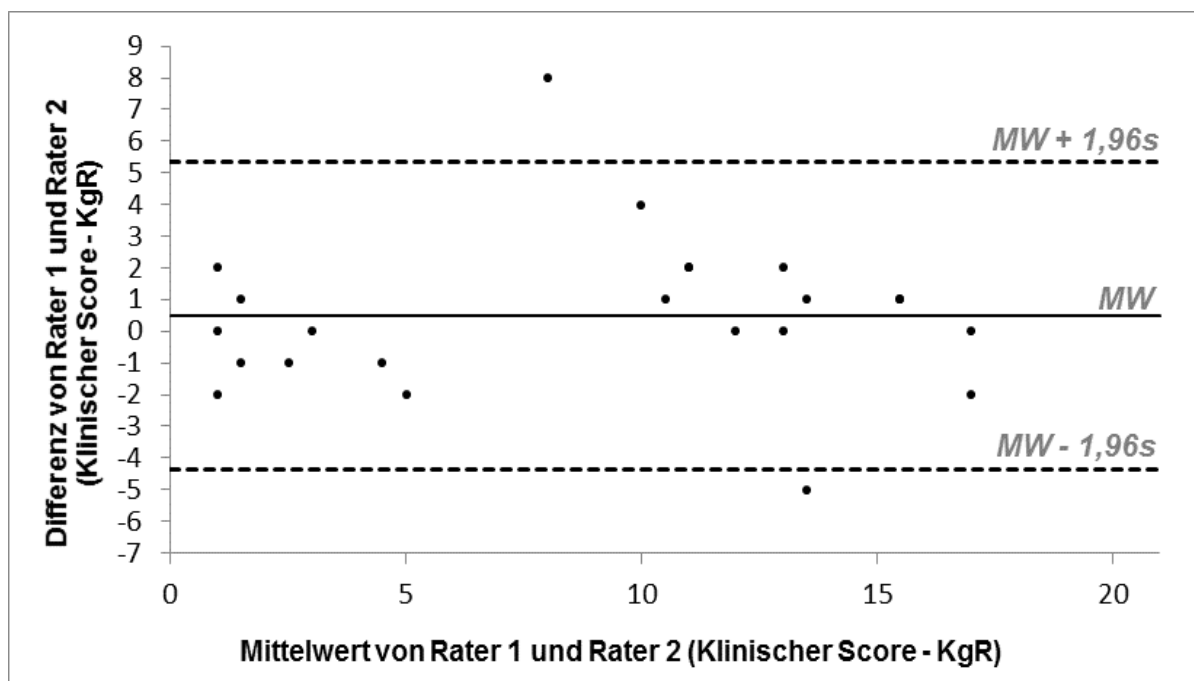


Abb. 47: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Kniegelenks (KgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,48) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -5,3 bis +4,4 Scorepunkte, N = 23

## Ergebnisse

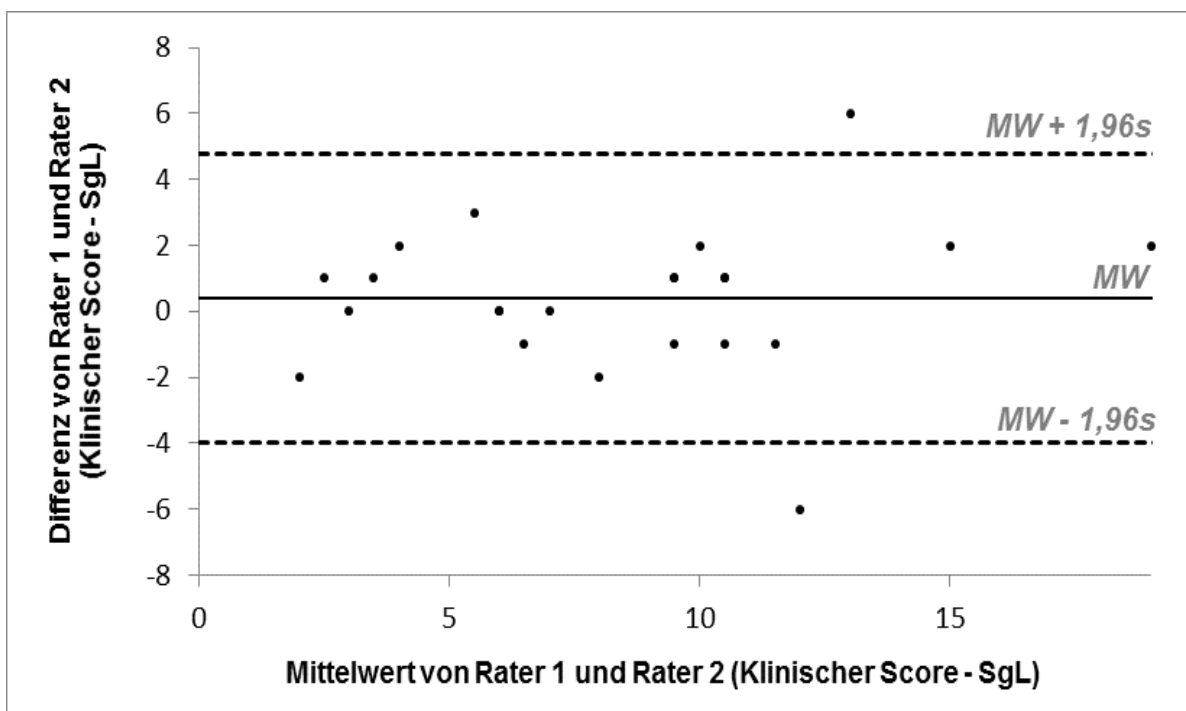


Abb. 48: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Sprunggelenks (SgL) mit Verzerrung  $MW = \text{Mittelwert der Scoredifferenzen}$  ( $MW = 0,39$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -4,0 bis +4,8 Scorepunkte,  $N = 23$

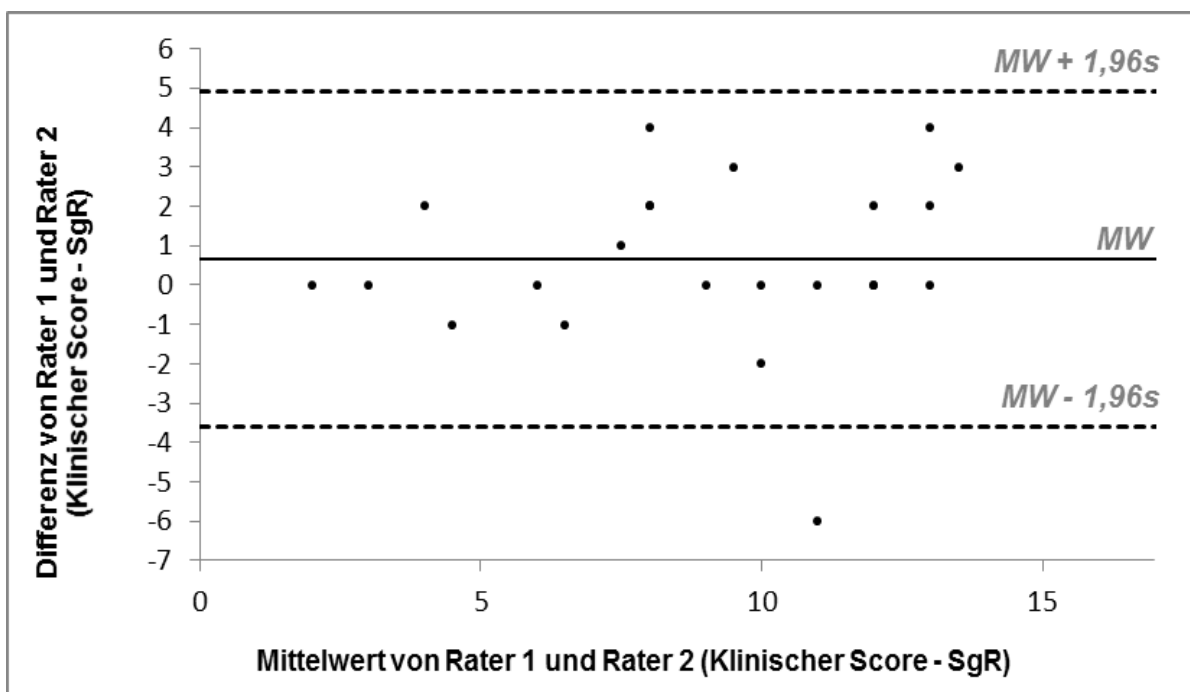


Abb. 49: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Sprunggelenks (SgR) mit Verzerrung  $MW = \text{Mittelwert der Scoredifferenzen}$  ( $MW = 0,65$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -3,6 bis +4,9 Scorepunkte,  $N = 23$

## Ergebnisse

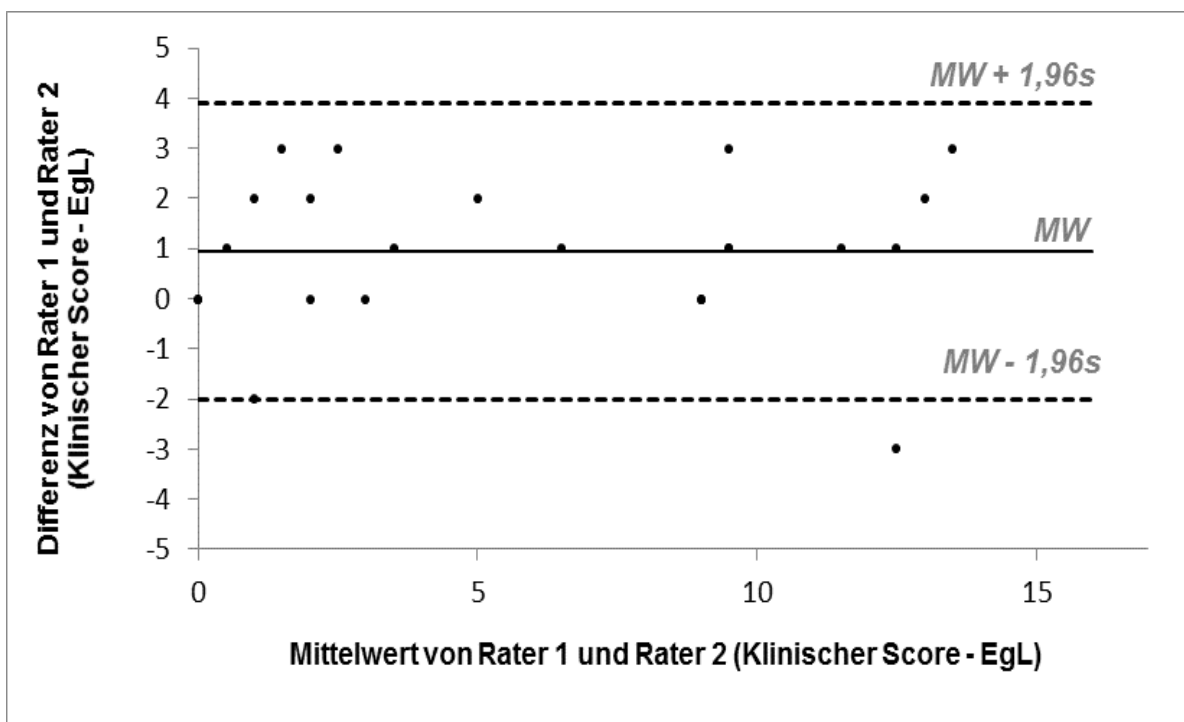


Abb. 50: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Ellenbogengelenks (EgL) mit Verzerrung  $MW = \text{Mittelwert der Scoredifferenzen}$  ( $MW = 0,96$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,0 bis +3,9 Scorepunkte,  $N = 23$

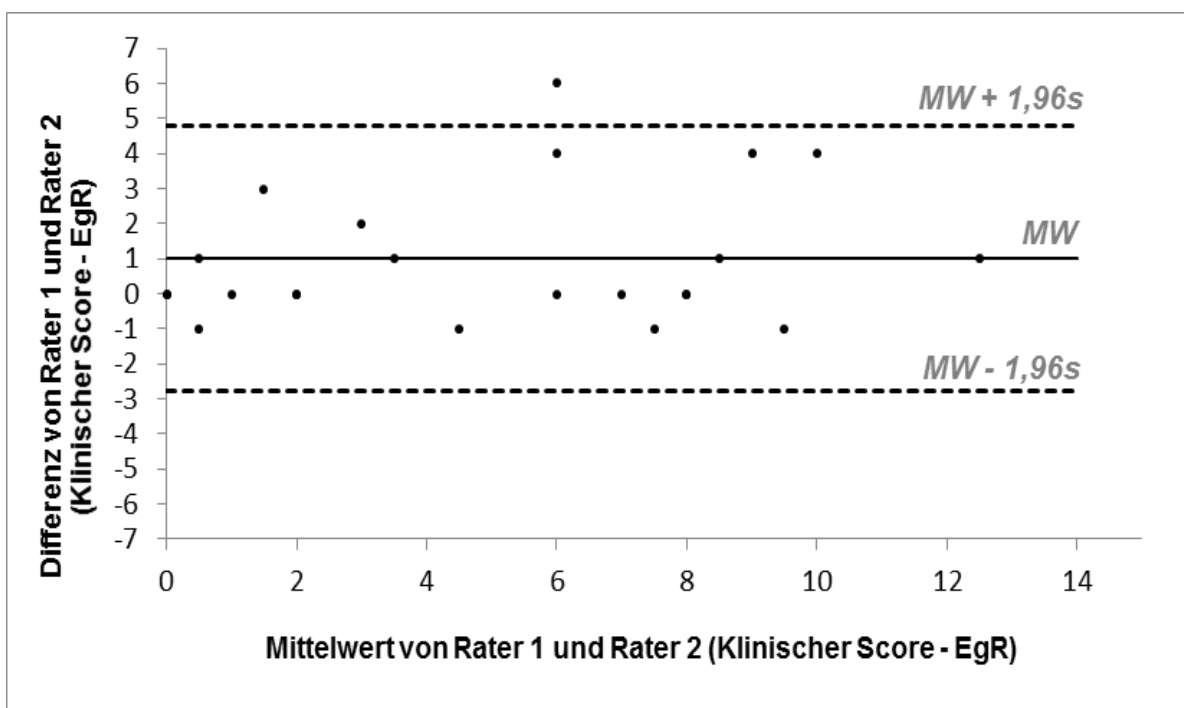
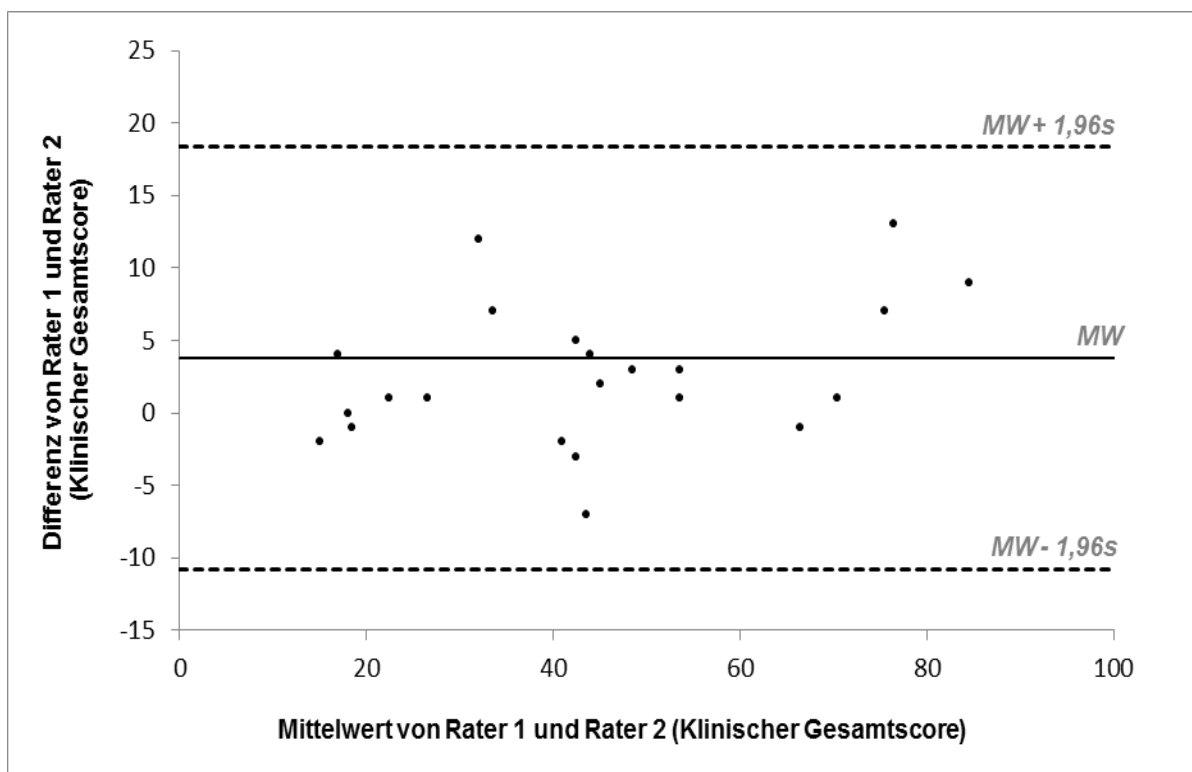


Abb. 51: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Ellenbogengelenks (EgR) mit Verzerrung  $MW = \text{Mittelwert der Scoredifferenzen}$  ( $MW = 1,00$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,8 bis +4,8 Scorepunkte,  $N = 23$

## Ergebnisse



**Abb. 52: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Gesamtscores (WHJS) mit Verzerrung  $MW =$  Mittelwert der Scoredifferenzen ( $MW = 3,78$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -10,8 bis +18,3 Scorepunkte,  $N = 23$**

Die Bland-Altman-Plots zeigen, dass nicht alle Scorepunkte der Einzelgelenke innerhalb der Intervallgrenzen lagen. Insgesamt bestätigen die Grafiken trotz geringer Abweichungen der Rater eine gute bis sehr gute Inter-Observer-Reliabilität (Abb. 46-52). Zudem gab es kein Hinweis auf systematische Abweichungen zwischen den Ratern, da die horizontale Mittelwertlinie der Differenzen (einzelnen Gelenke  $MW = 0,30-1,00$ ; Klinischer Gesamtscore  $MW = 3,78$ ) nahezu bei 0 lag.

Als Ergänzung zum Wuppertal Haemophilia Joint Score und zur späteren Bewertung der Schmerzmedikation ist festzuhalten, dass 48 % (11 Patienten) „kein Gebrauch von Schmerzmitteln“, 30 % (7 Patienten) einen „gelegentlichen Gebrauch von Schmerzmitteln“ und 22 % (5 Patienten) einen „häufigen Gebrauch von Schmerzmittel“ aufwiesen.



## Ergebnisse

Tabelle 47 gibt einen Überblick über die Intraklassen-Korrelationen und Konfidenzintervalle des Kontrollkollektivs.

**Tab. 47: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Kontrollprobanden (K) – Inter-Observer-Reliabilität**

K (N = 10)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
ICC 2,1	0,514	0,452	0,728	0,529	0,552	0,200	0,081
KI 95%	0,127- 0,852	0,207- 0,828	0,225- 0,925	-0,107- 0,858	-0,074- 0,886	-0,457- 0,716	-0,548- 0,651

*Intraclass-Correlation-Coefficient (ICC 2,1), 95 %-Konfidenzintervall (KI 95%), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

Erwartungsgemäß fielen im Rahmen der Evaluation des hämophilie-spezifischen Gelenkscores die Ergebnisse zur Überprüfung der Objektivität des WHJS (Klinischer Teil) der Kontrollprobanden (ICC's) deutlich geringer aus, insbesondere des Ellenbogengelenks rechts und des Klinischen Gesamtscores (WHJS) (Tab. 47).

### 4.1.2 Reliabilitätsanalyse

Im folgenden Abschnitt sind die Ergebnisse der **Test-Retest-Reliabilitäts-Messungen** (24h-Zeitintervall) des Wuppertal Haemophilia Joint Scores (klinischer Teil) von 25 Patienten mit schwerer Hämophilie dargestellt. In Anlehnung an die statistischen Bestimmungsverfahren (ICC 2,1, Konfidenzintervall, Bland-Altman-Plot) sind die Resultate den folgenden Tabellen (Tab. 48 - Tab. 51) und Abbildungen (Abb. 53 - Abb. 60) zu entnehmen.

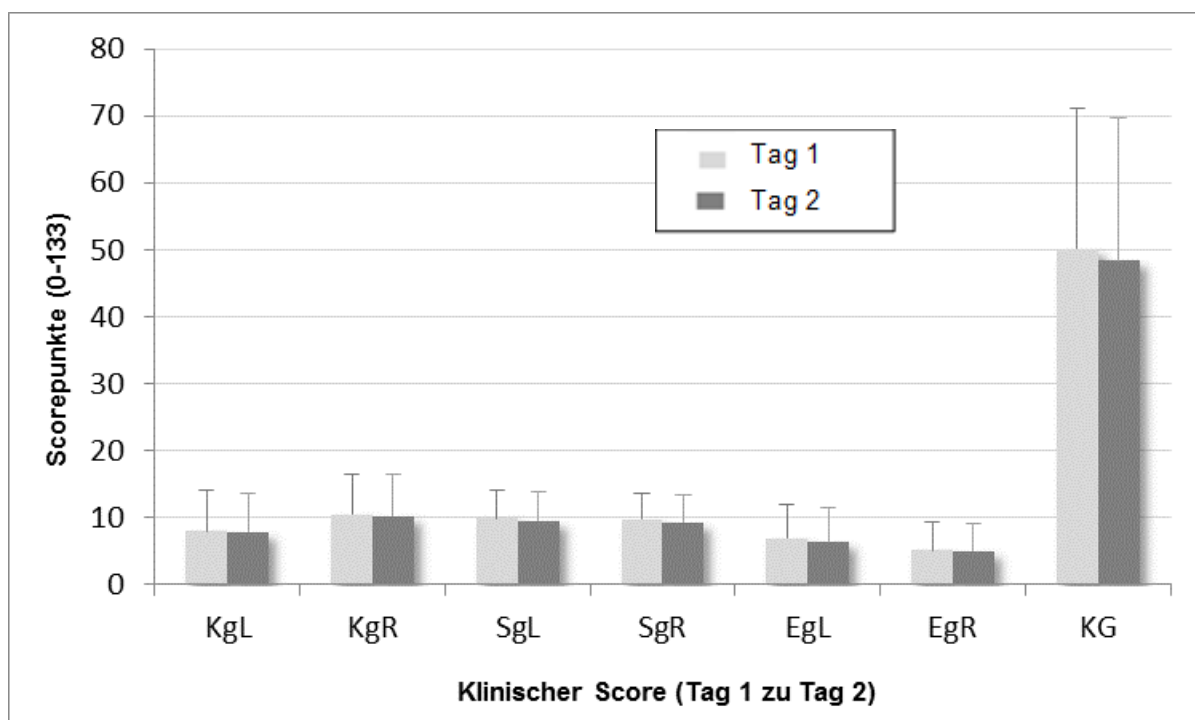
**Tab. 48: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität**

H (N = 25)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
Tag 1							
MW ± SD	8,0 ± 6,1	10,4 ± 5,9	9,9 ± 4,3	9,8 ± 3,8	6,8 ± 5,1	5,2 ± 4,3	50,2 ± 20,9
Range	(1 - 19)	(1 - 20)	(3 - 17)	(2 - 15)	(0 - 16)	(0 - 13)	(20 - 90)
Q 0,5	9,0	12,0	10,0	10,0	6,0	6,0	48,0
Tag 2							
MW ± SD	7,8 ± 5,7	10,2 ± 6,1	9,6 ± 4,4	9,3 ± 4,0	6,4 ± 5,2	5,0 ± 4,1	48,4 ± 21,4
Range	(2 - 19)	(1 - 21)	(3 - 17)	(2 - 16)	(0 - 16)	(0 - 13)	(17 - 92)
Q 0,5	8,0	13,0	10,0	9,0	6,0	6,0	45,0

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Median (Q 0,5), Range (Min-Max), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

## Ergebnisse

Tabelle 48 und Abbildung 53 präsentieren die Gelenksituation von 25 untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie. Abgebildet sind die Klinischen Scores der Einzelgelenke und der Klinischen Gesamtscores des WHJS sowie die intraindividuellen Differenzen von Tag 1 zu Tag 2 (Tab. 49). Zur Vergleichbarkeit werden auch die Ergebnisse (ICC, Konfidenzintervall) der Kontrollprobanden (N = 12) aufgeführt (Tab. 52).



**Abb. 53: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Test-Retest-Reliabilität (Tag 1 zu Tag 2): Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen des Klinischen Gesamtscores (WHJS) mit max. 133 Scorepunkten und des Einzelscores vom Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR) für beide Messzeitpunkte (Tag 1 zu Tag 2)**

Tabelle 48 und Abbildung 53 verweisen auf die Mittelwerte und Streuungen, d. h. die reinen mittleren Messfehler von Tag 1 zu Tag 2 sowie der Range und Median der Messungen. Die absoluten Differenzen der 24h-Messungen waren sehr gering und konstant. Geringfügig höhere Abweichungen konnten im Sprunggelenk rechts (Abb. 57) und Ellenbogengelenk links (Abb. 58) detektiert werden.

## Ergebnisse

**Tab. 49: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score (Differenzen) der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität**

H (N = 25)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
Δ MZP1 vs. MZP2	0	-2	0	1	0	1	0
	1	1	0	0	0	1	3
	-1	0	0	0	0	2	1
	-1	2	0	0	0	0	1
	0	-1	0	0	1	-1	-1
	2	-1	2	3	-1	0	5
	0	1	1	2	-1	0	3
	0	1	0	1	0	1	3
	1	-1	-2	0	1	0	-1
	-1	0	0	1	1	1	2
	1	0	-1	1	0	0	1
	1	1	1	-1	2	0	4
	1	0	2	1	0	0	4
	-2	0	3	1	0	0	2
	0	0	2	0	2	-1	3
	-1	3	0	-1	0	-1	0
	0	0	-1	-1	-1	3	0
	1	0	1	1	0	0	3
	-1	-1	-1	1	0	0	-2
	3	2	1	0	0	-1	5
	-1	0	-1	-1	2	0	-1
	1	-1	0	-1	-1	0	-2
	1	0	1	1	3	1	7
	-1	1	1	1	2	-1	3
	-1	0	0	3	1	-1	2
Δ MZP1 vs. MZP2							
<b>MW ± SD</b>	0,1 ± 1,2	0,1 ± 1,2	0,4 ± 1,2	0,5 ± 1,1	0,4 ± 1,1	0,2 ± 1,0	1,8 ± 2,3

*Intraindividuelle Differenzen von Tag 1 und Tag 2 (Δ MZP1 vs. MZP2), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD) der Differenzen (Δ MZP1 vs. MZP2), Messzeitpunkt (MZP), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

Als Ergänzung im Hinblick auf die Schmerzmedikation wiesen 52 % (13 Patienten) „keinen Gebrauch von Schmerzmitteln“, 24 % (6 Patienten) „gelegentlicher Gebrauch von Schmerzmitteln“ und 24 % (6 Patienten) „häufigen Gebrauch von Schmerzanalgetika“ auf.

## Ergebnisse

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die Ergebnisse der Intra-klassen-Korrelationen (ICC,  $_{2,1}$ ) des Gelenkstatus (Einzel- und Gesamtscore) und des Range of Motion (ROM) als herausgelöster Parameter der sechs Gelenke.

**Tab. 50: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität (Klinischer Score der einzelnen Gelenke, Klinischer Gesamtscore)**

H (N = 25)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
ICC $_{2,1}$	0,981	0,983	0,964	0,959	0,978	0,971	0,994
KI 95%	0,956- 0,991	0,961- 0,992	0,921- 0,984	0,910- 0,982	0,950- 0,990	0,938- 0,988	0,986- 0,997

Tag 1 zu Tag 2; Intra-class-Correlation-Coefficient (ICC  $_{2,1}$ ), 95 %-Konfidenzintervall (KI 95%), Wilcoxon Test bei zwei verbundenen Stichproben, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)

**Tab. 51: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität (Range of Motion (ROM) der einzelnen Gelenke)**

H (N = 25)	ROM-KgL	ROM-KgR	ROM-SgL	ROM-SgR	ROM-EgL	ROM-EgR
ICC $_{2,1}$	0,989	0,995	0,945	0,938	0,976	0,988
KI 95%	0,976- 0,995	0,988- 0,998	0,880- 0,976	0,864- 0,972	0,946- 0,989	0,973- 0,995

Tag 1 zu Tag 2 mit 24 h Intervall; Intra-class-Correlation-Coefficient (ICC  $_{2,1}$ ), 95 %-Konfidenzintervall (KI 95%), Range of Motion (ROM) vom Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)

Die Berechnungen der Spearman-Rangkorrelation als auch der ICC's (Klinische Einzel- und Gesamtscores) lieferten hervorragende Ergebnisse und somit exzellente Werte der Test-Retest-Reliabilität für die Einzelgelenke und des Klinischen Gesamtscores (Tab. 50). Darüber hinaus wies der Range of Motion (ROM) als herausgelöster Parameter ebenfalls sehr gute Ergebnisse auf (Tab. 51).

Die folgenden Bland-Altman-Diagramme zeigen die Übereinstimmung der Klinischen Scores der sechs Gelenke an zwei Messzeitpunkten und geben die Differenz der Messwerte gegen den gemeinsamen Mittelwert der Klinischen Einzelscores und des Klinischen Gesamtscores an (Abb. 54-60).

## Ergebnisse

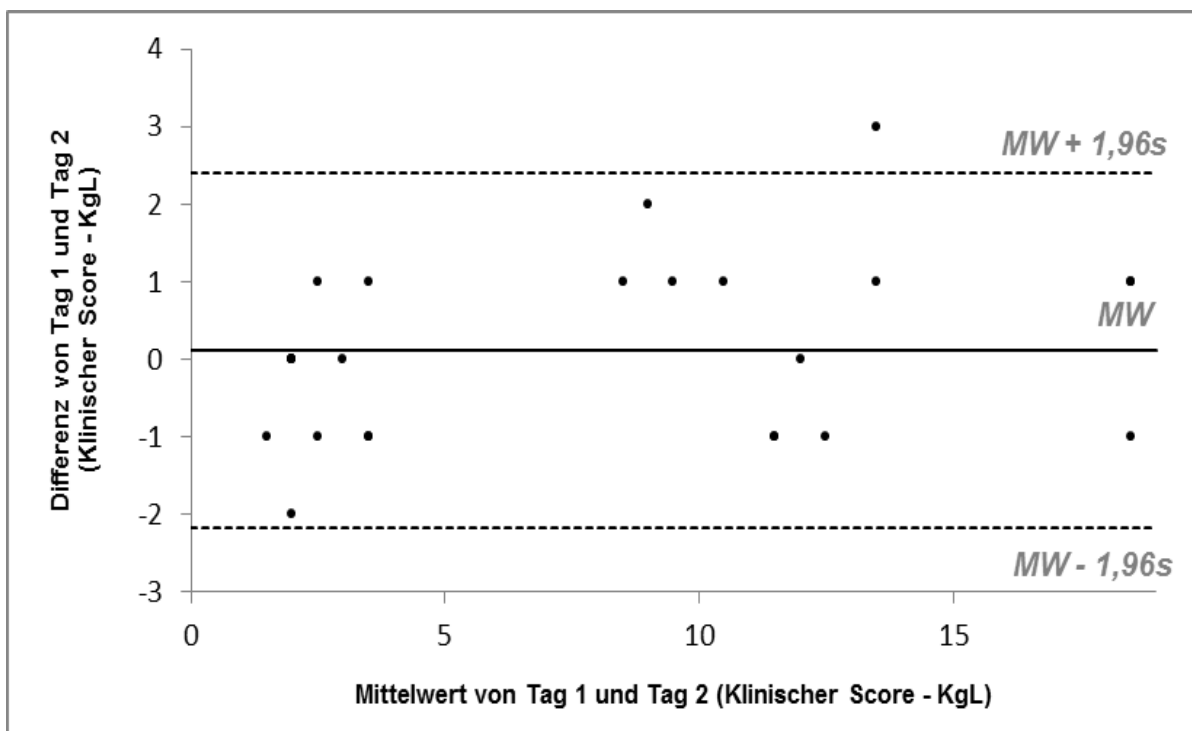


Abb. 54: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Kniegelenks (KgL) mit Verzerrung  $MW = \text{Mittelwert der Scoredifferenzen}$  ( $MW = 0,12$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,2 bis +2,4 Scorepunkte,  $N = 25$

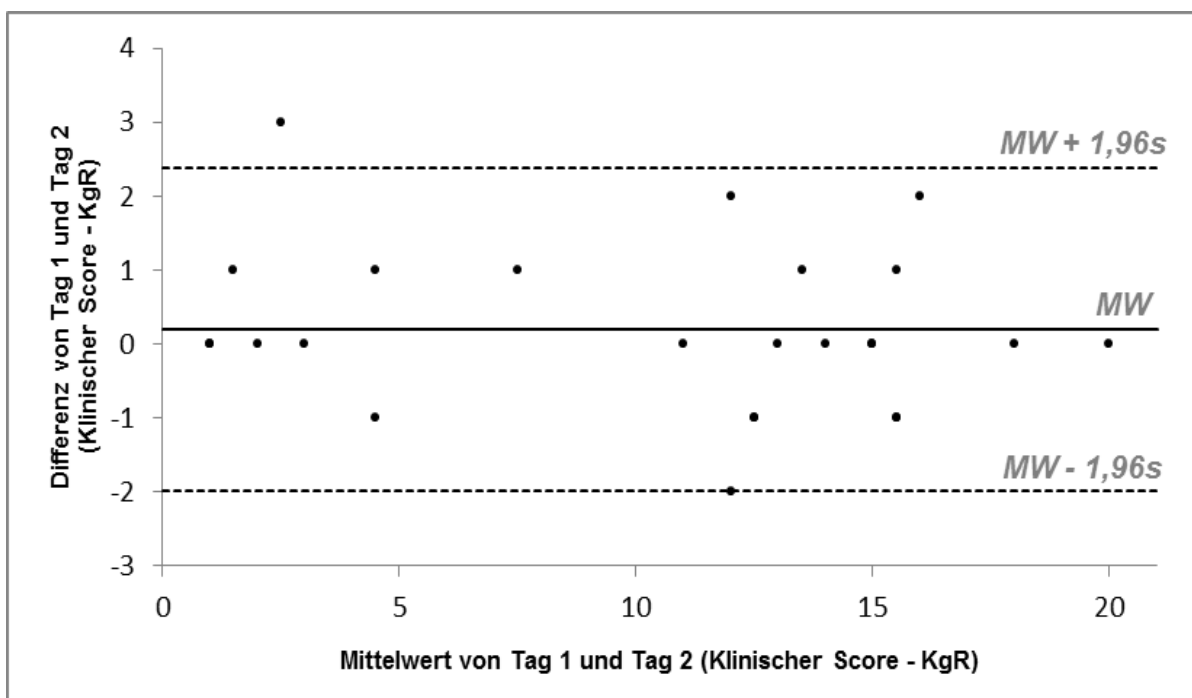
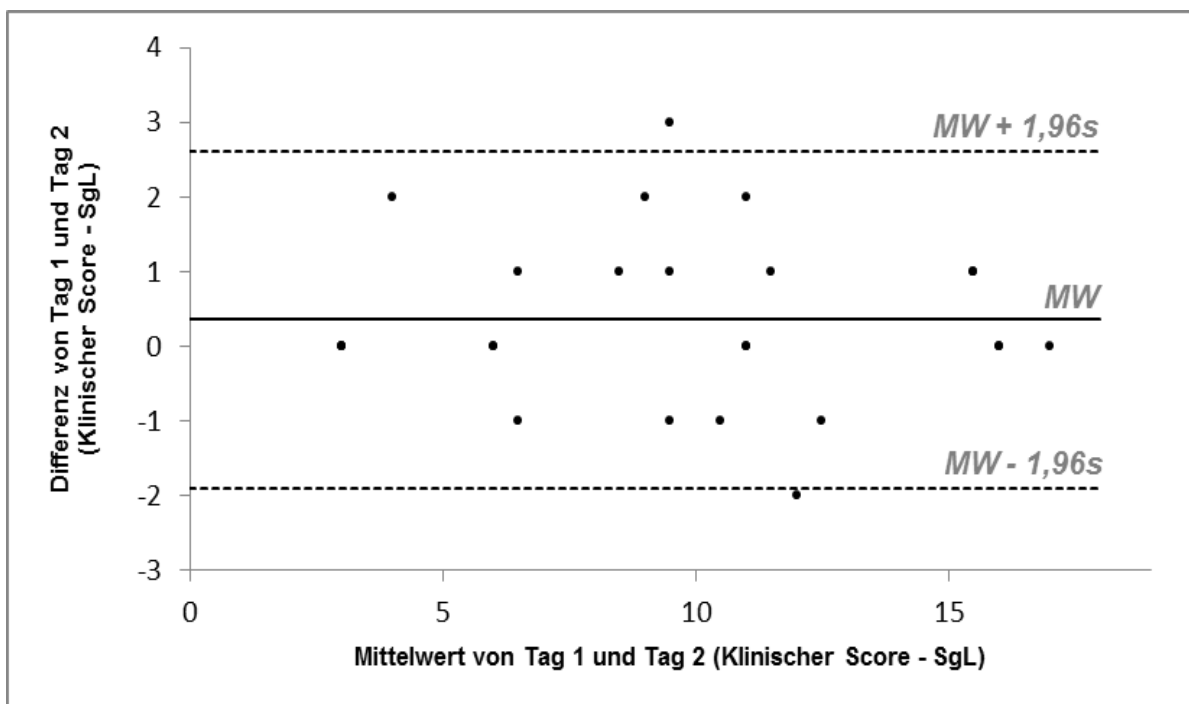
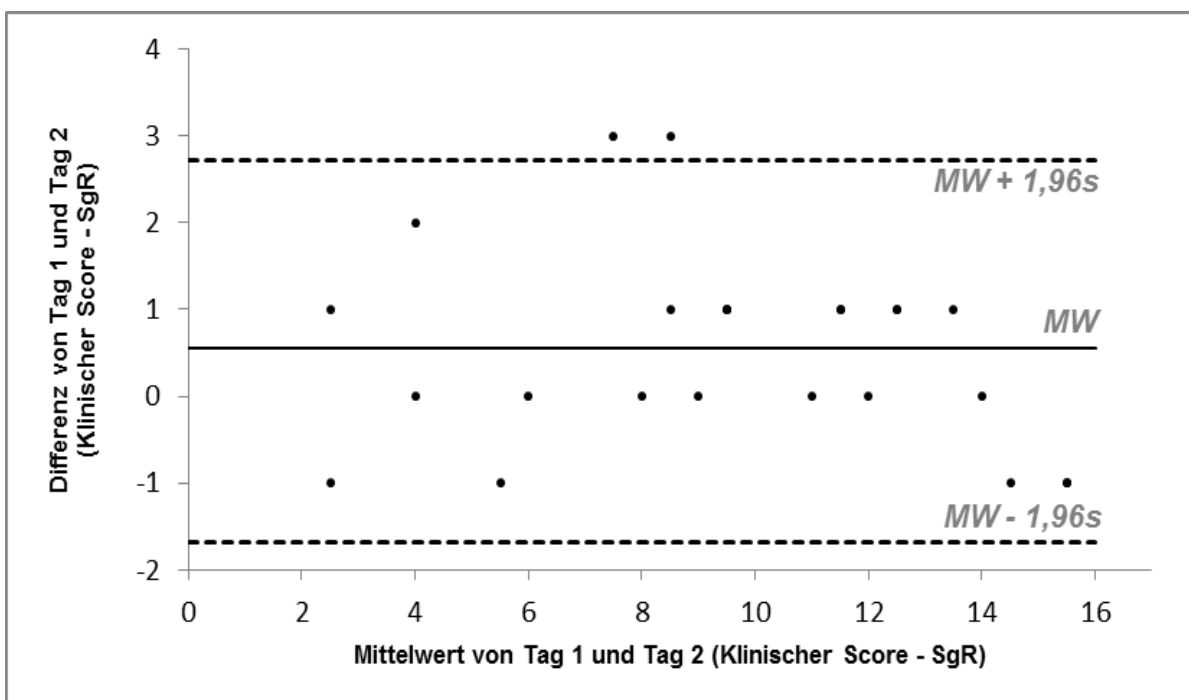


Abb. 55: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Kniegelenks (KgR) mit Verzerrung  $MW = \text{Mittelwert der Scoredifferenzen}$  ( $MW = 0,20$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,0 bis +2,4 Scorepunkte,  $N = 25$

## Ergebnisse



**Abb. 56: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Sprunggelenks (SgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,36) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,9 bis +2,6 Scorepunkte, N = 25**



**Abb. 57: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Sprunggelenks (SgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,52) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,7 bis +2,7 Scorepunkte, N = 25**

## Ergebnisse

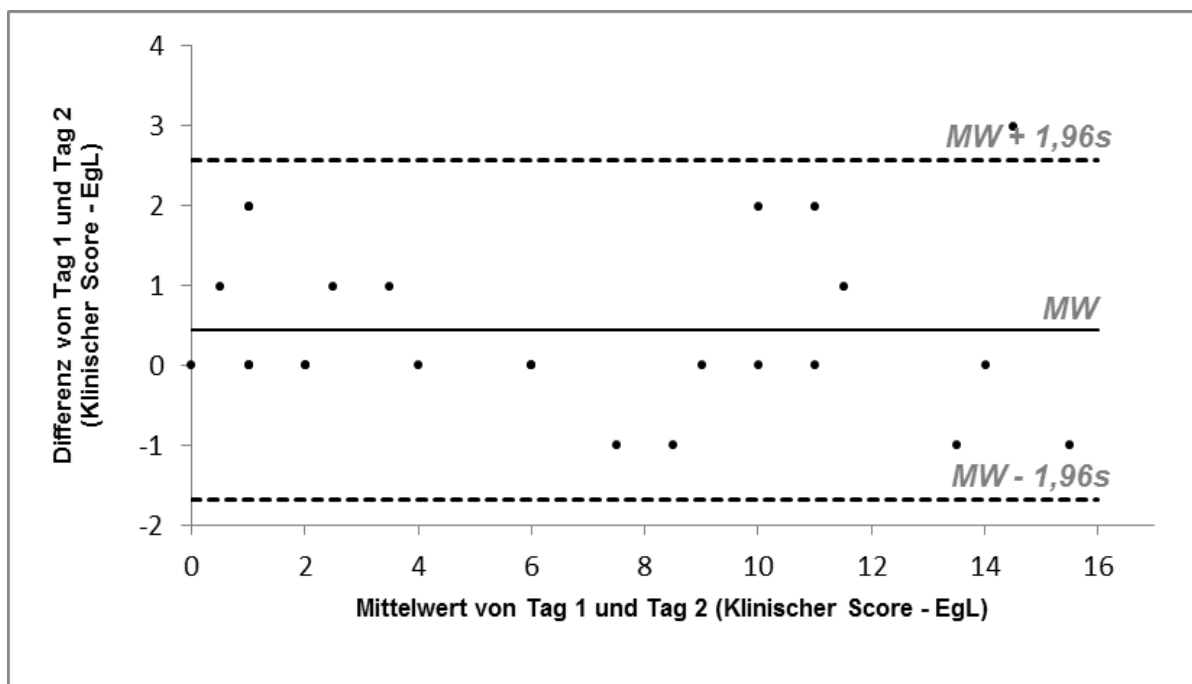


Abb. 58: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Ellenbogengelenks (EgL) mit Verzerrung  $MW = 0,44$  und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,8 bis +2,6 Scorepunkte,  $N = 25$

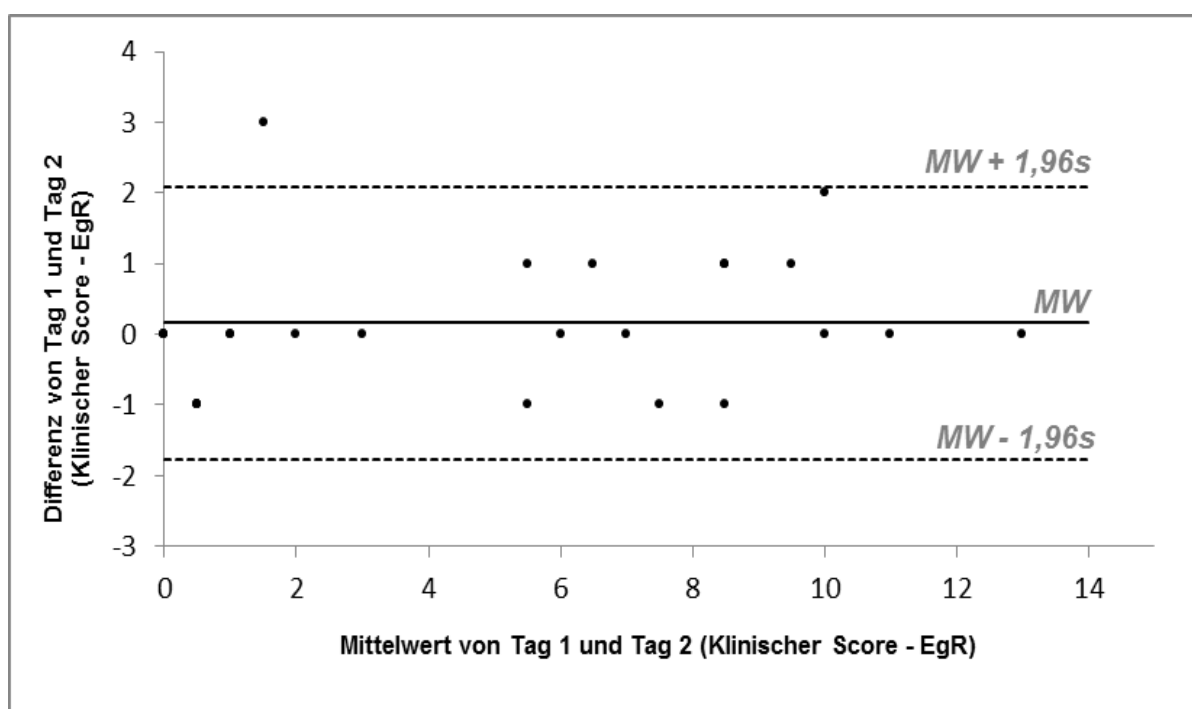


Abb. 59: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Ellenbogengelenks (EgR) mit Verzerrung  $MW = 0,16$  und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,8 bis +2,1 Scorepunkte,  $N = 25$

## Ergebnisse

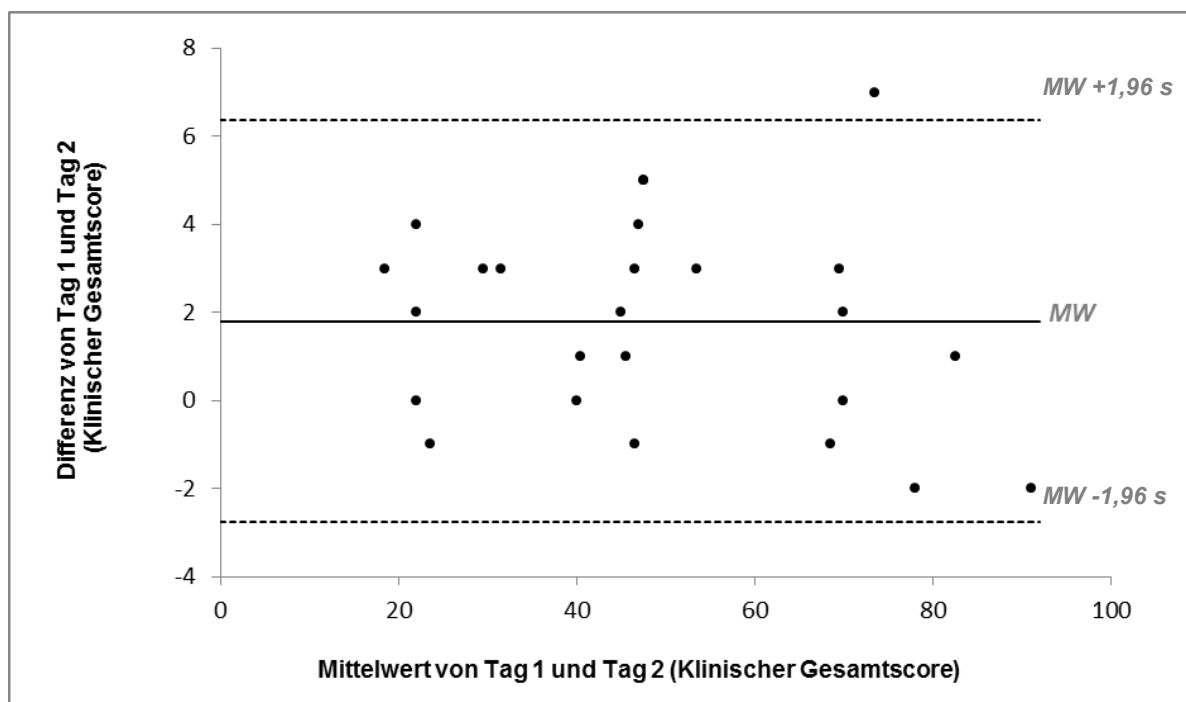


Abb. 60: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Gesamtscore (WHJS) mit Verzerrung  $MW =$  Mittelwert der Scoredifferenzen ( $MW = 1,80$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,8 bis +6,4 Scorepunkte,  $N = 25$

Aus den Abbildungen der Bland-Altman-Plots ist zu entnehmen, dass nicht alle Scorepunkte des WHJS (einzelne Gelenke und Gesamtscore) innerhalb der Intervallgrenzen lagen. Insgesamt bestätigen die Grafiken trotz geringer Abweichungen der Rater eine sehr gute Test-Retest-Reliabilität (Abb. 54-60). Zudem konnte kein Hinweis auf systematische Abweichungen zwischen den Ratern festgestellt werden, da die horizontale Mittelwertlinie der Differenzen (einzelnen Gelenke  $MW = 0,12-0,52$ ; klinischer Gesamtscore  $MW = 1,80$ ) nahezu bei 0 lag.

Zur Überprüfung der Test-Retest-Reliabilität wurden zudem zwölf nicht-hämophile Kontrollprobanden mittels WHJS orthopädisch untersucht und statistisch ausgewertet (Tab. 52).



## Ergebnisse

**Tab. 52: Studienteil I – Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der nicht-hämophilen Kontrollprobanden (K) – Test-Retest-Reliabilität**

K (N = 12)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
ICC 2,1	0,765	0,915	0,687	0,165	0,695	0,842	0,846
KI 95%	0,367- 0,926	0,733- 0,975	0,216- 0,899	0,428- 0,657	0,231- 0,902	0,541- 0,952	0,550- 0,953

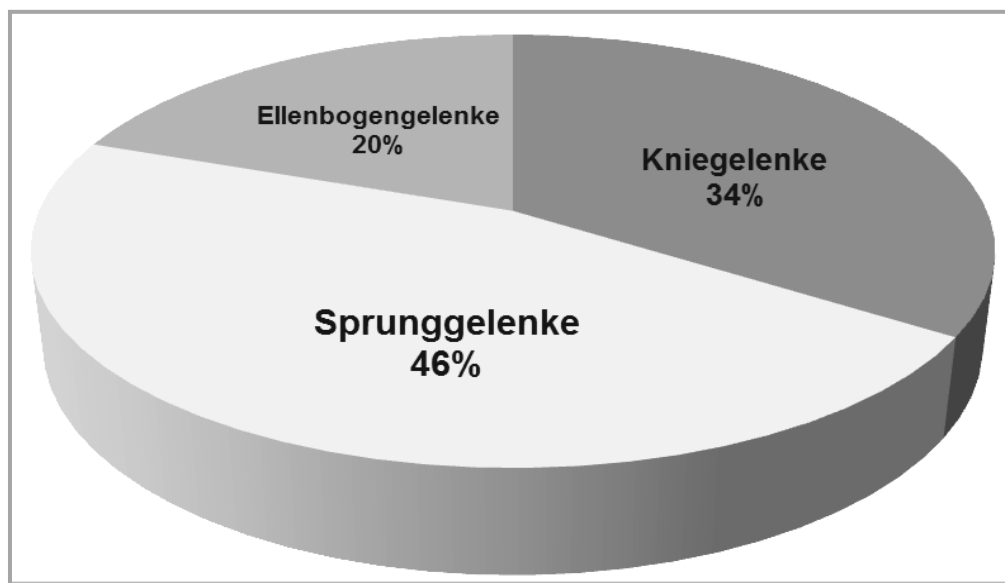
*Tag 1 zu Tag 2 mit 24 h Intervall; Intraclass-Correlation-Coefficient (ICC 2,1), 95 %-Konfidenzintervall (KI 95%), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (max. 133), (WHJS)*

Die Ergebnisse der Einzelscores und des WHJS (klinischer Teil) zur Test-Retest-Reliabilitäts-Überprüfung fielen für die Kontrollprobanden (ICC´s) geringer aus, wobei eine Spannweite von mangelhafter Reliabilität (Sprunggelenk rechts) bis exzellenter Reliabilität (Kniegelenk rechts) nachzuweisen war (Tab. 52).

### 4.1.3 Validitätsanalyse

Die Validitätsanalyse erfolgte mithilfe der Korrelationsanalyse zwischen dem bereits evaluierten Pettersson-Score und dem Wuppertal Haemophilia Joint Score (klinischer Teil). Zur Überprüfung der Kriteriumsvalidität wurde eine Befundung mittels Pettersson-Score von insgesamt 41 Röntgenbildern (Knie-, Sprung-, Ellenbogengelenke, Abb. 61) von jeweils zwei Ratern (Radiologe und Orthopäde) über einen Zeitraum von 9 Monaten durchgeführt. Wie bereits im Kapitel 1.4.4 beschrieben, wird nun der Zusammenhang zwischen dem Konstrukt (zu evaluierender Score: Wuppertal Haemophilia Joint Score) und dem Kriterium (bereits evaluierter Score als Referenzmethode: Pettersson-Score) geprüft, um den Grad der Genauigkeit und damit die inhaltliche Qualität des Wuppertal Haemophilia Joint Scores abzubilden (Krüger et al. 2014, S. 107).

## Ergebnisse



**Abb. 61:** Häufigkeitsverteilung der gescorten Gelenke mittels Pettersson-Score

Die Tabellen 53 bis 56 geben eine Übersicht über die Ergebnisse der Rang-Korrelation nach Spearman zwischen dem Wuppertal Haemophilia Joint Score und dem dazugehörigen gescorten Röntgenbild mittels Pettersson-Score der Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke und des Klinischen Gesamtscores (WHJS).

**Tab. 53:** Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Klinischer Gesamtscore

Gelenke (N = 41)	Rater 1 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	Rater 2 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	p
Klinischer Gesamtscore (WHJS)	0,635**	0,547**	**0,01

*Spearman`s rho –  $r_s$ : Klinischer Gesamtscore und Pettersson-Score (Orthopäde (Rater 1) und Radiologe (Rater 2)) als etablierte und evaluierte Referenzmethode; \*\* Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)*

**Tab. 54:** Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Kniegelenke

Kniegelenke (N = 14)	Rater 1 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	Rater 2 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	p
Klinischer Score der Kniegelenke	0,690**	0,480	**0,01

*Spearman`s rho –  $r_s$ : Klinischer Gelenkscore (Kniegelenke links und rechts) und Pettersson-Score (Orthopäde (Rater 1) und Radiologe (Rater 2)) als etablierte und evaluierte Referenzmethode; \*\* Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)*

## Ergebnisse

Tab. 55: Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Sprunggelenke

Sprunggelenke (N = 19)	Rater 1 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	Rater 2 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	p
Klinischer Score der Sprunggelenke	0,593**	0,469*	*0,05 **0,01

*Spearman`s rho – rs: Klinischer Gelenkscore (Sprunggelenke links und rechts) und Pettersson-Score (Orthopäde (Rater 1) und Radiologe (Rater 2)) als etablierte und evaluierte Referenzmethode; \*\* Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)*

Tab. 56: Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Ellenbogengelenke

Ellenbogengelenke (N = 8)	Rater 1 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	Rater 2 – Pettersson-Score (Spearman`s rho - $r_s$ )	p
Klinischer Score der Ellenbogengelenke	0,715*	0,849**	*0,05 **0,01

*Spearman`s rho – rs: Klinischer Gelenkscore (Ellenbogengelenke links und rechts) und Pettersson-Score (Orthopäde (Rater 1) und Radiologe (Rater 2)) als etablierte und evaluierte Referenzmethode; \*\* Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig)*

Insgesamt konnten mittlere bis hohe Korrelationen zwischen WHJS (Klinischer Score der Einzelgelenke und Klinischer Gesamtscore) und Pettersson-Score nachgewiesen werden (Tab. 53 bis 56).

Es ist von einer guten Kriteriumsvalidität auszugehen. Eine mittlere Korrelation ( $r_s = 0,635$  und  $r_s = 0,547$ ) zeigte sich zwischen dem WHJS (Klinischer Gesamtscore) und der Referenzmethode (Pettersson-Score). Ein hoher Zusammenhang konnte im Ellenbogengelenk ( $r_s = 0,849$ ) zwischen beiden Scoresystemen detektiert werden. Auf Basis dieser Untersuchungen kann der Wuppertal Haemophilia Joint Score als valides Scoringssystem angesehen werden.

Zusammenfassend kann für **Studienteil I** festgehalten werden, dass die Resultate zur Überprüfung der Test-Gütekriterien des Wuppertal Haemophilia Joint Scores (Klinischer Score der Einzelgelenke und Klinischer Gesamtscore) hohe Intra-Klassen-Korrelation-Koeffizienten (ICC 2,1) im Rahmen der Objektivitätsmessungen (Inter-Observer-Reliabilität: ICC 2,1 = 0,938), eine exzellente Reliabilität (Test-Retest-Reliabilität: ICC 2,1 = 0,994) und zufriedenstellende Ergebnisse in Bezug auf die Kriteriumsvalidität (mittlere Korrelation  $r_s = 0,635$  -  $r_s = 0,547$ ) aufwiesen.

## Ergebnisse

### 4.2 Studienteil II – Gelenkstatus und Alter

Der Schwerpunkt in diesem Kapitel ist die Anwendung des evaluierten Wuppertal Haemophilia Joint Scores (WHJS). Die Untersuchungsergebnisse der Gelenksituation (WHJS) von Kontrollprobanden und von Patienten mit schwerer Hämophilie werden im Kontext von Alter mit Hilfe des WHJS dargestellt. Darüber hinaus erfolgt ein Vergleich der untersuchten Stichproben hinsichtlich der Altersdekaden. Zudem wird die statistische Analyse der mit der hämophilen Arthropathie verbundenen Schmerzen und im Zusammenhang stehende Lebensqualität abgebildet.

#### 4.2.1 Kontrollprobanden – Gesamtgruppenanalyse

Zur Darstellung des Gelenkstatus von nicht-hämophilen Kontrollprobanden (N = 103) präsentieren die nachfolgenden Tabellen (Tab. 57-59) den Klinischen Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und den Gesamtscore des Wuppertal Haemophilia Joint Score sowie die Ergebnisse der Einzelgelenke. Des Weiteren werden alle ermittelten Daten zur Häufigkeitsdarstellung der einzelnen Parameter (Orthopädische Hilfsmittel, Muskelatrophie, Achsenabweichung, Schwellung, Dauer der Schwellung, Krepitation, Muskelumfang, Bewegungsausmaß, Range of Motion) zur vollständigen Übersicht und Beschreibung der Gelenksituation aufgeführt. Der Range of Motion (ROM) der Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenken ist als Ergänzung der Abbildung 62 zu entnehmen.

Tab. 57: Studienteil I - Kontrollprobanden: Klinischer Gelenkscore

K (N = 103)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	KG
<b>MW±SD</b>	3,6 ± 1,2	3,3 ± 1,1	3,0 ± 1,3	2,3 ± 1,3	2,2 ± 1,0	0,5 ± 0,6	<b>14,7 ± 3,4</b>
Min-Max	(0 - 6)	(1 - 8)	(1 - 7)	(0 - 7)	(0 - 5)	(0 - 2)	<b>(6 - 24)</b>
<b>Median</b>	4,0	3,0	3,0	2,0	2,0	0,0	<b>15,0</b>
Q25/Q75	(3 - 4)	(3 - 4)	(2 - 4)	(1 - 3)	(1 - 3)	(0 - 1)	<b>(13 - 17)</b>

Kontrollprobanden (K), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q25/Q75), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (KG)

## Ergebnisse

**Tab. 58: Studienteil II - Kontrollprobanden: Schmerzscore**

K (N = 103)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	SG
<b>MW±SD</b>	0,1 ± 0,6	0,1 ± 0,6	0,5 ± 1,7	0,5 ± 1,7	0,2 ± 1,1	0,2 ± 1,0	<b>1,4 ± 3,7</b>
Min-Max	(0 - 4)	(0 - 3)	(0 - 9)	(0 - 9)	(0 - 8)	(0 - 7)	<b>(0 - 19)</b>
<b>Median</b>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	<b>0,0</b>
Q25/Q75	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 0)	(0 - 0)	<b>(0 - 0)</b>

*Kontrollprobanden (K), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q25/Q75), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Schmerzgesamtscore (SG)*

**Tab. 59: Studienteil II - Kontrollprobanden: Wuppertal Haemophilia Joint Score**

K (N = 103)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
<b>MW±SD</b>	3,7 ± 2,3	3,3 ± 1,3	3,5 ± 2,4	2,8 ± 2,2	2,4 ± 1,5	0,6 ± 1,1	<b>16,1 ± 5,5</b>
Min-Max	(0 - 8)	(1 - 10)	(1 - 13)	(0 - 13)	(0 - 11)	(0 - 7)	<b>(6 - 40)</b>
<b>Median</b>	4,0	3,0	3,0	2,0	2,0	0,0	<b>15,0</b>
Q25/Q75	(3 - 4)	(3 - 4)	(2 - 4)	(1 - 4)	(2 - 3)	(0 - 1)	<b>(13 - 18)</b>

*Kontrollprobanden (K); Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q25/Q75), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)*

Anhand der Tabellen (Tab. 57 - 59) wird deutlich, dass der Gelenkstatus der Kontrollprobanden geringe Scorewerte (Wuppertal Haemophilia Joint Score der Einzelgelenke von  $0,6 \pm 1,1$  bis  $3,7 \pm 2,4$ ) aufwiesen. Daher kann grundsätzlich von „gelenkgesunden“ Kontrollprobanden und von den in der Literatur publizierten Normwerten ausgegangen werden, welche im folgenden Abschnitt näher beschrieben werden.

103 gelenkgesunde Kontrollprobanden gaben an, dass sie keinerlei orthopädische Hilfsmittel benötigten. Demzufolge wurden für alle sechs Gelenke jeweils der Scorepunkt 0 erfasst.

Zudem konnte für das Kontrollkollektiv keine Muskelatrophie des linken M. quadriceps femoris (Kniegelenk links) festgestellt werden. Bei drei von 103 Probanden wurde für das linke Ellenbogengelenk der Scorepunkt 1 dokumentiert. Bei zwei Probanden wurde sowohl für das rechte Ellenbogengelenk als auch für das rechte Sprunggelenk der Scorepunkt 1 vergeben. Für das linke Sprunggelenk und rechte Kniegelenk konnte ebenfalls ein Scorepunkt bei lediglich einem Probanden bestimmt werden.

Im Hinblick auf mögliche Achsenfehlstellungen, wiesen nur zwei linke Kniegelenke und ein rechtes Kniegelenk von insgesamt 206 untersuchten Kniegelenken ein Ge-

## Ergebnisse

---

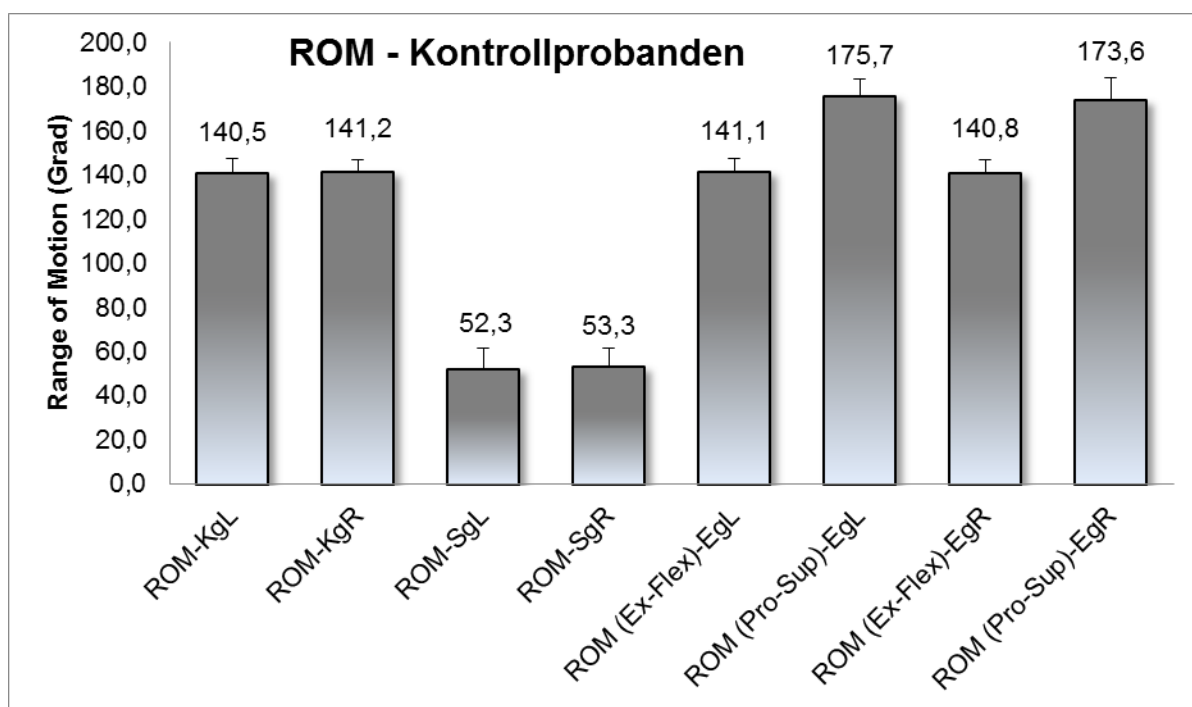
nu valgum mit dem Scorepunkt 1 (8-15 Grad) auf. Hingegen konnte ein Genu varum von einem Scorepunkt 1 (1-5 Grad) bei 63 linken und bei 67 rechten Kniegelenken quantifiziert werden. Zudem zeigte das Normkollektiv drei linke und sechs rechte Kniegelenke mit einem Genu varum von 2 Scorepunkte (>5 Grad). In Bezug auf die Sprunggelenke wiesen ebenfalls einige Kontrollprobanden Achsenabweichungen auf. Sowohl 67 linke als auch 67 rechte untersuchte Sprunggelenke bekamen den Scorepunkt 1 (Genu valgum, 1-10 Grad) zugeteilt. Bei 15 linken und 14 rechten Sprunggelenken konnte eine Abweichung von 1-5 Grad varus (Scorepunkt 1) von der Neutralstellung und bei zwei linken und drei rechten Sprunggelenken sogar eine Abweichung von >5 Grad Pes varus (Scorepunkt 2) nachgewiesen werden.

Die Parameter Schwellung, Dauer der Schwellung und Krepitation zeigten wie vermutet geringfügige Auffälligkeiten. Es wurden insgesamt ein linkes Knie- und Sprunggelenk und zwei rechte Ellenbogengelenke mit einer „milden“ Schwellung (Scorepunkt 1) dokumentiert. Des Weiteren wiesen von den 206 untersuchten Kniegelenken sowohl acht linke als auch acht rechte Kniegelenke ein „mildes“ hör- bzw. fühlbares Krepitationsgeräusch (Scorepunkt 1) und zudem zwei rechte Kniegelenke ein moderates Krepitationsgeräusch (Scorepunkt 2) auf. Im Rahmen der Sprunggelenksuntersuchungen konnte ebenfalls ein „mildes“ Krepitationsgeräusch (Scorepunkt 1) in zwei linken und vier rechten Sprunggelenken erfasst werden. Alle 206 untersuchten Ellenbogengelenke des Normkollektivs waren krepitationsfrei.

Aus den Daten der Muskelumfangsdifferenzen geht hervor, dass 64,1 % der Kontrollprobanden mehr als 1 cm Differenz zur kontralateralen Seite der Oberschenkelmuskulatur (20 cm und auch 10 cm proximal des lateralen Kniegelenkspaltes) aufwiesen. Bezüglich der Unterschenkelmuskulatur (15 cm distal des lateralen Kniegelenkspaltes) zeigten 43,7 % eine Seitendifferenz von mehr als 1 cm Unterschied. Aus den ermittelten Ergebnissen der Oberarmmuskeldifferenzen wurde ersichtlich, dass 47,1 % der Kontrollprobanden mehr als 1 cm Differenz zur kontralateralen Seite bezüglich 10 cm proximal und 55,3 % hinsichtlich 7 cm distal des lateralen Ellenbogengelenks gemessenen Referenzpunktes aufzeigten.

Abbildung 62 stellt das Bewegungsausmaß (Range of Motion - ROM) der Kontrollprobanden dar.

## Ergebnisse



**Abb. 62: Studienteil II – Kontrollprobanden: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (MW  $\pm$  SD), Range of Motion (Summe aus Extension und Flexion bzw. Pronation und Supination, ROM), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), N = 103**

Anhand der Abbildung 62 kann bestätigt werden, dass das untersuchte Kontrollkollektiv Normwerte im Hinblick auf die Beweglichkeitswerte nach Hepp et al. aufwies. Im weiteren Abschnitt folgt nun die Beschreibung des Gelenkstatus im Kontext des Alters der Kontrollprobanden.

Die drei folgenden Abbildungen (Abb. 63 bis 65) verdeutlichen den Zusammenhang zwischen Klinischem Gesamtscore, Schmerzgesamtscore sowie WHJS und Alter bei nicht-hämophilen Kontrollprobanden.

## Ergebnisse

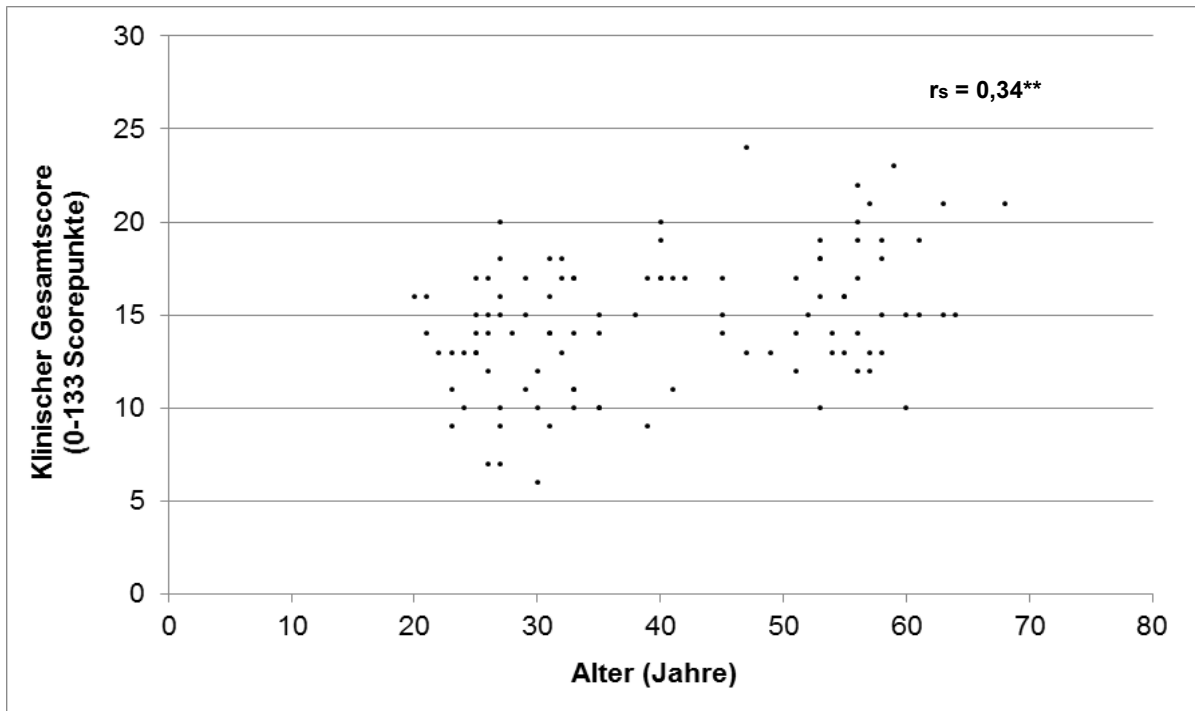


Abb. 63: Studienteil II - Kontrollprobanden: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Klinischer Gesamtscore der Kontrollprobanden (N = 103), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

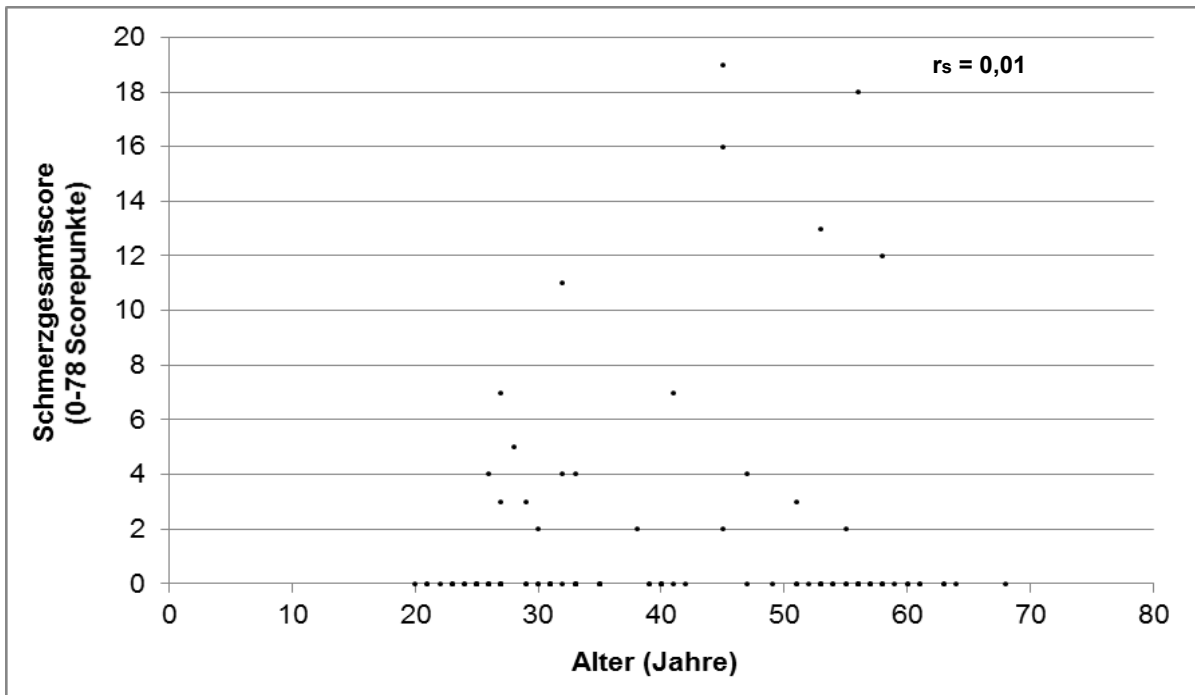


Abb. 64: Studienteil II - Kontrollprobanden: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Gesamtschmerzscore der Kontrollprobanden (N = 103)



## Ergebnisse

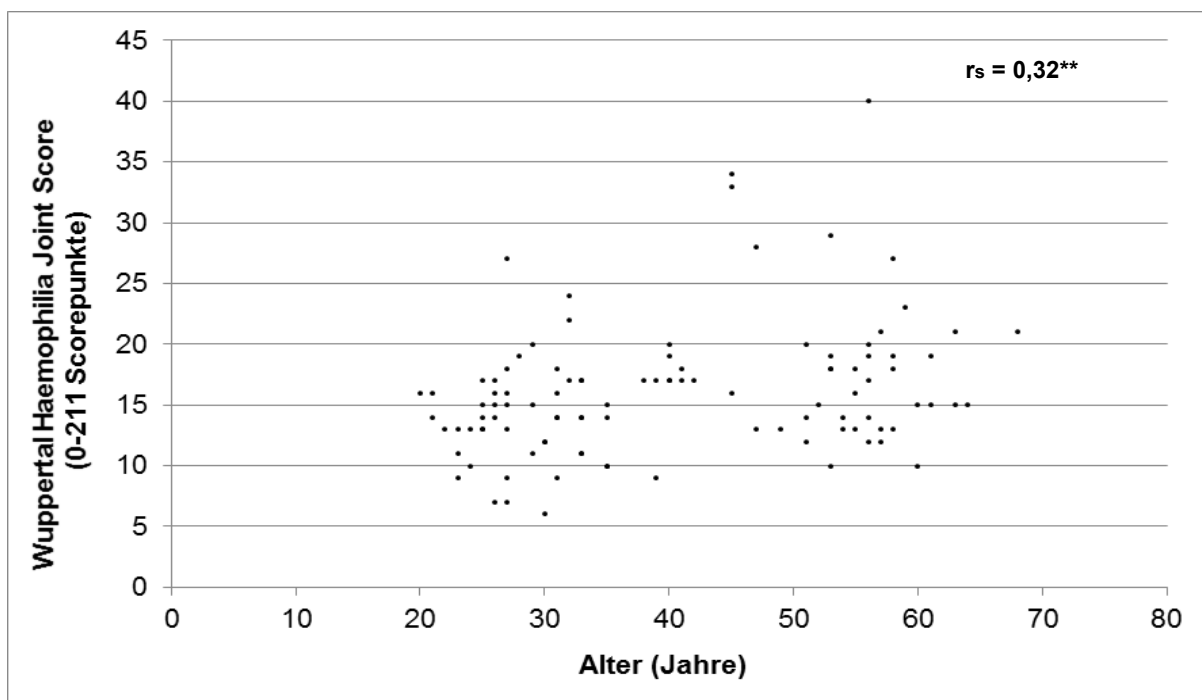


Abb. 65: Studienteil II - Kontrollprobanden: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Wuppertal Haemophilia Joint Score der Kontrollprobanden ( $N = 103$ ), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

Die Abbildungen 63 und 65 verweisen auf einen geringen Zusammenhang zwischen Gelenksituation und Alter (Klinischer Gesamtscore:  $r_s = 0,34$ ,  $p < 0,01$ ; WHJS:  $r_s = 0,32$ ,  $p < 0,01$ ) der Kontrollprobanden ( $N = 103$ ). Ferner wird aus Abbildung 64 ersichtlich, dass bei nicht-hämophilen Kontrollprobanden zwischen den Schmerzen der untersuchten Gelenke und dem Alter kein Zusammenhang (Schmerzgesamtscore:  $r_s = 0,01$ ) bestand. Da sich die Extension der Kniegelenke und der ROM der Sprunggelenke deutlich von den in der Literatur verwendeten Normwerten abheben, wurde zudem der Zusammenhang zwischen dem Alter und den Beweglichkeitswerten überprüft. Mit zunehmenden Alter der Kontrollprobanden wurde keine signifikante Verschlechterung der Streckfähigkeit der Kniegelenke (Extension Kniegelenk links:  $r_s = 0,008$ ,  $p = 0,94$ ; Extension Kniegelenk rechts:  $r_s = -0,15$ ,  $p = 0,124$ ) bestätigt. Zwischen ROM der Sprunggelenke und Alter wurde lediglich ein geringer inverser Zusammenhang (ROM-Sprunggelenk links:  $r_s = -0,34$ ,  $p < 0,01$ ; ROM-Sprunggelenk rechts:  $r_s = -0,25$ ,  $p < 0,01$ ) detektiert.

Der ermittelten Ergebnisse der Kontrollprobanden entspricht hinsichtlich der einzelnen Parameter des Wuppertal Haemophilia Joint Scores den in der Literatur publizierten Normwertvorgaben (bzw. Scorepunkt von 0). Weitere Parameter, die in die-

## Ergebnisse

sem Zusammenhang stehen, sind den Tabellen und Abbildungen im Anhang IV.III zu entnehmen.

Mithilfe des WHJS konnte die Gelenksituation der Kontrollprobanden in Bezug auf das Alter dargestellt werden. Hierzu fiel auf, dass lediglich eine geringe Korrelation zwischen Gelenkstatus (WHJS) und zunehmenden Alter vorlag. Zudem wurde kein Zusammenhang zwischen WHJS und den dazugehörigen Schmerzen festgestellt.

### 4.2.2 Kontrollprobanden – Subgruppenanalyse

In folgenden Tabellen und Grafiken werden die Ergebnisse der altersspezifischen Subgruppenanalyse der Gelenksituation (Klinischer Score, Schmerzscore, Wuppertal Haemophilia Joint Score der Einzelgelenke und als Gesamtscore) der Kontrollprobanden präsentiert (Tab. 60).

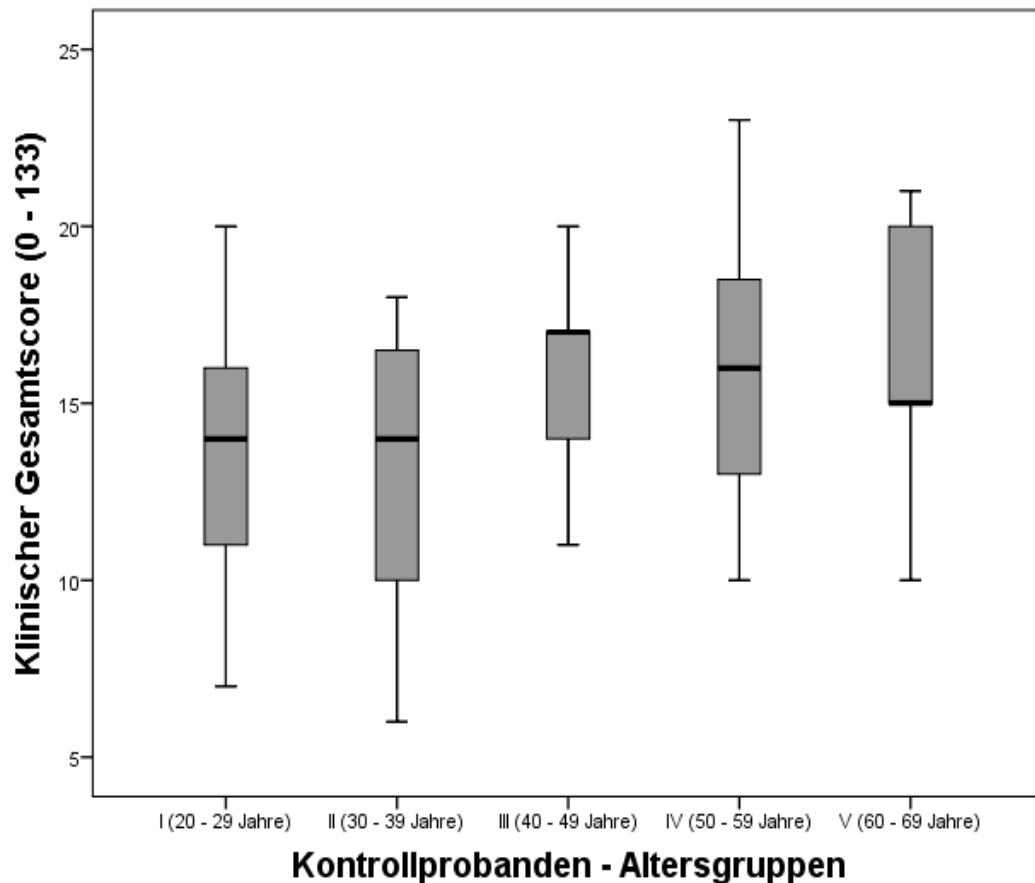
**Tab. 60: Studienteil II – Kontrollprobanden: Altersspezifische Subgruppenanalyse – Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score**

Altersgruppen (K)	N	KG	SG	WHJS
<b>I Altersgruppe (20-29 Jahre)</b>	N = 30	13,3 ± 3,2 (7 - 20)	0,7 ± 1,8 (0 - 7)	<b>14,2 ± 4,0</b> <b>(7 - 27)</b>
<b>II Altersgruppe (30-39 Jahre)</b>	N = 24	13,2 ± 3,4 (6 - 18)	1,0 ± 2,5 (0 - 11)	<b>14,2 ± 4,2</b> <b>(6 - 24)</b>
<b>III Altersgruppe (40-49 Jahre)</b>	N = 13	16,5 ± 3,4 (11 - 24)	3,7 ± 6,5 (0 - 19)	<b>20,2 ± 7,0</b> <b>(13 - 34)</b>
<b>IV Altersgruppe (50-59 Jahre)</b>	N = 28	16,0 ± 3,4 (10 - 23)	1,7 ± 4,6 (0 - 18)	<b>17,8 ± 6,3</b> <b>(10 - 40)</b>
<b>V Altersgruppe (60-69 Jahre)</b>	N = 8	16,4 ± 3,7 (10 - 21)	0,0 ± 0,0 (0 - 0)	<b>16,4 ± 3,7</b> <b>(10 - 21)</b>

*Kontrollprobanden (K); Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Klinischer Gesamtscore (KG), Schmerzgesamtscore (SG), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)*

Die Whisker-Box-Plots des Klinischen Gesamtscores des WHJS bei Kontrollprobanden in verschiedenen Altersabschnitten sind der Abbildung 66 zu entnehmen. Die Grafik gibt an, in welchem Bereich die Scoredaten liegen und wie sie sich über diesen Bereich verteilen.

## Ergebnisse



**Abb. 66: Studienteil II – Kontrollprobanden: Klinischer Score dargestellt als Whisker-Box-Plots (Interquartilsabstand, IQR) in den verschiedenen Altersgruppen, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR)**

In Tabelle 61 ist die Gelenkbeweglichkeit (Bewegungsausmaß: Extension/Flexion bzw. Pronation/Supination der Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke) der einzelnen Altersdekaden dargestellt (aufgrund der Datendarstellung muss auf die „typische“ Schreibweise der Neutralnullmethode hierbei verzichtet werden).

## Ergebnisse

Tab. 61: Studienteil II – Kontrollprobanden: Bewegungsausmaß der Kontrollprobanden

BA	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Altersgruppe III	Altersgruppe IV	Altersgruppe V
K (N)	30	24	13	28	8
<b>KgL Extension</b>	-0,3 ± 1,9 (-5,0 – 5,0)	0,2 ± 1,3 (-2,0 – 5,0)	-0,8 ± 2,9 (-10,0 – 2,0)	-0,8 ± 2,2 (-5,0 – 4,0)	1,0 ± 2,1 (0,0 – 6,0)
<b>KgL Flexion</b>	141,3 ± 6,0 (125,0 – 155,0)	141,8 ± 5,6 (130,0 – 150,0)	139,4 ± 8,5 (120,0 – 155,0)	139,5 ± 5,2 (130,0 – 150,0)	142,8 ± 5,6 (130,0 – 148,0)
<b>KgR Extension</b>	-0,1 ± 2,6 (-8,0 – 10,0)	0,0 ± 1,5 (-5,0 – 2,0)	-1,1 ± 3,0 (-10,0 – 2,0)	-1,1 ± 2,6 (-10,0 – 4,0)	-0,8 ± 1,8 (-4,0 – 2,0)
<b>KgR Flexion</b>	141,9 ± 5,2 (130,0 – 150,0)	142,9 ± 5,9 (130,0 – 154,0)	141,8 ± 6,3 (130,0 – 152,0)	140,5 ± 4,2 (130,0 – 150,0)	142,4 ± 2,6 (140,0 – 145,0)
<b>SgL Dorsal-extension</b>	17,3 ± 4,7 (10,0 – 28,0)	16,5 ± 5,0 (10,0 – 28,0)	14,2 ± 4,9 (8,0 – 20,0)	14,3 ± 4,4 (8,0 – 20,0)	12,3 ± 2,4 (8,0 – 15,0)
<b>SgL Plantar-flexion</b>	38,8 ± 7,3 (25,0 – 55,0)	37,5 ± 7,9 (25,0 – 55,0)	35,1 ± 9,3 (20,0 – 55,0)	34,9 ± 8,3 (20,0 – 50,0)	36,0 ± 8,4 (20,0 – 50,0)
<b>SgR Dorsal-extension</b>	18,1 ± 4,5 (10,0 – 28,0)	16,1 ± 3,8 (8,0 – 26,0)	15,2 ± 3,8 (10,0 – 22,0)	15,5 ± 4,9 (8,0 – 25,0)	15,5 ± 4,7 (8,0 – 20,0)
<b>SgR Plantar-flexion</b>	38,9 ± 6,9 (20,0 – 55,0)	36,9 ± 7,3 (25,0 – 50,0)	36,8 ± 8,0 (20,0 – 50,0)	34,8 ± 8,2 (20,0 – 48,0)	35,5 ± 4,3 (20,0 – 55,0)
<b>EgL Extension</b>	2,0 ± 4,1 (-2,0 – 15,0)	0,5 ± 2,0 (-6,0 – 5,0)	0,1 ± 4,5 (-10,0 – 10,0)	-0,7 ± 4,2 (-20,0 – 5,0)	0,0 ± 0,0 (0,0 – 0,0)
<b>EgL Flexion</b>	140,3 ± 4,8 (130,0 – 150,0)	141,6 ± 3,8 (135,0 – 150,0)	138,5 ± 6,8 (125,0 – 150,0)	140,7 ± 3,7 (130,0 – 150,0)	141,3 ± 6,0 (135,0 – 150,0)
<b>EgR Extension</b>	1,2 ± 4,2 (-2,0 – 20,0)	0,4 ± 1,2 (-2,0 – 4,0)	1,0 ± 3,7 (-5,0 – 10,0)	-0,6 ± 1,8 (-5,0 – 2,0)	-1,3 ± 3,6 (-10,0 – 0,0)
<b>EgR Flexion</b>	140,3 ± 4,9 (130,0 – 150,0)	141,7 ± 4,5 (135,0 – 150,0)	139,2 ± 4,6 (134,0 – 150,0)	140,3 ± 4,5 (135,0 – 150,0)	140,5 ± 8,9 (122,0 – 150,0)
<b>EgL Pronation</b>	86,0 ± 6,2 (70,0 – 90,0)	85,6 ± 7,0 (70,0 – 95,0)	88,1 ± 3,2 (80,0 – 90,0)	89,1 ± 2,4 (80,0 – 90,0)	90,0 ± 2,7 (75,0 – 95,0)
<b>EgL Supination</b>	90,0 ± 8,0 (70,0 – 90,0)	89,5 ± 4,6 (75,0 – 95,0)	85,4 ± 9,2 (70,0 – 95,0)	87,7 ± 5,2 (75,0 – 95,0)	86,3 ± 5,2 (85,0 – 90,0)
<b>EgR Pronation</b>	82,7 ± 11,1 (50,0 – 90,0)	87,1 ± 5,5 (75,0 – 100,0)	88,5 ± 3,2 (80,0 – 90,0)	86,1 ± 5,8 (70,0 – 90,0)	86,9 ± 5,9 (75,0 – 90,0)
<b>EgR Supination</b>	88,3 ± 6,3 (65,0 – 100,0)	89,4 ± 3,4 (80,0 – 95,0)	86,5 ± 6,6 (75,0 – 95,0)	87,0 ± 6,0 (70,0 – 95,0)	87,5 ± 5,3 (80,0 – 95,0)

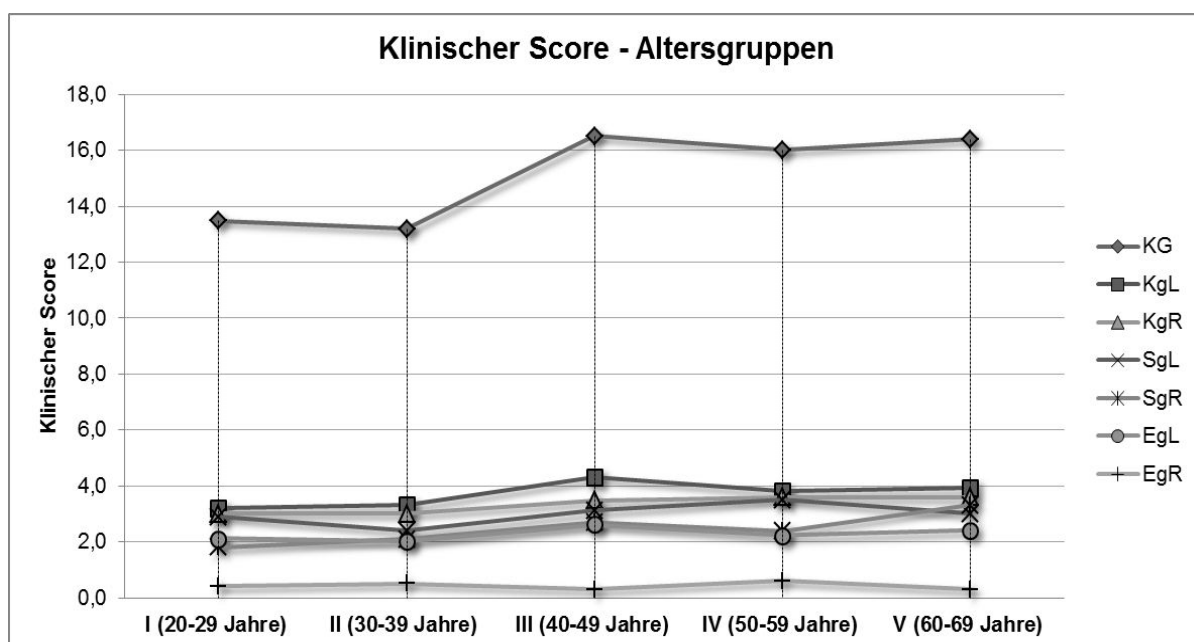
*Kontrollprobanden (K); Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR)*

Von 103 orthopädisch untersuchten nicht-hämophilen Kontrollprobanden wies lediglich ein Proband (1,9 %) eine Fehlstellung (Genu valgum) von 8-15° (Scorepunkt 1) sowohl im linken und als auch im rechten Kniegelenk auf. Wohingegen 63 Probanden (61,2 %) eine Fehlstellung (Genu varum) von 1-5° (Scorepunkt 1) und drei Probanden (2,9 %) von mehr als 5° (Scorepunkt 2) im linken Kniegelenk zeigten. Bei 67 Probanden (35,0 %) wurde eine Fehlstellung (Genu varum) von 1-5° (Scorepunkt 1) und bei sechs Probanden (5,8 %) mehr als 5° (Scorepunkt 2) im rechten Kniegelenk

## Ergebnisse

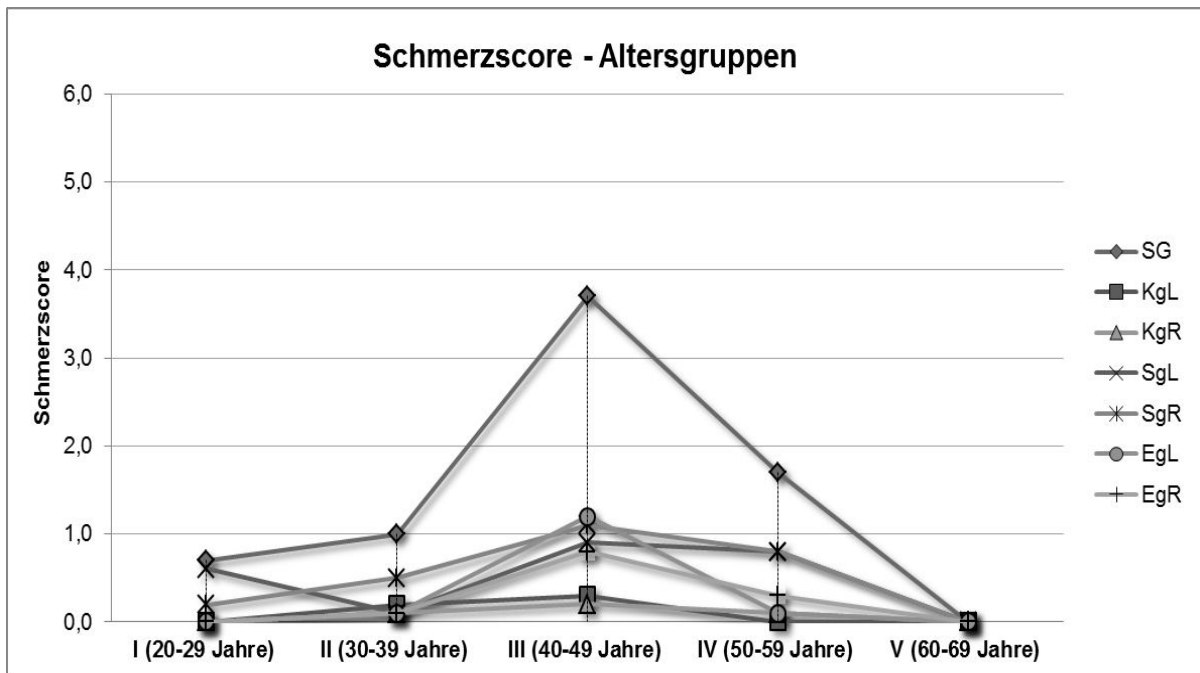
festgestellt. Des Weiteren konnte bei 67 Probanden (65,0 %) eine Achsenabweichung (Pes valgus) von 1-10° (Scorepunkt 1) im linken als auch im rechten Sprunggelenk gezeigt werden. Bei 15 Probanden (14,6 %) wurde eine Fehlstellung (Pes varus) von 1-5° (Scorepunkt 1) und zwei Probanden (1,9 %) von mehr als 5° (Scorepunkt 2) im linken Sprunggelenk erfasst. Bei 14 Probanden (13,6 %) konnte eine Fehlstellung (Pes varus) von 1-5° (Scorepunkt 1) und bei drei Probanden (2,9 %), eine Fehlstellung von mehr als 5° (Scorepunkt 2) im rechten Sprunggelenk diagnostiziert werden.

Die folgenden drei Abbildungen (Abb. 67-69) verweisen auf die Gelenksituation (Klinischer Gelenkscore-KG, Schmerzgesamtscore-SG, Wuppertal Haemophilia Joint Score-WHJS und deren Einzelgelenke) im Altersverlauf (in den festgelegten Altersdekaden) der Kontrollprobanden (N = 103).

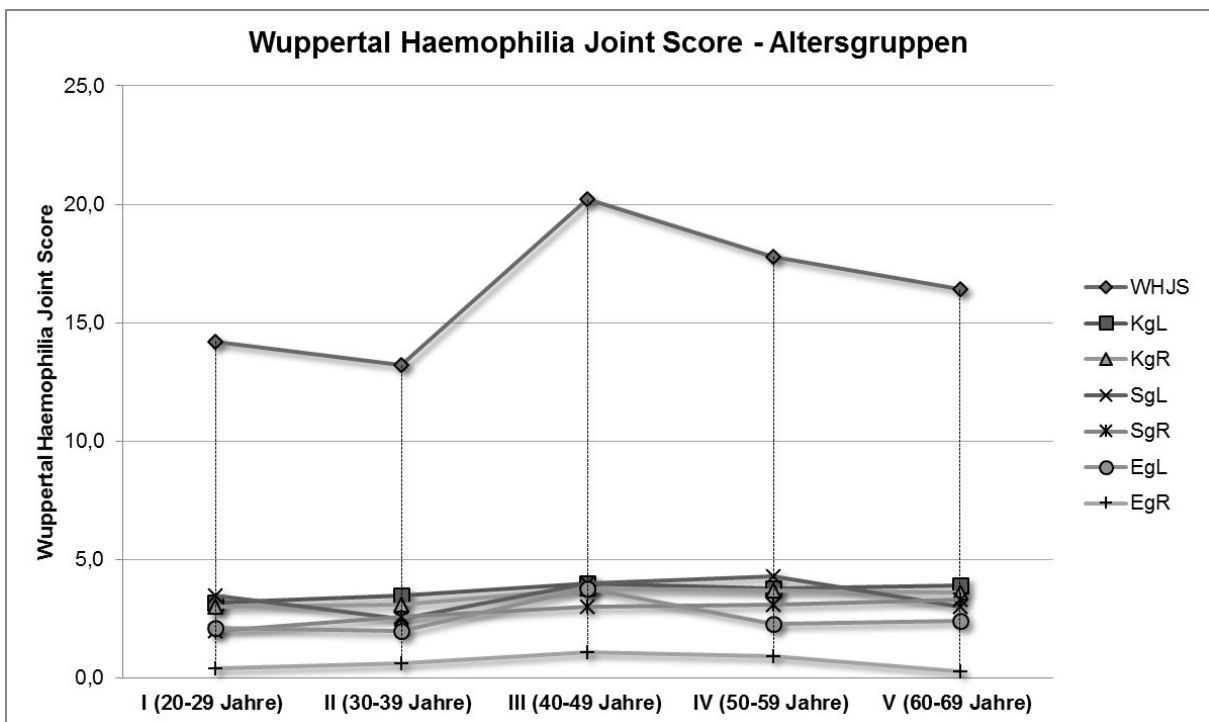


**Abb. 67: Studienteil II – Kontrollprobanden: Klinischer Score und klinischer Gesamtscore in Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (KG, max. 133 Scorepunkte)**

## Ergebnisse



**Abb. 68: Studienteil II – Kontrollprobanden: Schmerzscore und Gesamtschmerzscore in Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Schmerzgesamtscore (SG, max. 78 Scorepunkte), N = 103**



**Abb. 69: Studienteil II – Kontrollprobanden: Wuppertal Haemophilia Joint Score, Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Gesamtscore (WHJS, max. 211 Scorepunkte), N = 103**

## Ergebnisse

---

Anhand dieser drei Abbildungen (Abb. 67 - 69) wird ersichtlich, dass die Altersdekade von 40-49 Jahren besonders hohe Werte im Hinblick auf den Klinischen Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Scores aufwies. Inwieweit sich hierbei statistisch relevante Unterschiede zeigen, wird im weiteren Verlauf näher beschrieben.

Die Gruppenunterschiede entsprechend der Normalverteilung mittels ANOVA bzw. Kruskal-Wallis-Test und die altersspezifischen Gruppenunterschiede entsprechend des Post-Hoc-Tests (Bonferroni) sowie Mann-Whitney-Test mit anschließender Alpha-Adjustierung nach Holm sind der Tabelle 62 und 63 zu entnehmen.

**Tab. 62: Studienteil II – Kontrollprobanden: Altersgruppenunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score**

<b>Gruppenunterschiede in der Kontrollgruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Klinischer Gesamtscore</b>	0,002 <sup>A</sup>
<b>Schmerzgesamtscore</b>	0,236 <sup>K</sup>
<b>Wuppertal Haemophilia Joint Score</b>	0,005 <sup>K</sup>

*Testung auf Gruppenunterschiede mittels der Einfaktoriellen Varianzanalyse (A) (ANOVA, p-Wert): Klinischer Gesamtscore und Kruskal-Wallis-Test (K): Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score*

Die Ergebnisse der post-hoc-Testungen sind in Tabelle 63 dargestellt.

## Ergebnisse

Tab. 63: Studienteil II – Kontrollprobanden: Altersspezifische Gruppenunterschiede in der Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score

Altersgruppen	AG	WHJS- Mittelwertdifferenzen	p-Wert	WHJS-Q <sub>0,5</sub>	p-Wert
<b>I</b> (20-29 Jahre)	II	0,258	1,000	14,0	0,958 <sup>U</sup>
	III	-2,995	0,081	17,0	<b>0,001</b> <sup>U**</sup>
	IV	-2,569	<b>0,042*</b>	17,5	0,022 <sup>U</sup>
	V	-2,908	0,309	15,0	0,140 <sup>U</sup>
<b>II</b> (30-39 Jahre)	I	-0,258	1,000	14,0	0,958 <sup>U</sup>
	III	-3,253	0,056	17,0	0,004 <sup>U</sup>
	IV	-2,827	<b>0,030*</b>	17,5	0,022 <sup>U</sup>
	V	-3,167	0,222	15,0	0,174 <sup>U</sup>
<b>III</b> (40-49 Jahre)	I	2,995	0,081	14,0	<b>0,001</b> <sup>U**</sup>
	II	3,253	0,056	14,0	0,004 <sup>U</sup>
	IV	-0,426	1,000	17,5	0,353 <sup>U</sup>
	V	-0,339	1,000	15,0	0,268 <sup>U</sup>
<b>IV</b> (50-59 Jahre)	I	2,569	<b>0,042*</b>	14,0	0,022 <sup>U</sup>
	II	3,827	<b>0,030*</b>	14,0	0,022 <sup>U</sup>
	III	-0,426	1,000	17,0	0,353 <sup>U</sup>
	V	-0,339	1,000	15,0	0,958 <sup>U</sup>
<b>V</b> (60-69 Jahre)	I	2,908	0,309	14,0	0,140 <sup>U</sup>
	II	3,167	0,222	14,0	0,174 <sup>U</sup>
	III	-0,087	1,000	17,0	0,268 <sup>U</sup>
	IV	0,339	1,000	17,5	0,985 <sup>U</sup>

Altersgruppe (AG), Klinischer Gesamtscore (WHJS), Schmerzgesamtscore (SG) und Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS) (Median (Q<sub>0,5</sub>), Klinischer Gesamtscore: Testung auf Gruppenunterschiede mittels Post-Hoc-Test nach Bonferroni (\*  $p \leq 0,05$ ) Wuppertal Haemophilia Joint Score: <sup>U</sup> = Mann-Whitney-U-Test und Alpha-Korrektur nach Holm (Holm 1979): \*\*  $p \leq 0,0025$ )

Ein signifikanter Unterschied bezüglich des Klinischen Gesamtscores (Summe des Klinischen Scores der Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke) sowohl zwischen der Altersgruppe I (20-29 Jahre) und IV (50-59 Jahre) als auch zwischen der Altersgruppe II (30-39 Jahre) und IV (50-59 Jahre) konnte nachgewiesen werden (Tab. 63). Zudem wurde nach der Adjustierung des globalen Alpha-Niveaus ein statistischer Unterschied des WHJS zwischen der Altersgruppe I (20-20 Jahre) und der Altersgruppe III (40-49 Jahre) detektiert.



## Ergebnisse

### 4.2.3 Patienten mit schwerer Hämophilie – Gesamtgruppenanalyse

Nachdem die Gelenksituation der Kontrollprobanden in verschiedenen Altersdekaden präsentiert wurde, werden nun die entsprechenden Parameter hinsichtlich des Gelenkstatus innerhalb der Hämophilie-Gruppe und im Gesamtgruppenvergleich zwischen erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden in verschiedenen Altersdekaden statistisch untersucht. Die Tabellen 64 bis 66 geben einen Überblick über die Gelenksituation der sechs großen Synovialgelenke (Klinischen Score, Schmerzscore, Wuppertal Haemophilia Joint Score der Einzelgelenke und als Gesamtscore) bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240).

#### Patienten mit schwerer Hämophilie Gesamtgruppenanalyse

**Tab. 64: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Klinischer Score**

H (N = 240)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	KG
<b>MW±SD</b>	6,4 ± 5,1	6,2 ± 5,4	7,5 ± 2,1	7,7 ± 4,0	4,6 ± 4,4	3,7 ± 3,7	<b>37,0 ± 20,9</b>
Min-Max	(0 - 20)	(0 - 19)	(0 - 18)	(0 - 18)	(0 - 15)	(0 - 13)	<b>(5 - 93)</b>
<b>Median</b>	4,0	3,0	7,0	8,0	4,0	2,0	<b>33,5</b>
Q25/Q75	(3 - 10)	(2 - 11)	(4 - 10)	(4 - 10)	(2 - 9)	(1 - 7)	<b>(20 - 50)</b>

*Patienten mit schwerer Hämophilie (H), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q25/Q75), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (KG)*

**Tab. 65: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Schmerzscore**

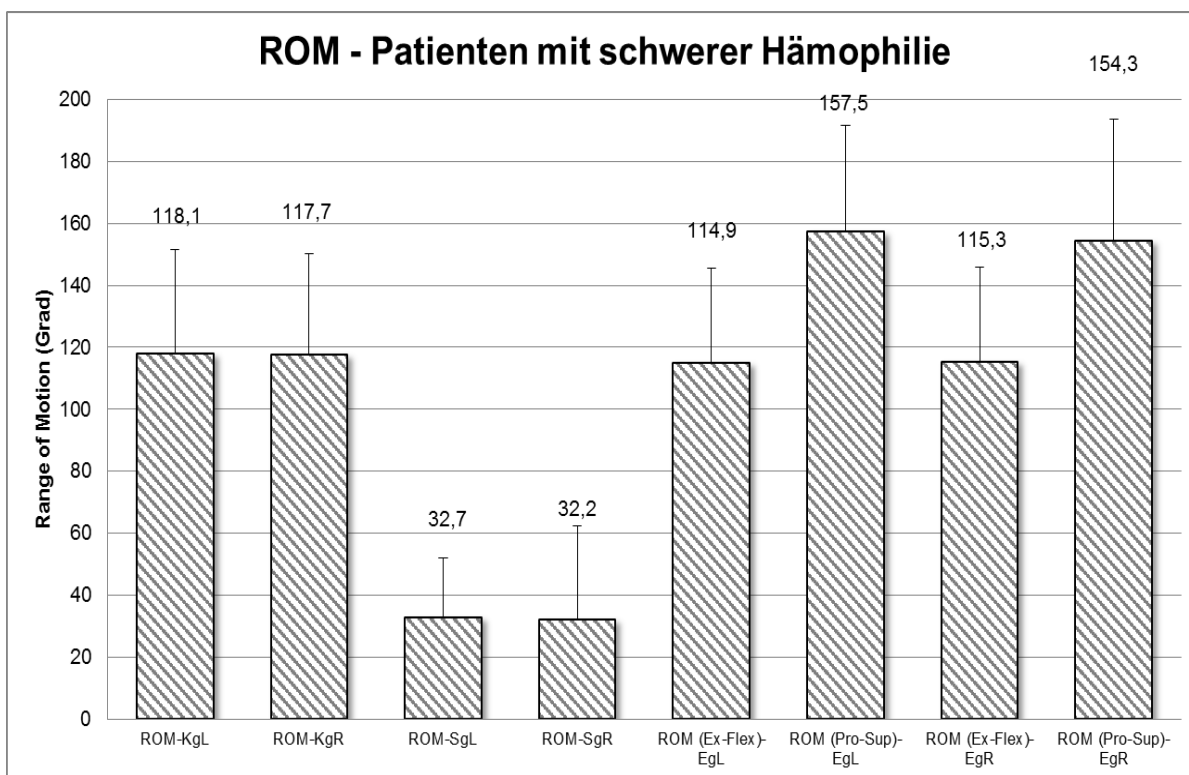
H (N = 240)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	SG
<b>MW±SD</b>	1,2 ± 2,8	1,8 ± 3,1	3,0 ± 3,5	3,1 ± 3,6	1,0 ± 2,3	1,0 ± 2,6	<b>10,1 ± 10,2</b>
Min-Max	(1 - 12)	(0 - 13)	(0 - 12)	(0 - 13)	(0 - 12)	(0 - 13)	<b>(0 - 51)</b>
<b>Median</b>	0,0	0,0	0,0	2,0	0,0	0,0	<b>8,5</b>
Q25/Q75	(0 - 0)	(0 - 4)	(0 - 6)	(0 - 6)	(0 - 0)	(0 - 0)	<b>(0 - 15)</b>

*Patienten mit schwerer Hämophilie (H), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q25/Q75), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Schmerzgesamtschmerzscore (SG)*

**Tab. 66: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Wuppertal Haemophilia Joint Score**

H (N = 240)	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS
<b>MW±SD</b>	7,7 ± 6,8	7,9 ± 7,5	10,4 ± 6,3	10,9 ± 6,4	6,5 ± 5,8	4,7 ± 5,3	<b>47,1 ± 26,9</b>
Min-Max	(0 - 30)	(0 - 28)	(0 - 24)	(0 - 22)	(0 - 24)	(0 - 22)	<b>(6 - 136)</b>
<b>Median</b>	4,0	4,0	7,0	11,0	4,0	2,0	<b>43,5</b>
Q25/Q75	(3 - 11)	(2 - 14)	(2 - 11)	(5 - 16)	(2 - 11)	(1 - 8)	<b>(26 - 64)</b>

*Patienten mit schwerer Hämophilie (H), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q25/Q75), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)*



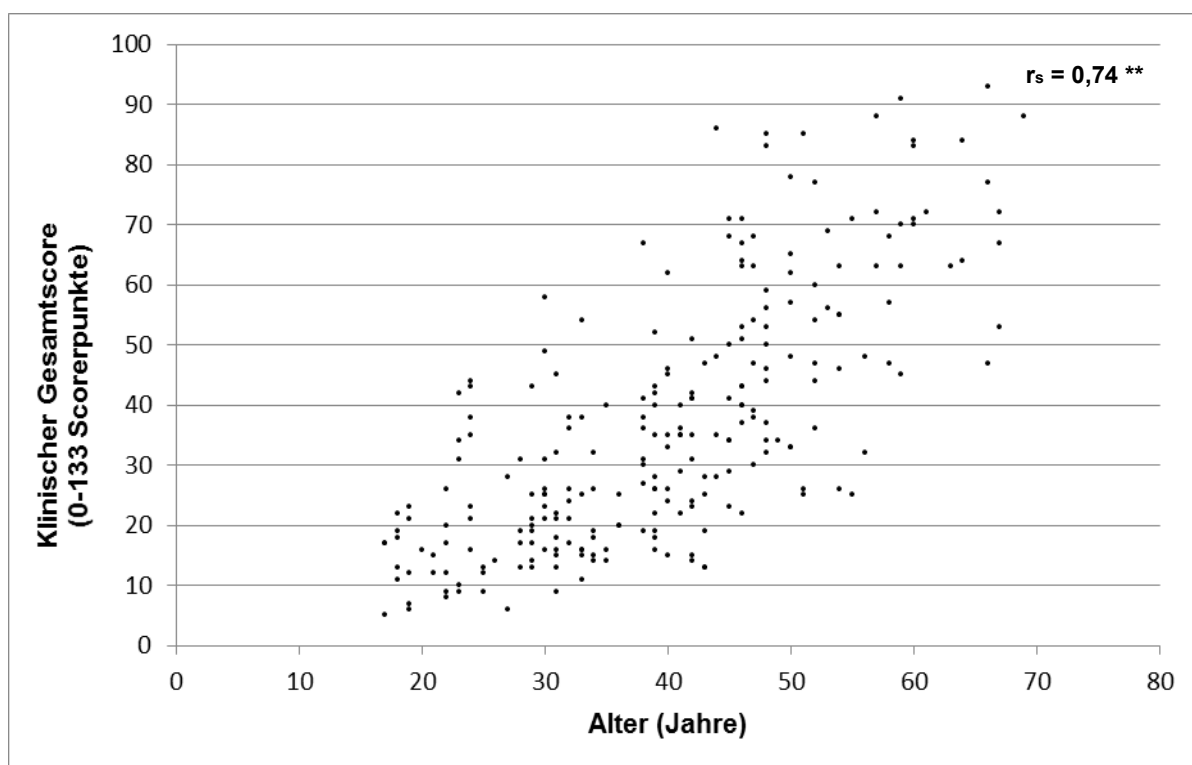
**Abb. 70: Studienteil II – Patienten mit schwerer Hämophilie: ROM-Range of Motion, Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR) N = 240**

Aus Abbildung 70 ist zu entnehmen, dass das Bewegungsausmaß der Sprunggelenke die deutlichsten Normabweichungen (bis zu 62,5 % des ROM in Relation zur Kontrollgruppe-Referenzgruppe) aufzeigte. Insgesamt waren in allen Gelenken starke Beweglichkeitseinschränkungen zu verzeichnen.

Des Weiteren hatten von 240 orthopädisch untersuchten erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie 18 Patienten (7,5 %) eine Fehlstellung (Genu valgum) von 8-15° (Scorepunkt 1) und ein Patient (0,4 %) mehr als 15° (Scorepunkt 2) im linken Kniegelenk sowie 13 Patienten (5,4 %) eine Fehlstellung (Genu valgum) von 8-15° (Scorepunkt 1) und 3 Patienten (1,3 %) mehr 15° (Scorepunkt 2) im rechten Kniegelenk. Wohingegen 85 Patienten (35,4 %) eine Achsenabweichung (Genu varum) von 1-5° (Scorepunkt 1) und 27 Patienten (11,3 %) mehr als 5° (Scorepunkt 2) im linken Kniegelenk aufwiesen und bei 89 Patienten (37,1 %) eine Fehlstellung (Genu varum) von 1-5° (Scorepunkt 1) und 31 Patienten (12,9 %) mehr als 5° (Scorepunkt 2) im rechten Kniegelenk festgestellt wurde.

## Ergebnisse

Zudem zeigten 96 Patienten (40,0 %) eine Fehlstellung (Pes valgus) von 1-10° (Scorepunkt 1) und fünf Patienten (2,1 %) größer 10° (Scorepunkt 2) im linken Sprunggelenk sowie 126 Patienten (52,5 %) eine Fehlstellung von 1-10° (Scorepunkt 1) und fünf Patienten (2,1 %) größer 10° (Scorepunkt 2) im rechten Sprunggelenk. Weiterhin wurde bei 39 Patienten (16,3 %) eine Fehlstellung (Pes varus) von 1-5° (Scorepunkt 1) und 18 Patienten (7,5 %) von mehr als 5° (Scorepunkt 2) im linken Sprunggelenk erfasst. 47 Patienten (19,6 %) wiesen eine Fehlstellung (Pes varus) von 1-5° (Scorepunkt 1) und 14 Patienten (5,8 %) von mehr als 5° (Scorepunkt 2) im rechten Sprunggelenk auf.



**Abb. 71: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Klinischer Gesamtscore (N = 240), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)**

Die Abbildungen (87 bis 89) zeigen Zusammenhänge zwischen dem Klinischen Gesamtscore und Alter (Abb. 71), Schmerzgesamtscore und Alter (Abb. 72) sowie Wuppertal Haemophilia Joint Score und Alter (Abb. 73) bei Patienten mit schwerer Hämophilie.

## Ergebnisse

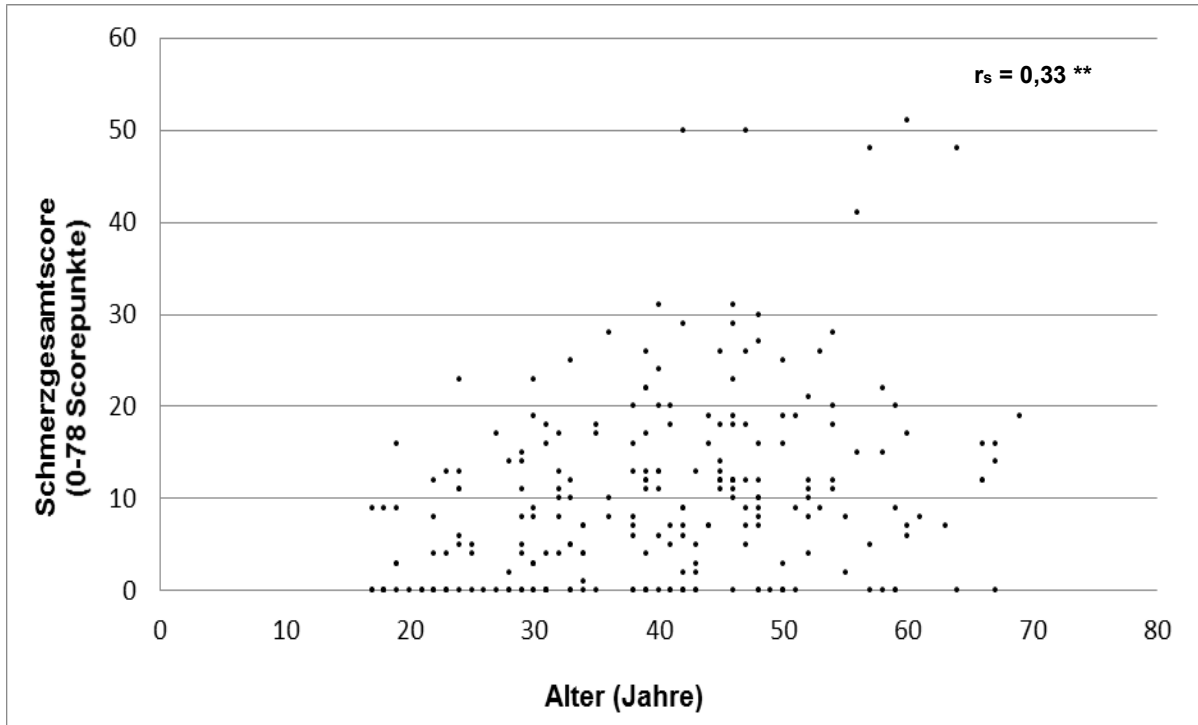


Abb. 72: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Schmerzgesamtscore (N = 240), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

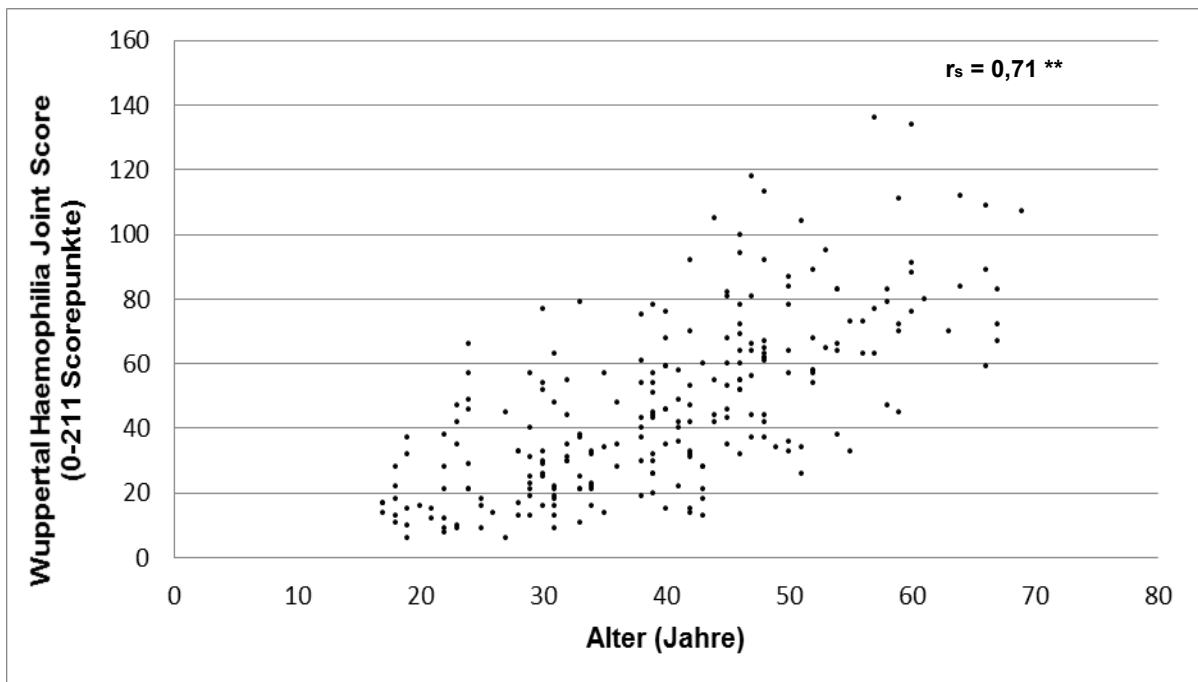


Abb. 73: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Wuppertal Haemophilia Joint Score (N = 240), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

## Ergebnisse

Anhand der Abbildungen 71, 73 und der Rangkorrelation nach Spearman konnte ein statistisch hoch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der Gelenksituation (Klinischer Gesamtscore:  $r_s = 0,74$ ,  $p \leq 0,01$ ; WHJS:  $r_s = 0,71$ ,  $p \leq 0,01$ ) und dem Alter bei Patienten mit schwerer Hämophilie ( $N = 240$ ) konstatiert werden. Wobei lediglich ein geringer Zusammenhang zwischen Schmerzen und Alter in den untersuchten Gelenken (Schmerzgesamtscore:  $r_s = 0,33$ ,  $p \leq 0,01$ ) innerhalb der Hämophilie-Gruppe bestand (Abb. 72).

### Schmerzverhalten und Lebensqualität

Da der Schmerzscore ein Bestandteil des Wuppertal Haemophilia Joint Scores ist, soll im Rahmen der Korrelationsanalyse belegt werden, dass mit einem schlechteren Gelenkstatus Schmerzen einhergehen können. Auch eine Verschlechterung der Lebensqualität könnte mit der Progression der hämophilen Arthropathie in Verbindung stehen.

Der Abbildung 74 ist zu entnehmen, dass mit zunehmender Verschlechterung der Gelenksituation (Gesamtgelenkstatus der sechs untersuchten Gelenke), ebenso die Schmerzen in diesen Gelenken bei Patienten mit schwerer Hämophilie zunahmen (Abb. 74).

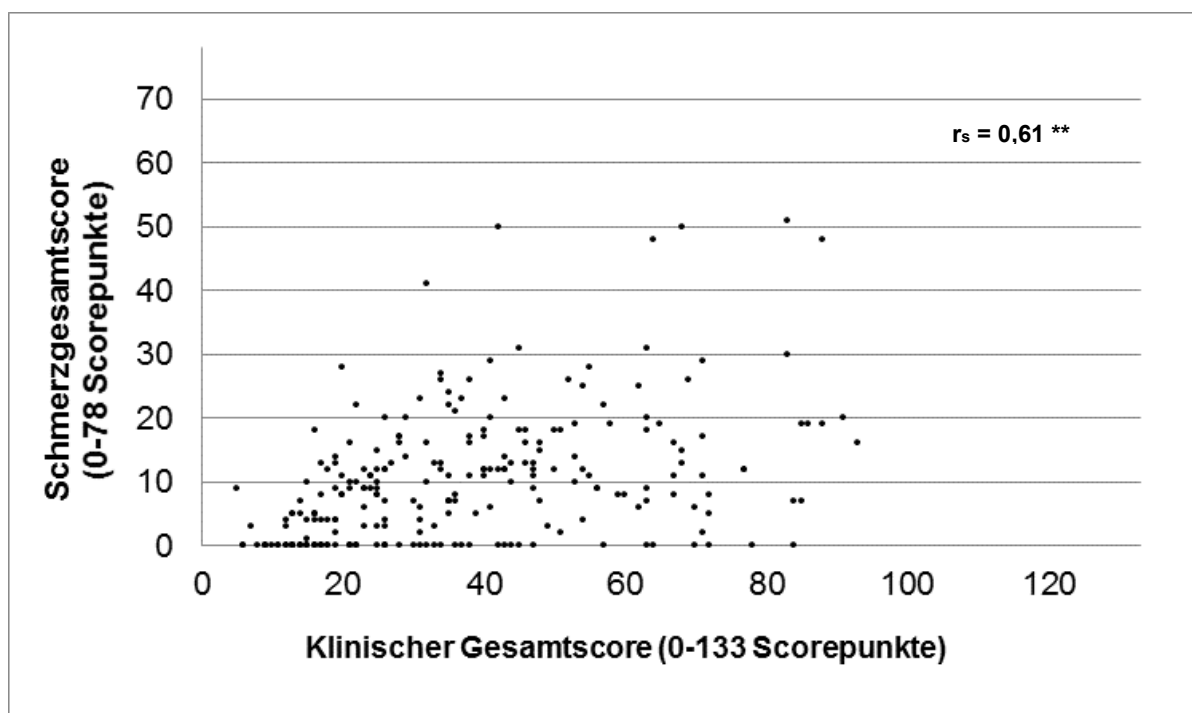


Abb. 74: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Klinischen Gesamtscore ( $N = 240$ ) und Schmerzgesamtscore, \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

## Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Einzelgelenke konnte festgestellt werden, dass die Sprunggelenke der untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie am stärksten mit den damit verbunden Gelenkschmerzen korrelierten (Sprunggelenk links und rechts:  $r_s=0,53^{**}$ ). Wohingegen ein geringer positiver Zusammenhang zwischen der Kniegelenksituation und den Kniegelenksschmerzen (Kniegelenk links:  $r_s=0,42^{**}$ , Kniegelenk rechts:  $r_s=0,45^{**}$ ) bestand. Zudem zeigte sich auch ein schwacher Zusammenhang zwischen der Verschlechterung des Gelenkstatus und der zunehmenden Schmerzsituation in den Ellenbogengelenken (Ellenbogengelenk links:  $r_s=0,40^{**}$ , Ellenbogengelenk rechts:  $r_s=0,38^{**}$ ). Im Hinblick auf die Auswertung der medikamentösen Schmerztherapie gaben 142 Patienten an, keine Schmerzmittel zu nehmen, 50 Patienten den gelegentlichen und 48 Patienten den häufigen Gebrauch von Schmerzmitteln.

In der vorliegenden Studie hatten 73,7 % von 240 Patienten mindestens ein Gelenk, welches Schmerzen aufwies. Nur 63 Patienten hatten einen Scorepunkt von 0 im Gesamtschmerzscore. Auffällig war zudem, dass jeder zweite adulte hämophile Patient Schmerzen in den Sprunggelenken verspürte, wohingegen die Knie- und Ellenbogengelenke weniger betroffen waren (Abb. 75).

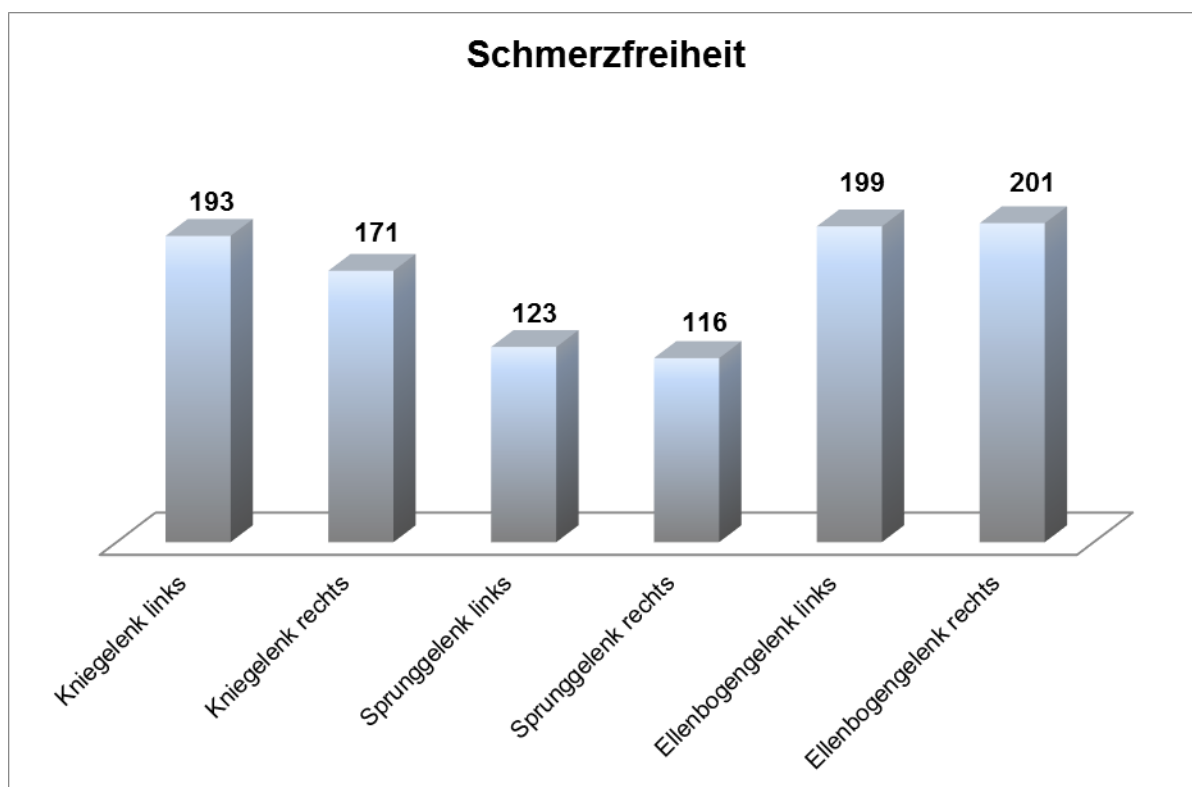


Abb. 75: Adulte Patienten mit Hämophilie (Anzahl N) mit einem Schmerzscore von 0 (Schmerzfreiheit) der jeweiligen Gelenke bei einem Gesamtkollektiv von N=240

### SF-36 Fragebogen

Die folgende Abbildung zeigt den grafischen Zusammenhang zwischen Lebensqualität („Körperliche Gesundheit“) und WHJS des untersuchten Patientenkollektivs von 240 Patienten mit schwerer Hämophilie.

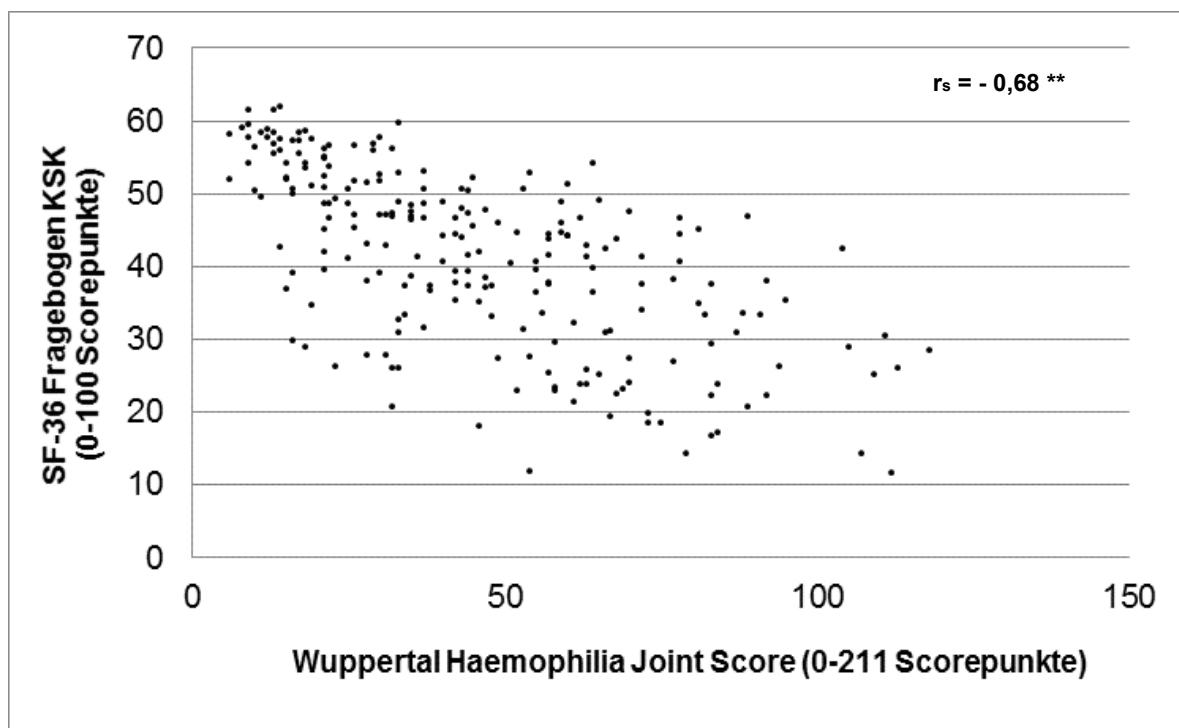


Abb. 76: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Wuppertal Haemophilia Joint Score (N = 240) und SF-36-Fragebogen (KSK-Körperliche Summenskala) (N = 218), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

Zur Einschätzung der Lebensqualität konnte bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen WHJS und der „Körperlichen Summenskala“ bzw. „Körperlichen Gesundheit“ (KSK) ( $r_s = -0,68$ ,  $p < 0,01$ ) festgestellt werden (Abb. 76). Zudem ist der Abbildung 76 zu entnehmen, dass Patienten mit schwerer Hämophilie ihre körperliche Funktionsfähigkeit mit einem höheren WHJS viel schlechter einschätzten ( $r_s = -0,79$ ,  $p < 0,01$ ) als Patienten mit deutlich geringeren Gelenkeinschränkungen. Alle weiteren Subskalen der „Körperlichen Gesundheit“ (Körperliche Rollenfunktion, role-physical function index: rolph,  $r_s = -0,40$ ,  $p < 0,01$ ; Körperliche Schmerzen, bodily pain: pain,  $r_s = -0,52$ ,  $p < 0,01$  und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, general health perception index: ghp,  $r_s = -0,45$ ,  $p < 0,01$ ) wiesen eine moderate bzw. geringe Korrelation zur Gesamtgelenksituation bei hämophilen Patienten auf. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der „Psychischen Summenskala“ bzw. „Psychischen Gesundheit“ (PSK) und des WHJS

## Ergebnisse

konstatiert werden ( $r_s = -0,125$   $p > 0,05$ ). Des Weiteren wiesen die Subskalen der „Psychischen Gesundheit“ ebenfalls nur sehr schwache Korrelationen zum WHJS auf (Soziale Funktionsfähigkeit, social,  $r_s = -0,35$ ,  $p < 0,01$ ; Emotionale Rollenfunktion, role-emotional index: rolem,  $r_s = -0,15$ ,  $p < 0,05$ ; sowie Psychisches Wohlbefinden, mental health index: mhi,  $r_s = -0,25$ ,  $p < 0,01$ ).

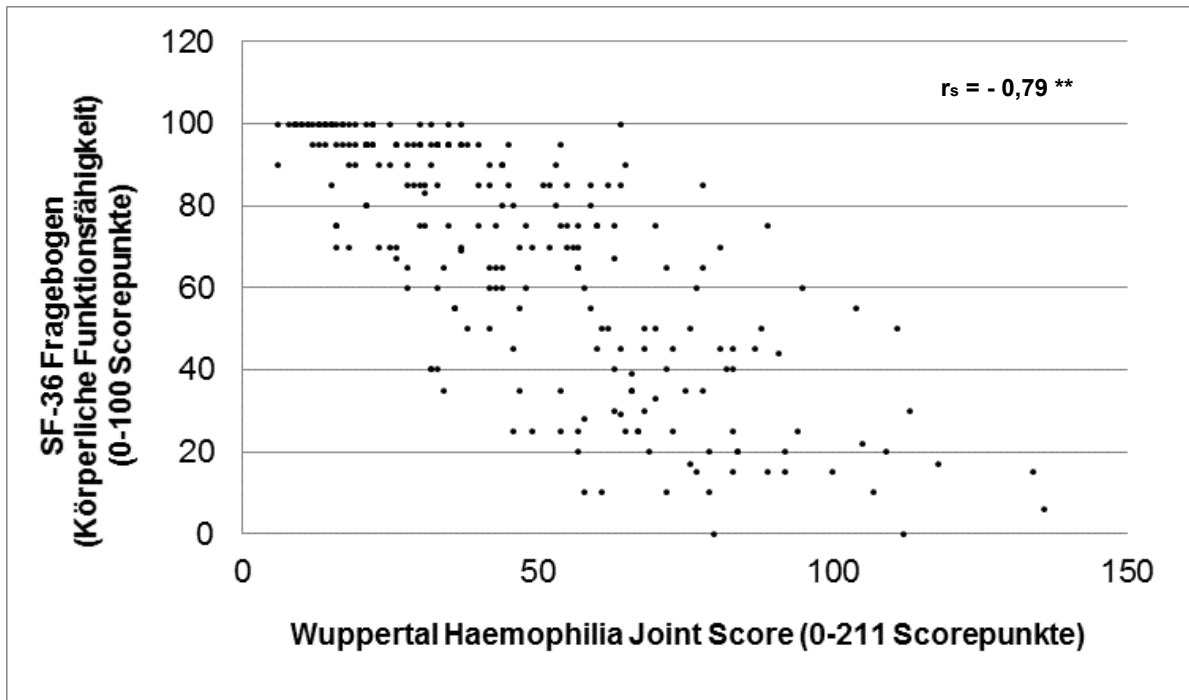
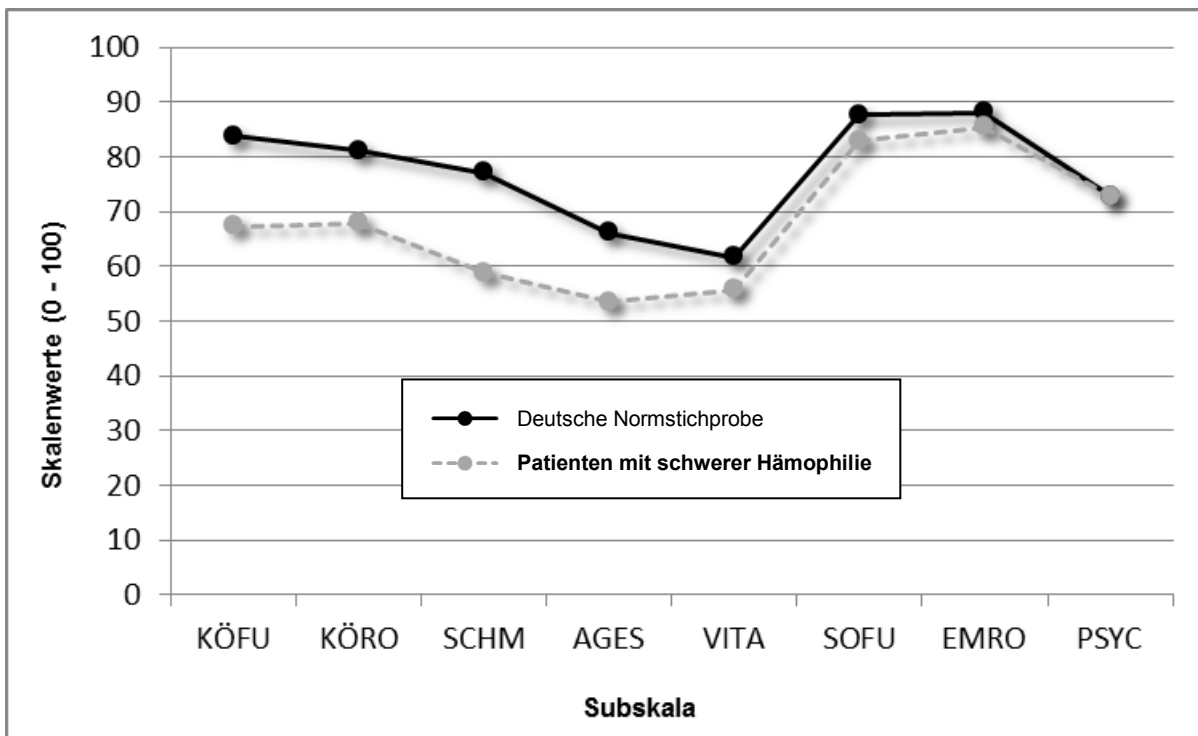


Abb. 77: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Wuppertal Haemophilia Score (N = 240) und SF-36-Fragebogen (Körperliche Funktionsfähigkeit, pfi) (N = 232), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)



## Ergebnisse

Die Mittelwerte der acht Subskalen des SF-36 hämophiler Patienten (N schwankt hier je nach Subskala zwischen 227 bis 234 Patienten) im Vergleich zur gesamtdeutschen Normstichprobe (N schwankt hier je nach Subskala zwischen 2855 bis 2911 Personen) sind der Abbildung 78 zu entnehmen (Bullinger 1998).

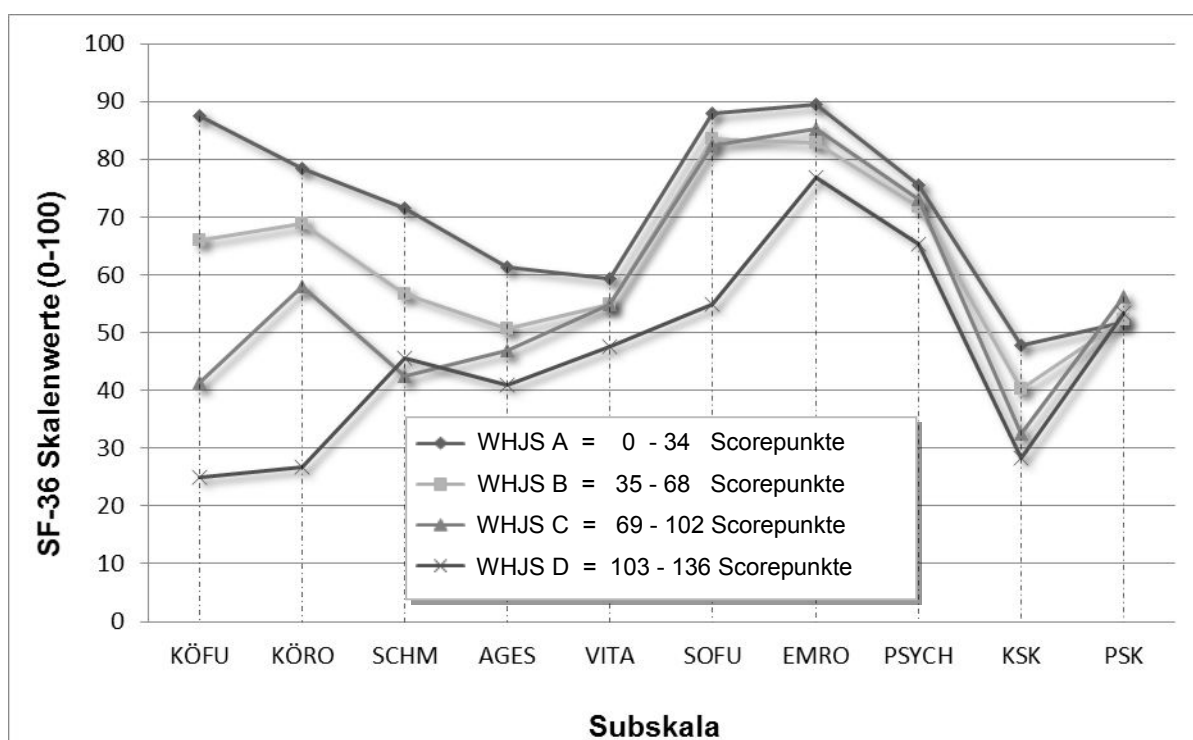


**Abb. 78: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Skalenwerte der Subskalen des SF-36 bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) im Vergleich zur deutschen Normpopulation (N = 2911), (KÖFU-Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO-Körperliche Rollenfunktion, SCHM-Körperliche Schmerzen, AGES-Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA-Vitalität, SOFU-Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO-Emotionale Rollenfunktion, PSYC-Psychisches Wohlbefinden) (Bullinger 1998)**

Die Korrelationsanalyse zeigte hinsichtlich der Subskala (Psychisches Wohlbefinden, mental health index: mhi,  $r_s = -0,25$ ,  $p < 0,01$ ) der „Psychische Gesundheit“ (PSK) und des WHJS einen sehr schwachen Zusammenhang. Abbildung 78 verweist ebenfalls darauf, dass Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) im Vergleich zur deutschen Normstichprobe (N = 2911) nahezu identische Angaben in Bezug auf die Komponente „Psychisches Wohlbefinden“ machten.

## Ergebnisse

Die folgende Abbildung (Abb. 79) bildet die Subskalen des SF-36 zum WHJS ab, der mittels Quartile in vier Scorestufen eingeteilt wurde. Mit dieser Grafik konnte erstmalig die Ausdifferenzierung des Scores (geringe Gelenkschäden (0-34 Scorepunkte), mäßige Gelenkschäden (35-68 Scorepunkte), starke Gelenkschäden (69-102 Scorepunkte), sehr starke Gelenkschäden (102-136 Scorepunkte) bezogen auf die Lebensqualität aufgezeigt werden. Anhand dieser Grafik wird deutlich, dass eine stärkere Gelenkschädigung nicht zwingend mit einer schlechteren „Psychischen Gesundheit“ (PSK) einhergehen muss, wie auch schon in Abbildung 77 ersichtlich wurde. Patienten mit sehr starken Gelenkschäden (WHJS: 69-136 Scorepunkte) wiesen im Vergleich zu Patienten mit deutlich geringeren Gelenkeinschränkungen (WHJS: 0-69 Scorepunkte) sogar einen geringfügig höheren Score im Hinblick auf die „Psychische Gesundheit“ und damit ein besseres psychisches Wohlbefinden auf.



**Abb. 79: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Skalenwerte der Subskalen (KÖFU-Körperliche Funktionsfähigkeit, KÖRO-Körperliche Rollenfunktion, SCHM-Körperliche Schmerzen, AGES-Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, VITA-Vitalität, SOFU-Soziale Funktionsfähigkeit, EMRO-Emotionale Rollenfunktion, PSYC-Psychisches Wohlbefinden) des SF-36 bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240), dargestellt in 4 Gruppen (Quartile  $Q_{0,5}$  ( $Q_{0,25}$  /  $Q_{0,75}$ ): WHJS A = 0 - 34 Scorepunkte, WHJS B = 35 - 68 Scorepunkte, WHJS C = 69 - 102 Scorepunkte, WHJS D = 103 - 136 Scorepunkte); Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)**

## Ergebnisse

### 4.2.4 Patienten mit schwerer Hämophilie – Subgruppenanalyse

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der altersspezifischen Subgruppenanalyse bezüglich der Gelenksituation (Schmerzscore, Klinischer Score, WHJS der Einzelgelenke als auch als Gesamtscore) bei Patienten mit schwerer Hämophilie präsentiert. Die folgende Tabelle (Tab. 67) und die Abb. 80 stellen deskriptiv und grafisch den Gelenkzustand der Patienten mit schwerer Hämophilie in den verschiedenen Altersdekaden dar.

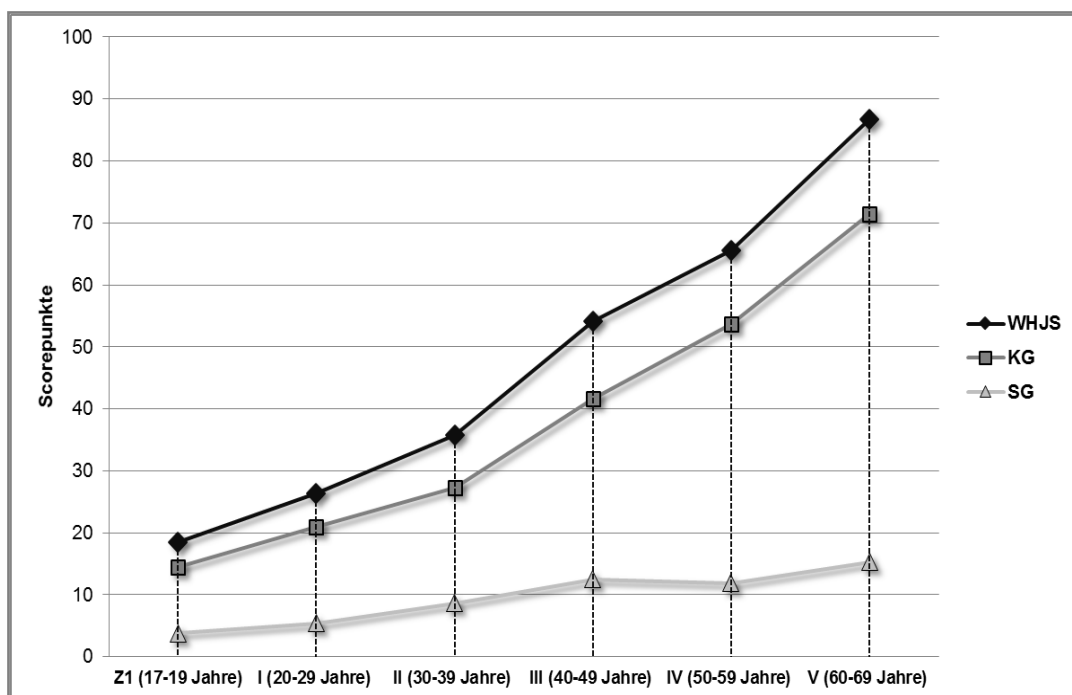
**Tab. 67: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Altersspezifische Subgruppenanalyse – Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score**

Altersgruppen (H)	N	KG	SG	WHJS
<b>Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)</b>	N = 13	14,5 ± 6,2 (5 - 23)	3,8 ± 5,3 (0 - 16)	<b>18,5 ± 9,0 (6 - 37)</b>
<b>I Altersgruppe (20-29 Jahre)</b>	N = 39	20,9 ± 10,9 (6 - 44)	5,4 ± 6,2 (0 - 23)	<b>26,3 ± 15,8 (6 - 66)</b>
<b>II Altersgruppe (30-39 Jahre)</b>	N = 63	27,3 ± 12,4 (9 - 67)	8,6 ± 7,9 (0 - 28)	<b>35,8 ± 17,3 (9 - 79)</b>
<b>III Altersgruppe (40-49 Jahre)</b>	N = 73	41,6 ± 17,2 (13 - 86)	12,5 ± 10,7 (0 - 50)	<b>54,2 ± 23,3 (13 - 118)</b>
<b>IV Altersgruppe (50-59 Jahre)</b>	N = 37	53,7 ± 17,4 (25 - 91)	11,9 ± 9,9 (0 - 41)	<b>65,6 ± 20,8 (26 - 111)</b>
<b>V Altersgruppe (60-69 Jahre)</b>	N = 15	71,4 ± 12,5 (47 - 93)	15,3 ± 15,5 (0 - 51)	<b>86,7 ± 20,1 (59 - 134)</b>

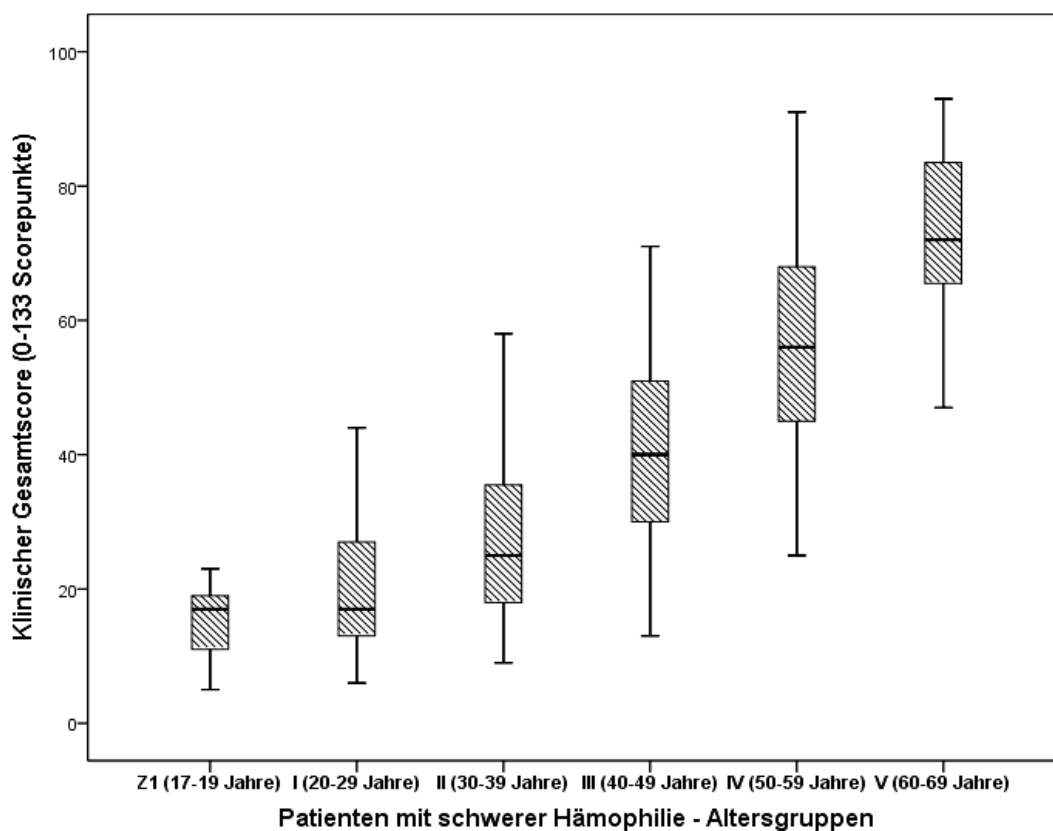
*Patienten mit schwerer Hämophilie (H); Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Klinischer Gesamtscore (KG), Schmerzgesamtscore (SG), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)*

Anhand der Grafik (Abb. 80) wird deutlich, dass sich mit zunehmenden Alter die Gelenksituation verschlechtert, wobei die höchsten Werte des WHJS innerhalb der Altersgruppe IV und V festzustellen sind. Abbildung 81 verweist auf den Median, das erste Quartil, drittes Quartil und den Interquartilsabstand bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) in verschiedenen Altersabschnitten.

## Ergebnisse



**Abb. 80:** Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Schmerzgesamtscore-SG (0-78 Scorepunkte), Klinischer Gesamtscore-KG (0-133 Scorepunkte), Wuppertal Haemophilia Joint Score-WHJS (0-211 Scorepunkte) bei H in Altersgruppen (Z1 bis V), Daten sind als Mittelwert dargestellt



**Abb. 81:** Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Klinischer Gesamtscore (max. 133 Scorepunkte) dargestellt als Whisker-Box-Plot (Interquartilsabstand, IQR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) in den verschiedenen Altersgruppen

## Ergebnisse

Abbildung 81 zeigt über den Median eine stetige Verschlechterung des Gelenkstatus mit Zunahme des Alters bei Patienten mit schwerer Hämophilie. Aus deskriptiver Sicht kann der steilste Verlaufsanstieg sowohl in der dritten Altersdekade (40-59 Jahre) als auch in der fünften Altersdekade (60-69 Jahre) verzeichnet werden (Abb. 81). Aus Tabelle 68 wird ersichtlich, dass die bereits deskriptiv dargestellten Gruppenunterschiede auch statistisch mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den Altersgruppen der Hämophilie-Gruppe bestehen.

**Tab. 68: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Gruppenunterschiede in der Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score**

<b>Gruppenunterschiede in der Hämophilie-Gruppe</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Klinischer Gesamtscore</b>	<b>0,000*</b>
<b>Schmerzgesamtscore</b>	<b>0,000*</b>
<b>Wuppertal Haemophilia Joint Score</b>	<b>0,000*</b>

*Testung auf Gruppenunterschiede mittels Kruskal-Wallis-Test, \*  $p \leq 0,05$*

Aufgrund der statistisch relevanten Unterschiede werden in Tabelle 69 die entsprechenden Parameter (Klinischer Score, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score) der einzelnen Altersdekaden dargestellt.

## Ergebnisse

**Tab. 69: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Altersspezifische Gruppenunterschiede in der Hämophilie-Gruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score**

Altersgruppen	AG	KG-Q <sub>0,5</sub>	p-Wert	SG-Q <sub>0,5</sub>	p-Wert	WHJS-Q <sub>0,5</sub>	p-Wert
<b>Z1</b> (17-19 Jahre)	I	17,0	0,125	4,0	0,410	21,0	0,160
	II	25,0	<b>0,000*</b>	7,0	0,032	32,0	<b>0,000*</b>
	III	40,0	<b>0,000*</b>	11,0	<b>0,001*</b>	53,0	<b>0,000*</b>
	IV	56,0	<b>0,000*</b>	11,0	<b>0,006*</b>	66,0	<b>0,000*</b>
	V	72,0	<b>0,000*</b>	12,0	<b>0,000*</b>	84,0	<b>0,000*</b>
<b>I</b> (20-29 Jahre)	ZI	17,0	0,125	0,0	0,410	17,0	0,160
	II	25,0	<b>0,005*</b>	7,0	0,049	32,0	<b>0,004*</b>
	III	40,0	<b>0,000*</b>	11,0	<b>0,000*</b>	53,0	<b>0,000*</b>
	IV	56,0	<b>0,000*</b>	11,0	<b>0,003*</b>	66,0	<b>0,000*</b>
	V	72,0	<b>0,000*</b>	12,0	<b>0,000*</b>	84,0	<b>0,000*</b>
<b>II</b> (30-39 Jahre)	ZI	17,0	<b>0,000*</b>	0,0	0,032	17,0	<b>0,000*</b>
	I	17,0	<b>0,005*</b>	4,0	0,049	21,0	<b>0,004*</b>
	III	40,0	<b>0,000*</b>	11,0	<b>0,026*</b>	53,0	<b>0,000*</b>
	IV	56,0	<b>0,000*</b>	11,0	0,107	66,0	<b>0,000*</b>
	V	72,0	<b>0,000*</b>	12,0	0,087	84,0	<b>0,000*</b>
<b>III</b> (40-49 Jahre)	ZI	17,0	<b>0,000*</b>	0,0	<b>0,001*</b>	17,0	<b>0,000*</b>
	I	17,0	<b>0,000*</b>	4,0	<b>0,000*</b>	21,0	<b>0,000*</b>
	II	25,0	<b>0,000*</b>	7,0	<b>0,026*</b>	32,0	<b>0,000*</b>
	IV	56,0	<b>0,000*</b>	11,0	0,934	66,0	<b>0,003*</b>
	V	72,0	<b>0,000*</b>	12,0	0,589	84,0	<b>0,000*</b>
<b>IV</b> (50-59 Jahre)	ZI	17,0	<b>0,000*</b>	0,0	<b>0,006*</b>	17,0	<b>0,000*</b>
	I	17,0	<b>0,000*</b>	4,0	<b>0,000*</b>	21,0	<b>0,000*</b>
	II	25,0	<b>0,000*</b>	7,0	0,107	32,0	<b>0,000*</b>
	III	40,0	<b>0,000*</b>	11,0	0,924	53,0	<b>0,003*</b>
	V	72,0	<b>0,002*</b>	12,0	0,715	84,0	<b>0,003*</b>
<b>V</b> (60-69 Jahre)	ZI	17,0	<b>0,000*</b>	0,0	<b>0,000*</b>	17,0	<b>0,000*</b>
	I	17,0	<b>0,000*</b>	4,0	<b>0,000*</b>	21,0	<b>0,000*</b>
	II	25,0	<b>0,000*</b>	7,0	0,087	32,0	<b>0,000*</b>
	III	40,0	<b>0,000*</b>	11,0	0,589	53,0	<b>0,000*</b>
	IV	56,0	<b>0,002*</b>	11,0	0,715	66,0	<b>0,003*</b>

*Altersgruppe (AG), Klinischer Gesamtscore (KG), Schmerzgesamtscore (SG) und Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS), Median (Q<sub>0,5</sub>), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test und Alpha-Korrektur nach Holm (Holm 1979): \* p ≤ 0,0025*

## Ergebnisse

Die statistische Analyse (Tab. 69) ergab, dass sich alle Altersgruppen bezüglich des Klinischen Gesamtscores und des WHJS signifikant voneinander unterschieden ( $p \leq 0,0025$ ). Die Ausnahmen bildeten hierbei die 17 - bis 19-Jährigen im Vergleich zu den 20- bis 29-jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie ( $p \geq 0,0025$ ). Hinsichtlich des Schmerzscore der sechs untersuchten Gelenke gaben die Patienten im Alter von 17 bis 19 und von 20 bis 29 Jahren im Vergleich zur zweiten, dritten, vierten und fünften Altersgruppe deutlich geringere Schmerzen an ( $p \leq 0,0025$ ).

### 4.2.5 Vergleich zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden – Gesamt- und Subgruppenanalyse

Für den statistischen Gesamtgruppenvergleich zwischen den Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) und den Kontrollprobanden (N = 103) in verschiedenen Altersgruppen (Altersgruppen: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 und 60-69 Jahre) werden zum einen die drei Summenscores (Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score) und zum anderen die Einzelscores der sechs untersuchten Gelenke analysiert.

Tab. 70: Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersgruppen - Gruppenübersicht

	Patienten mit Hämophilie (H)	Kontrollen (K)
Z1 Altersgruppe (17-19 Jahre)	N = 13	-
I Altersgruppe (20-29 Jahre)	N = 39	N = 30
II Altersgruppe (30-39 Jahre)	N = 63	N = 24
III Altersgruppe (40-49 Jahre)	N = 73	N = 13
IV Altersgruppe (50-59 Jahre)	N = 37	N = 28
V Altersgruppe (60-69 Jahre)	N = 15	N = 8
Gesamtkollektiv	N = 240	N = 103

## Ergebnisse

Tab. 71: Studienteil II – Querschnittsanalyse: Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore, Wuppertal Haemophilia Joint Score bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und Kontrollprobanden (K)

Querschnittsstudie	H (N = 240)	K (N = 103)	p-Wert
Klinischer Gesamtscore	37,0 ± 20,9 (6 - 136)	14,7 ± 3,6 (6 - 40)	0,000*
Schmerzgesamtscore	10,1 ± 3,0 (0 - 51)	1,4 ± 3,7 (0 - 19)	0,000*
Wuppertal Haemophilia Joint Score	47,1 ± 26,9 (5 - 93)	16,1 ± 5,5 (6 - 24)	0,000*

Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \*  $p \leq 0,05$

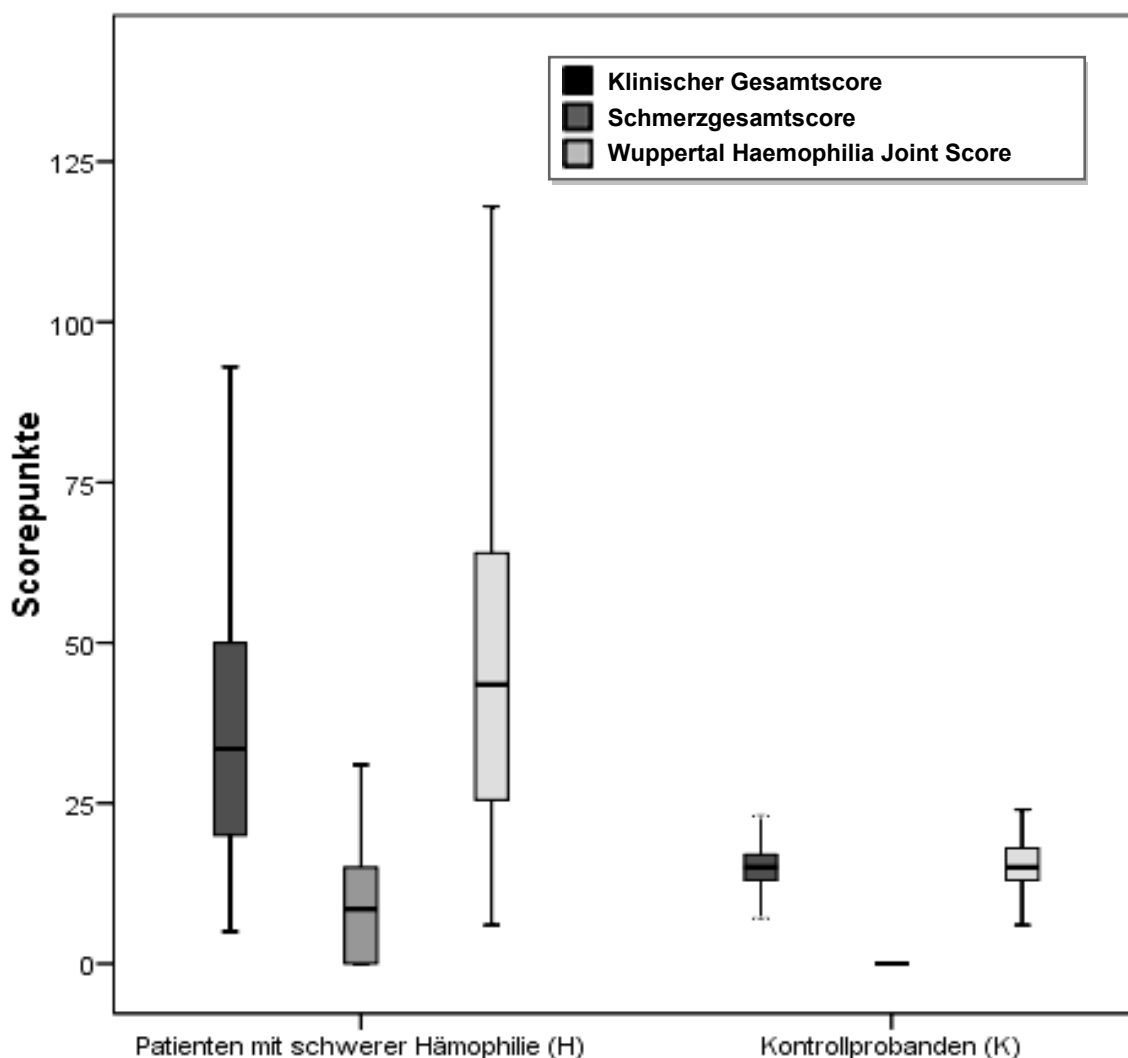


Abb. 82: Whisker-Box-Plots (Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score) von Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollprobanden



## Ergebnisse

Tab. 72: Studienteil II - Querschnittsanalyse: Klinischer Score bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N = 240) und Kontrollprobanden (K, N = 103)

	H (N = 240)	K (N = 103)	p-Wert
<b>Kniegelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	6,4 ± 5,1	3,0 ± 1,3	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 20)	(1 - 7)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	4,0	3,0	
<b>Kniegelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	6,2 ± 5,4	2,3 ± 1,3	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 19)	(0 - 7)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	3,0	2,0	
<b>Sprunggelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	7,5 ± 2,1	3,6 ± 1,2	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 18)	(0 - 6)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	7,0	4,0	
<b>Sprunggelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	7,7 ± 4,0	3,3 ± 1,1	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 18)	(1 - 8)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	8,0	3,0	
<b>Ellenbogengelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	4,6 ± 4,4	2,2 ± 1,0	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 15)	(0 - 5)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	4,0	2,0	
<b>Ellenbogengelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	3,7 ± 3,7	0,5 ± 0,6	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 13)	(0 - 2)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	2,0	0,0	
<b>Klinischer Gesamtscore</b>			
<b>MW±SD</b>	37,0 ± 20,9	14,7 ± 3,4	<b>0,000*</b>
Min-Max	(5 - 93)	(6 - 24)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	33,5	15,0	

Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q 0,5), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \* p ≤ 0,05

## Ergebnisse

Tab. 73: Studienteil II - Querschnittsanalyse: Schmerzscore bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N = 240) und Kontrollprobanden (K, N = 103)

	H (N = 240)	K (N = 103)	p-Wert
<b>Kniegelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	1,2 ± 2,8	0,1 ± 0,6	<b>0,023*</b>
Min-Max	(1 - 1)	(0 - 4)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	0,0	0,0	
<b>Kniegelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	1,8 ± 3,1	0,1 ± 0,6	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 13)	(0 - 3)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	0,0	0,0	
<b>Sprunggelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	3,0 ± 3,5	0,5 ± 1,7	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 12)	(0 - 9)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	0,0	7,0	
<b>Sprunggelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	3,1 ± 3,6	0,5 ± 1,7	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 13)	(0 - 9)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	0,0	7,0	
<b>Ellenbogengelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	1,0 ± 2,3	0,2 ± 1,1	<b>0,105</b>
Min-Max	(0 - 12)	(0 - 8)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	0,0	0,0	
<b>Ellenbogengelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	1,0 ± 2,6	0,2 ± 1,1	<b>0,307</b>
Min-Max	(0 - 13)	(0 - 8)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	2,0	0,0	
<b>Schmerzgesamtscore</b>			
<b>MW±SD</b>	10,1 ± 10,1	1,4 ± 3,9	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 51)	(0 - 19)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	9,0	0,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 127), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Schmerzgesamtscore (SG), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \* p ≤ 0,05*

## Ergebnisse

**Tab. 74: Studienteil II - Querschnittsanalyse: Wuppertal Haemophilia Joint Score bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N = 240) und Kontrollprobanden (K, N = 103)**

	H (N = 240)	K (N = 103)	p-Wert
<b>Kniegelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	7,7 ± 6,8	3,7 ± 2,3	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 30)	(1 - 8)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	4,0	4,0	
<b>Kniegelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	6,9 ± 7,5	3,3 ± 1,3	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 28)	(0 - 10)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	4,0	3,0	
<b>Sprunggelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	10,4 ± 6,3	3,5 ± 2,4	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 24)	(0 - 13)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	4,0	3,0	
<b>Sprunggelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	10,9 ± 6,4	2,8 ± 2,2	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 22)	(1 - 13)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	11,0	2,0	
<b>Ellenbogengelenk links</b>			
<b>MW±SD</b>	6,5 ± 5,8	2,4 ± 1,5	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 24)	(0 - 11)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	4,0	2,0	
<b>Ellenbogengelenk rechts</b>			
<b>MW±SD</b>	4,7 ± 5,3	0,6 ± 1,1	<b>0,000*</b>
Min-Max	(0 - 22)	(0 - 7)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	2,0	0,0	
<b>Wuppertal Haemophilia Joint Score</b>			
<b>MW±SD</b>	47,1 ± 26,9	16,1 ± 5,5	<b>0,000*</b>
Min-Max	(6 - 136)	(6 - 40)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	64,0	15,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 127), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \* p ≤ 0,05*

Im Rahmen der statistischen Analyse (Tab. 71-74) konnte festgestellt werden, dass sich die Hämophilie-Gruppe im Vergleich zu den nicht-hämophilen Kontrollprobanden bezüglich des Klinischen Gesamtscores, des Schmerzgesamtscores und des Wuppertal Haemophilia Joint Scores signifikant voneinander unterscheiden ( $p \leq 0,05$ ). Die Betrachtung der Einzelscores zeigte ebenfalls, dass die Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke der Hämophilie-Gruppe signifikant stärkere Gelenkschädigungen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Identische Ergebnisse erbrach-

## Ergebnisse

te auch der Einzelscorevergleich beider Gruppen des WHJS, bei dem die Schmerzen der einzelnen Gelenke mit inkludiert sind ( $p \leq 0,05$ ). Die statistische Analyse des Schmerzscore ergab, dass die adulten hämophilen Patienten signifikant stärkere Schmerzen in den Knie- und Sprunggelenken verspürten als die Kontrollprobanden ( $p \leq 0,05$ ). Die Ellenbogengelenke unterschieden sich nicht signifikant voneinander ( $p \geq 0,05$ ).

In den nachfolgenden Tabellen (Tab. 75-77) wird die Gelenksituation (Klinischer Score, Schmerzscore, WHJS) zwischen der Hämophilie- und der Kontrollgruppe innerhalb der jeweiligen Altersabschnitte (Altersgruppen: 20-29, 30-39, 40-49, 50-59 und 60-69 Jahre) statistisch untersucht.

**Tab. 75: Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersspezifische Gruppenunterschiede zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore**

Klinischer Gesamtscore						
AG	KG	I (20-29 Jahre)	II (30-39 Jahre)	III (40-49 Jahre)	IV (50-59 Jahre)	V (60-69 Jahre)
<b>H</b>	MW±SD	20,9 ± 10,9	27,3 ± 12,4	41,6 ± 17,2	53,7 ± 17,4	71,4 ± 12,5
	Q <sub>0,5</sub>	17,0	25,0	40,0	56,0	72,0
<b>K</b>	MW±SD	13,5 ± 3,2	13,2 ± 3,4	16,5 ± 3,4	16,0 ± 4,0	16,4 ± 3,7
	Q <sub>0,5</sub>	14,0	14,0	17,0	16,0	15,0
	<b>p-Wert</b>	<b>0,004*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>

*Altersgruppe (AG), Hämophilie-Gruppe (H), Kontrollgruppe (K), Median (Q<sub>0,5</sub>), Klinischer Gesamtscore (KG), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \*  $p \leq 0,05$*

**Tab. 76: Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersspezifische Gruppenunterschiede zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe hinsichtlich Schmerzgesamtscore**

Schmerzgesamtscore						
AG	SG	I (20-29 Jahre)	II (30-39 Jahre)	III (40-49 Jahre)	IV (50-59 Jahre)	V (60-69 Jahre)
<b>H</b>	MW±SD	5,4 ± 6,2	8,6 ± 7,9	12,5 ± 10,7	11,9 ± 9,9	15,3 ± 15,4
	Q <sub>0,5</sub>	4,0	7,0	11,0	11,0	12,0
<b>K</b>	MW±SD	0,7 ± 1,8	1,0 ± 2,5	3,7 ± 6,5	1,7 ± 4,6	0,0 ± 0,0
	Q <sub>0,5</sub>	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	<b>p-Wert</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>

*Altersgruppe (AG), Hämophilie-Gruppe (H), Kontrollgruppe (K), Median (Q<sub>0,5</sub>), Schmerzgesamtscore (SG), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \*  $p \leq 0,05$*

## Ergebnisse

**Tab. 77: Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersspezifische Gruppenunterschiede zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe hinsichtlich WHJS**

		Wuppertal Haemophilia Joint Score				
AG	WHJS	I (20-29 Jahre)	II (30-39 Jahre)	III (40-49 Jahre)	IV (50-59 Jahre)	V (60-69 Jahre)
<b>H</b>	MW±SD	26,3 ± 15,8	35,8 ± 17,3	54,2 ± 23,3	65,6 ± 20,8	86,7 ± 20,1
	Q <sub>0,5</sub>	21,0	32,0	53,0	66,0	84,0
<b>K</b>	MW±SD	14,2 ± 4,0	14,2 ± 4,2	20,2 ± 7,0	17,8 ± 6,3	16,4 ± 3,7
	Q <sub>0,5</sub>	14,0	14,0	17,0	17,5	15,0
	<b>p-Wert</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>	<b>0,000*</b>

*Altersgruppe (AG), Hämophilie-Gruppe (H), Kontrollgruppe (K), Median (Q<sub>0,5</sub>), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS), Testung auf Gruppenunterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test: \* p ≤ 0,05*

Die statistische Analyse ergab, dass sich alle Altersgruppen zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe bezüglich des Klinischen Gesamtscores, des Schmerzscores und des Wuppertal Haemophilia Joint Scores signifikant voneinander unterscheiden ( $p \leq 0,05$ ).

### 4.3 Studienteil III – Gelenkstatus und Therapieregime

Inwieweit die Substitutionstherapieformen die hämophile Arthropathie bei Patienten mit schwerer Hämophilie beeinflussen, wird im folgenden Kapitel aufgezeigt. Die nächsten Tabellen stellen das Alter, die anthropometrischen Messgrößen und die klinischen Parameter (Hämophilieform, HIV, Hepatitis, Endoprothetik) der jeweiligen Behandlungsgruppen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) für die Betrachtungszeiträume von 1 Jahr und von 5 Jahren retrograd dar. Hierbei konnten keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Die Therapieregimegruppe Typ B wird im Folgenden analysiert. Zudem werden im Rahmen dieser statistischen Analyse ausschließlich die Gruppen VP (volle Prophylaxe), TP (Teilprophylaxe) und OD (On-Demand) berücksichtigt, wobei die Behandlungsgruppe Mix zur vollständigen Datenübersicht deskriptiv mit aufgezeigt wird.

## Ergebnisse

### 4.3.1 Therapieregime Typ B (konservative Gruppeneinteilung auf Grundlage der Substitutionstagebücher - 1 Jahr retrograd)

Neben der Beschreibung des Alters, der Anthropometrie und der klinischen Parameter wird der Substitutionsfaktorverbrauch für die untersuchten Behandlungsgruppen aufgeführt (Tab. 78 - 80, Abb. 83).

**Tab. 78: Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

Parameter	VP (N = 74)	OD (N = 27)	TP (N = 26)	Mix (N = 29)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	41 ± 13 (17-67) Q <sub>0,5</sub> : 42	39 ± 10 (17-67) Q <sub>0,5</sub> : 42	36 ± 12 (19-67) Q <sub>0,5</sub> : 39	41 ± 12 (18-64) Q <sub>0,5</sub> : 45	≥ 0,05
<b>Größe (m)</b>	1,78 ± 0,07 (1,64-1,96) Q <sub>0,5</sub> : 1,78	1,78 ± 0,08 (1,62-1,92) Q <sub>0,5</sub> : 1,79	1,76 ± 0,07 (1,63-1,96) Q <sub>0,5</sub> : 1,75	1,76 ± 0,07 (1,63-1,90) Q <sub>0,5</sub> : 1,77	≥ 0,05
<b>Gewicht (kg)</b>	81,2 ± 13,1 (55,5-128,4) Q <sub>0,5</sub> : 79,9	85,6 ± 16,1 (57,4-132,4) Q <sub>0,5</sub> : 81,9	78,7 ± 13,4 (58,5-116,9) M Q <sub>0,5</sub> : 76,9	81,2 ± 15,9 (51,9-115,3) M Q <sub>0,5</sub> : 79,4	≥ 0,05
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,7 ± 4,4 (17,7-42,9) Q <sub>0,5</sub> : 25,1	27,0 ± 4,4 (19,9-36,9) Q <sub>0,5</sub> : 26,5	25,2 ± 3,3 (19,3-31,6) Q <sub>0,5</sub> : 25,2	26,2 ± 4,5 (19,5-36,8) Q <sub>0,5</sub> : 25,7	≥ 0,05

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (M), Body Mass Index (BMI); Testung auf Gruppenunterschiede mittels einfaktorierter Varianzanalyse (ANOVA) und Bonferroni (paarweise Mittelwertdifferenzen)*

**Tab. 79: Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

Parameter	VP (N = 74)	OD (N = 27)	TP (N = 26)	Mix (N = 29)
<b>Hämophilieform (A/B)</b>	66/8	20/7	24/2	25/4
<b>HIV (Ja/Nein)</b>	58/14	18/9	6/20	4/24
<b>keine Angabe</b>	2	-	-	1
<b>Hepatitis (Ja/Nein)</b>	58/14	18/9	19/7	20/7
<b>keine Angabe</b>	2	-	-	2
<b>A/B/C</b>	1/1/16	-/-/7	-/2/9	-/-/8
<b>A + B</b>	2	2	-	-
<b>A + C</b>	2	6	1	1
<b>B + C</b>	15	6	5	5
<b>A + B + C</b>	17	3	2	6
<b>Endoprothetik (Ja/Nein)</b>	14/60	4/23	2/24	5/24

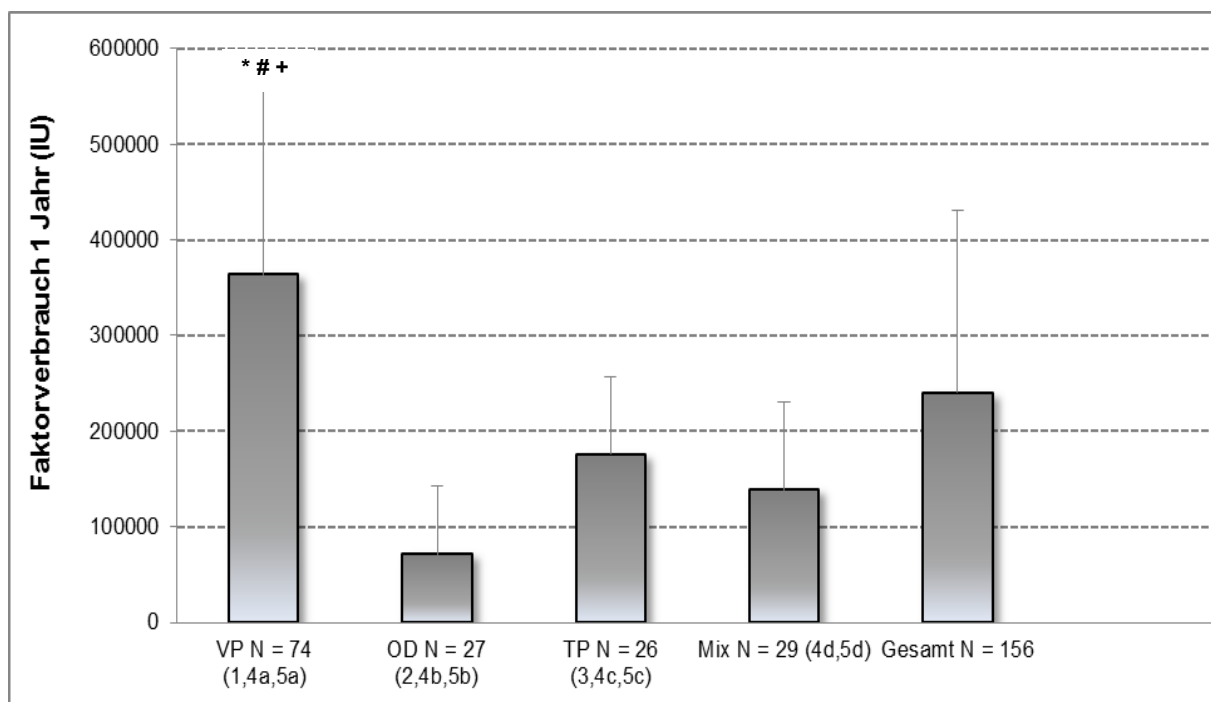
## Ergebnisse

In Tabelle 80 ist der Faktorverbrauch der unterschiedlichen Substitutionsgruppen für den Betrachtungszeitraum von 1 Jahr retrograd dargestellt.

**Tab. 80: Typ B (1 Jahr) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Faktorverbrauch 1 Jahr (IU)	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74	<b>363887<sup>#</sup></b>	195416	101500	326500	991000
	On-Demand (2,4b,5b)	27	71659	71670	0	60000	289000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26	<b>176189<sup>+</sup></b>	81039	71000	168000	416000
	Mix (4d,5d)	29	138759	91627	0	110000	441000
	Gesamt	156	240175	190491	0	189000	991000

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k. A.), <sup>\*</sup>Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; <sup>#</sup> Unterschied VP vs. TP bei  $p < 0,05$ , <sup>+</sup> Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$



**Abb. 83: Faktorverbrauch der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen - Typ B (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, <sup>\*</sup>Unterschied VP vs. OD bei  $p \leq 0,05$ ; <sup>#</sup> Unterschied VP vs. TP bei  $p \leq 0,05$ , <sup>+</sup>Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$**

Die grafische Darstellung des Faktorverbrauchs der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (1 Jahr retrograd) ist der Abbildung 83 zu entnehmen. Die statistische Analyse ergab, dass die Patienten, die mit einer vollen Prophylaxe therapiert wurden, den signifikant höchsten Faktorverbrauch im Vergleich zu den Patienten mit einer Teilprophylaxe bzw. On-Demand

## Ergebnisse

Behandlung hatten. Zudem zeigte sich auch ein signifikant höherer Faktorverbrauch bei den Patienten mit einer Teilprophylaxe im Vergleich zu den Patienten mit On-Demand Behandlung. Die folgenden Tabellen geben einen Überblick über die Blutungsereignisse der jeweiligen Behandlungsgruppen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix).

**Tab. 81: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1**

		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gesamtblutungen 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	<b>5,9*</b>	7,5	0,0	2,0	29,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	14,2	13,3	0,0	12,0	51,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	<b>6,7*</b>	10,8	0,0	2,0	51,0
	Mix (4d,5d)	29,0	21,0	18,7	0,0	17,0	68,0
	Gesamt	156,0	10,3	13,2	0,0	5,0	68,0
Gelenkblutungen gesamt 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	3,3	5,0	0,0	1,0	22,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	5,9	6,6	0,0	4,0	29,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	3,4	5,2	0,0	1,0	22,0
	Mix (4d,5d)	29,0	11,6	10,2	0,0	9,0	32,0
	Gesamt	156,0	5,3	7,2	0,0	2,0	32,0
Gelenkblutungen untere Extremität gesamt 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	2,5	4,4	0,0	0,0	21,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	4,2	4,1	0,0	3,0	13,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	1,7	2,4	0,0	0,5	8,0
	Mix (4d,5d)	29,0	7,6	7,7	0,0	7,0	28,0
	Gesamt	156,0	3,6	5,3	0,0	1,0	28,0

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k. A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; † Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$*



## Ergebnisse

**Tab. 82: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	1,4	3,1	0,0	0,0	12,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	1,6	2,2	0,0	1,0	9,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,5	1,1	0,0	0,0	5,0
	Mix (4d,5d)	29,0	3,5	4,5	0,0	2,0	18,0
	Gesamt	156,0	1,7	3,2	0,0	0,0	18,0
Sprunggelenksblutungen 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	<b>1,1*</b>	2,6	0,0	0,0	13,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	2,7	3,5	0,0	1,0	11,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	1,2	2,0	0,0	0,0	7,0
	Mix (4d,5d)	29,0	4,1	4,7	0,0	2,0	15,0
	Gesamt	156,0	2,0	3,4	0,0	0,0	15,0
Ellbogenblutungen 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	0,8	1,7	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	1,7	4,1	0,0	0,0	20,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	1,7	4,1	0,0	0,0	17,0
	Mix (4d,5d)	29,0	4,0	4,9	0,0	1,0	17,0
	Gesamt	156,0	1,7	3,6	0,0	0,0	20,0
sonstige Blutungen 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	<b>2,6*</b>	4,7	0,0	1,0	28,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	8,5	8,7	0,0	5,0	30,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	<b>3,385<sup>+</sup></b>	6,0	0,0	0,5	29,0
	Mix (4d,5d)	29,0	9,4	11,8	0,0	4,0	53,0
	Gesamt	156,0	5,0	7,9	0,0	2,0	53,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max), keine Aussage (k. A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; <sup>+</sup> Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

## Ergebnisse

**Tab. 83: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 3**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 1 Jahr	k. A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	1,2	2,5	0,0	0,0	12,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	2,2	2,8	0,0	1,0	11,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,9	1,6	0,0	0,0	6,0
	Mix (4d,5d)	29,0	3,0	4,6	0,0	1,0	14,0
	Gesamt	156,0	1,6	3,0	0,0	0,0	14,0
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 1 Jahr	k.A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	1,3	2,4	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	2,0	2,3	0,0	2,0	8,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,8	1,1	0,0	0,0	4,0
	Mix (4d,5d)	29,0	4,6	5,2	0,0	3,0	22,0
	Gesamt	156,0	2,0	3,2	0,0	0,0	22,0
Kniegelenksblutungen links 1 Jahr	k.A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	0,5	1,6	0,0	0,0	9,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	0,8	1,7	0,0	0,0	8,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,2	0,4	0,0	0,0	1,0
	Mix (4d,5d)	29,0	1,3	2,6	0,0	0,0	11,0
	Gesamt	156,0	0,7	1,8	0,0	0,0	11,0

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), keine Aussage (k. A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; † Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

**Tab. 84: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 4**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen rechts 1 Jahr	k.A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	0,9	2,0	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	0,7	1,1	0,0	0,0	4,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,3	0,9	0,0	0,0	4,0
	Mix (4d,5d)	29,0	2,2	3,0	0,0	0,0	11,0
	Gesamt	156,0	1,0	2,1	0,0	0,0	11,0

## Ergebnisse

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Sprunggelenksblutungen links 1 Jahr	k.A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	0,7	2,0	0,0	0,0	12,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	1,4	2,6	0,0	0,0	11,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,7	1,4	0,0	0,0	5,0
	Mix (4d,5d)	29,0	1,7	3,0	0,0	0,0	11,0
	Gesamt	156,0	1,0	2,3	0,0	0,0	12,0
Sprunggelenksblutungen rechts 1 Jahr	k.A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	0,5	1,4	0,0	0,0	10,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	1,3	2,0	0,0	0,0	7,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,5	0,7	0,0	0,0	2,0
	Mix (4d,5d)	29,0	2,4	3,3	0,0	1,0	11,0
	Gesamt	156,0	1,0	2,1	0,0	0,0	11,0
Ellbogenblutungen links 1 Jahr	k.A.	0,0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74,0	0,2	0,7	0,0	0,0	4,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27,0	0,7	1,8	0,0	0,0	7,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	26,0	0,9	2,7	0,0	0,0	13,0
	Mix (4d,5d)	29,0	2,3	3,8	0,0	0,0	14,0
	Gesamt	156,0	0,8	2,3	0,0	0,0	14,0
Ellbogenblutungen rechts 1 Jahr	k. A.	0	--	--	--	--	--
	Prophylaxe (1,4a,5a)	74	0,6	1,6	0,0	0,0	9,0
	On-Demand (2,4b,5b)	27	1,0	2,7	0,0	0,0	13,0
	Gering dosierte Prophylaxe (3,4c,5c)	26	0,8	2,3	0,0	0,0	10,0
	Mix (4d,5d)	29	1,7	3,3	0,0	0,0	16,0
	Gesamt	156	0,9	2,3	0,0	0,0	16,0

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max.), keine Aussage (k. A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$*

## Ergebnisse

Im Hinblick auf die Gesamtblutungen für den Betrachtungszeitraum von 1 Jahr retrograd wurde deutlich, dass die Patienten mit On-Demand Behandlung mehr Blutungen aufwiesen als Patienten mit prophylaktischer Behandlung. Zudem waren bei Patienten mit voller Prophylaxe ebenfalls eine signifikant geringere Blutungsanzahl (sonstige Blutungen, wie u.a. Muskel- und Weichteilblutung) als bei Patienten mit einer On-Demand Behandlung zu verzeichnen.

In Tabelle 85 bis 87 ist die Gelenksituation in Form des Schmerzscores, Klinischen Scores und Wuppertal Haemophilia Joint Score der Einzelgelenke als auch der Gesamtscores der jeweiligen Behandlungsgruppen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) dargestellt.

**Tab. 85: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Klinischer Score der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

	VP (N = 74)	OD (N = 26)	TP (N = 27)	Mix (N = 29)	p-Wert
<b>KgL</b>	7,4 ± 5,3 (1,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 5,0	5,4 ± 4,0 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	4,8 ± 4,4 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	6,6 ± 5,2 (1,0 - 19,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	< 0,05 #
<b>KgR</b>	6,1 ± 5,1 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,5	5,0 ± 5,8 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	5,7 ± 5,8 (0,0 - 19,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	9,2 ± 6,2 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 10	≥ 0,05
<b>SgL</b>	7,5 ± 4,2 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 7,0	6,8 ± 3,4 (0,0 - 15,0) Q <sub>0,5</sub> : 7,0	7,1 ± 4,1 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,0	8,4 ± 4,0 (0,0 - 17,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,0	≥ 0,05
<b>SgR</b>	7,8 ± 4,1 (0,0 - 17,0) Q <sub>0,5</sub> : 7,0	7,4 ± 3,8 (1,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,0	8,0 ± 4,3 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,5	9,0 ± 4,0 (2,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,0	≥ 0,05
<b>EgL</b>	5,6 ± 4,4 (0,0 - 15,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	4,4 ± 3,8 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	6,1 ± 4,3 (0,0 - 14,0) Q <sub>0,5</sub> : 5,5	6,9 ± 4,5 (0,0 - 14,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,0	≥ 0,05
<b>EgR</b>	3,7 ± 3,8 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 2,0	3,8 ± 3,6 (0,0 - 11,0) Q <sub>0,5</sub> : 2,0	3,1 ± 3,8 (0,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 1,0	4,2 ± 3,9 (0,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	≥ 0,05
<b>KG</b>					
<b>MW±SD</b>	38,0 ± 21,6	32,7 ± 17,2	34,7 ± 17,6	44,5 ± 21,7	
<b>Min-Max</b>	(6,0 - 91,0)	(5,0 - 70,0)	(7,0 - 72,0)	(10,0 - 86,0)	≥ 0,05
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	Q <sub>0,5</sub> : 34,0	Q <sub>0,5</sub> : 27,0	Q <sub>0,5</sub> : 33,0	Q <sub>0,5</sub> : 40,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 156), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (KG); Unterschied VP vs. TP bei p < 0,05#*

## Ergebnisse

Tab. 86: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Schmerzscore der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)

	VP (N = 74)	OD (N = 26)	TP (N = 27)	Mix (N = 29)	p-Wert
<b>KgL</b>	1,4 ± 3,0 (1,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	0,8 ± 2,7 (0,0 - 10,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	0,4 ± 1,6 (0,0 - 8,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	1,0 ± 2,4 (0,0 - 9,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	≥ 0,05
<b>KgR</b>	1,6 ± 3,0 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	5,0 ± 5,8 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	5,7 ± 5,8 (0,0 - 19,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	3,0 ± 3,5 (0,0 - 10,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	≥ 0,05
<b>SgL</b>	2,5 ± 3,4 (1,0 - 11,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	2,7 ± 3,4 (0,0 - 9,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	3,1 ± 3,7 (0,0 - 11,0) Q <sub>0,5</sub> : 1,0	3,8 ± 3,1 (0,0 - 11,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	≥ 0,05
<b>SgR</b>	2,6 ± 3,5 (1,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	2,5 ± 3,7 (0,0 - 11,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	4,0 ± 3,5 (0,0 - 11,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	4,0 ± 3,8 (0,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	≥ 0,05
<b>EgL</b>	0,7 ± 1,9 (0,0 - 9,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	0,7 ± 2,1 (0,0 - 9,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	1,7 ± 2,7 (0,0 - 8,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	1,3 ± 2,9 (0,0 - 9,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	≥ 0,05
<b>EgR</b>	1,2 ± 2,9 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	1,0 ± 2,6 (0,0 - 10,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	0,7 ± 2,1 (0,0 - 8,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	1,2 ± 2,9 (0,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 0,0	≥ 0,05
<b>SG</b>					
<b>MW±SD</b>	8,8 ± 10,2	8,0 ± 9,2	10,7 ± 8,6	13,1 ± 8,6	
<b>Min-Max</b>	(0,0 - 50,0)	(0,0 - 41,0)	(0,0 - 29,0)	(0,0 - 31,0)	≥ 0,05
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	Q <sub>0,5</sub> : 7,0	Q <sub>0,5</sub> : 8,0	Q <sub>0,5</sub> : 12,0	Q <sub>0,5</sub> : 12,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 156), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Schmerzgesamtscore (SG)*

## Ergebnisse

**Tab. 87: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Wuppertal Haemophilia Joint Score der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

	VP (N = 74)	OD (N = 26)	TP (N = 27)	Mix (N = 29)	p-Wert
<b>KgL</b>	8,8 ± 7,2 (1,0 - 27,0) Q <sub>0,5</sub> : 5,5	6,2 ± 5,7 (0,0 - 20) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	5,2 ± 5,2 (0,0 - 20,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	7,7 ± 6,5 (1,0 - 22,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	≤ 0,05 #
<b>KgR</b>	7,7 ± 6,8 (0,0 - 28,0) Q <sub>0,5</sub> : 5,5	6,2 ± 6,2 (0,0 - 25,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	7,2 ± 8,4 (0,0 - 27,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	12,7 ± 8,7 (0,0 - 28,0) Q <sub>0,5</sub> : 13,0	≥ 0,05
<b>SgL</b>	10,0 ± 6,3 (0,0 - 26,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,5	9,6 ± 5,4 (0,0 - 21,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,5	10,2 ± 6,2 (0,0 - 22,0) Q <sub>0,5</sub> : 10,5	12,2 ± 5,6 (1,0 - 25,0) Q <sub>0,5</sub> : 12,0	≥ 0,05
<b>SgR</b>	10,4 ± 6,4 (0,0 - 26,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,5	9,7 ± 5,5 (1,0 - 20,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,0	12,0 ± 6,6 (0,0 - 26,0) Q <sub>0,5</sub> : 13,0	13,0 ± 6,6 (2,0 - 27,0) Q <sub>0,5</sub> : 13,0	≥ 0,05
<b>EgL</b>	6,3 ± 5,6 (0,0 - 24,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	5,1 ± 4,7 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,0	7,7 ± 6,2 (0,0 - 20,0) Q <sub>0,5</sub> : 6,0	8,2 ± 6,1 (0,0 - 20,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,0	≥ 0,05
<b>EgR</b>	5,9 ± 4,6 (0,0 - 21,0) Q <sub>0,5</sub> : 2,0	4,8 ± 4,6 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	3,8 ± 5,4 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 1,0	5,5 ± 5,1 (0,0 - 15,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	≥ 0,05
<b>WHJS</b>					
<b>MW±SD</b>	46,8 ± 27,6	40,7 ± 20,8	45,4 ± 22,4	57,6 ± 26,2	≥ 0,05
<b>Min-Max</b>	(6,0 - 118,0)	(13,0 - 83,0)	(9,0 - 83,0)	(10,0 - 105,0)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	Q <sub>0,5</sub> : 46,0	Q <sub>0,5</sub> : 35,0	Q <sub>0,5</sub> : 43,5	Q <sub>0,5</sub> : 57,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 156), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS), Unterschied VP vs. TP bei < 0,05#*

Die Betrachtung und Analyse der Therapieregimegruppen (Typ B) ergab für den Betrachtungszeitraum von 1 Jahr retrograd keine statistisch relevanten Unterschiede für den WHJS zwischen Patienten mit voller Prophylaxe und Patienten mit On-Demand Behandlung. Die statistische Untersuchung zeigte allerdings, dass Patienten mit voller Prophylaxe (VP) eine signifikant schlechtere Gelenksituation des linken Kniegelenks (Tab. 85) aufwiesen als Patienten mit einer Teilprophylaxe (TP). Werden die Kniegelenksschmerzen (links) mit inkludiert (Wuppertal Haemophilia Joint Scores des linken Kniegelenks), dann unterschieden sich die Gruppen erneut (Tab. 87). Interessanterweise waren bei der Therapieregimegruppe ‚Mix‘ deskriptiv die höchsten Gelenkscorewerte (sowohl klinischer Gesamtscore als auch Gesamtscorewerte des Wuppertal Haemophilia Joint Scores) im Vergleich zu den anderen Gruppen zu verzeichnen. Jedoch wurde die Therapieregimegruppe ‚Mix‘ auf-

## Ergebnisse

grund der im Projektplan vorgegebenen und für diese Arbeit aufgestellten Fragestellungen bei der statistischen Analyse nicht berücksichtigt.

### 4.3.2 Therapieregime Typ B (konservative Gruppeneinteilung auf Grundlage der Substitutionstagebücher - 5 Jahre retrograd)

Die Tabellen 88 und 89 verweisen auf die Parameter Alter, anthropometrische Daten sowie die Häufigkeitsangabe hinsichtlich Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothesenversorgung des Betrachtungszeitraumes von 5 Jahren retrograd der substitutionsdokumentationsbasierenden Typ B-Gruppeneinteilung. Die statistische Analyse (Patienten mit voller Prophylaxe/Teilprophylaxe und On-Demand Therapie) zeigte keine statistischen Unterschiede zwischen den Gruppen.

**Tab. 88: Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

Parameter	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)	p-Wert
<b>Alter (Jahre)</b>	42 ± 13 (17-67) Q <sub>0,5</sub> : 44	44 ± 10 (17-67) Q <sub>0,5</sub> : 43	40 ± 11 (19-67) Q <sub>0,5</sub> : 41	43 ± 13 (19-69) Q <sub>0,5</sub> : 46	≥ 0,05
<b>Größe (m)</b>	1,78 ± 0,07 (1,55-1,96) Q <sub>0,5</sub> : 1,77	1,78 ± 0,07 (1,63-1,96) Q <sub>0,5</sub> : 1,78	1,76 ± 0,08 (1,63-1,96) Q <sub>0,5</sub> : 1,77	1,76 ± 0,08 (1,59-1,92) Q <sub>0,5</sub> : 1,76	≥ 0,05
<b>Gewicht (kg)</b>	81,0 ± 12,3 (55,5-128,4) Q <sub>0,5</sub> : 79,9	89,8 ± 14,0 (57,4-106,4) Q <sub>0,5</sub> : 79,8	77,8 ± 15,5 (51,9-116,9) Q <sub>0,5</sub> : 75,2	81,9 ± 14,5 (51,9-132,4) Q <sub>0,5</sub> : 79,8	≥ 0,05
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,9 ± 4,4 (17,7-42,9) Q <sub>0,5</sub> : 25,8	25,6 ± 3,2 (19,9-31,5) Q <sub>0,5</sub> : 25,1	24,5 ± 3,6 (19,3-31,9) Q <sub>0,5</sub> : 24,4	26,0 ± 4,3 (19,8-36,8) Q <sub>0,5</sub> : 25,4	≥ 0,05

*Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median, (Q 0,5) Body Mass Index (BMI); Testung auf Gruppenunterschiede mittels einfaktorierter Varianzanalyse (ANOVA) und Bonferroni (paarweise Mittelwertdifferenzen)*

## Ergebnisse

Tab. 89: Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik

Parameter	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)
Hämophilieform (A/B)	56/6	10/4	24/2	24/4
HIV (Ja/Nein)	16/46	3/11	8/18	4/24
keine Angabe	-	-	-	-
Hepatitis (Ja/Nein)	48/14	8/6	20/6	21/7
keine Angabe	-	-	-	-
A/B/C	-/1/15	-/2/-	1/3/7	-/-/7
A + B	-	-	-	-
A + C	1	1	-	2
B + C	12	3	6	5
A + B + C	16	2	2	2
Endoprothetik (Ja/Nein)	13/49	3/11	5/21	4/24

Tab. 90: Typ B (5 Jahre) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Faktorverbrauch 5 Jahre (IU)	k.A.	13	1887125	1289291	369250	1512000	4626000
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	<b>1589784*</b>	796381	458000	1460100	4381000
	On-Demand (2,4b,5b)	16	282975	246568	2000	226500	874000
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18	<b>854385<sup>+</sup></b>	336709	413000	808500	1686000
	Mix (4d,5d)	23	706226	619003	0	531000	3129000
	Gesamt	130	1200534	902630	0	983500	4626000

Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; <sup>+</sup> Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$

Für die retrograde Betrachtung von 5 Jahren war der Faktorverbrauch bei Patienten mit voller Prophylaxe signifikant höher als bei Patienten mit On-Demand Behandlung.



## Ergebnisse

**Tab. 91: Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gesamtblutungen 5 Jahre	k.A.	13	26,4	25,8	1	19	83
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	27,6*	34,4	0	12	174
	On-Demand (2,4b,5b)	16	56,6	55,8	0	38	178
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18	37,2	43,7	0	16,5	163
	Mix (4d,5d)	23	114,7	83,5	1	132	265
	Gesamt	130	47,8	58,9	0	21	265
Gelenkblutungen gesamt 5 Jahre	k.A.	13	14,8	23,4	0	4	66
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60	16,4	26,4	0	5	131
	On-Demand (2,4b,5b)	16	27,8	33,1	0	12,5	119
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18	17,8	22,9	0	9	76
	Mix (4d,5d)	23	68,3	45,4	0	73	133
	Gesamt	130	27	36	0	8	133

**Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.),  
\*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$**

## Ergebnisse

**Tab. 92: Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Gelenkblutungen untere Extremität gesamt 5 Jahre	k. A.	13,0	6,1	8,3	0,0	2,0	25,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	12,9	21,6	0,0	3,0	90,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	21,1	28,9	0,0	10,5	105,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	10,5	15,0	0,0	4,5	63,0
	Mix (4d,5d)	23,0	43,0	33,7	0,0	42,0	104,0
	Gesamt	130,0	18,2	26,2	0,0	5,0	105,0
Kniegelenksblutungen 5 Jahre	k.A.	13,0	3,9	6,4	0,0	1,0	19,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	7,6	14,2	0,0	1,0	51,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	9,4	18,6	0,0	3,5	76,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	3,0	3,7	0,0	1,5	11,0
	Mix (4d,5d)	23,0	20,0	21,3	0,0	12,0	82,0
	Gesamt	130,0	9,0	15,7	0,0	2,0	82,0
Sprunggelenksblutungen 5 Jahre	k.A.	13,0	2,2	3,0	0,0	1,0	9,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	5,4	11,6	0,0	1,0	64,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	11,8	15,8	0,0	3,5	52,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	7,5	13,6	0,0	3,0	57,0
	Mix (4d,5d)	23,0	23,0	20,4	0,0	23,0	61,0
	Gesamt	130,0	9,2	15,3	0,0	2,0	64,0
Ellbogenblutungen 5 Jahre	k.A.	13,0	8,8	15,8	0,0	0,0	48,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	3,5	8,3	0,0	1,0	61,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	6,6	9,0	0,0	3,5	32,0

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min.), Maximum (Max), keine Aussage (k. A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$ ; + Unterschied TP vs. OD bei  $p < 0,05$*

## Ergebnisse

**Tab. 93: Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 3**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Ellbogenblutungen 5 Jahre	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	7,3	15,0	0,0	0,5	57,0
	Mix (4d,5d)	23,0	25,3	22,9	0,0	26,0	69,0
	Gesamt	130,0	8,8	15,7	0,0	1,0	69,0
sonstige Blutungen 5 Jahre	k.A.	13,0	12,1	11,0	1,0	7,0	34,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	<b>11,2*</b>	13,9	0,0	6,0	59,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	29,3	37,9	0,0	16,5	147,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	19,7	23,4	0,0	7,0	87,0
	Mix (4d,5d)	23,0	46,7	51,1	1,0	23,0	175,0
	Gesamt	130,0	21,0	31,0	0,0	8,0	175,0
Gelenkblutungen untere Extremität links gesamt 5 Jahre	k.A.	13,0	3,4	4,9	0,0	2,0	16,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	4,9	9,3	0,0	1,0	43,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	8,1	10,7	0,0	4,0	39,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	5,8	10,6	0,0	1,0	44,0
	Mix (4d,5d)	23,0	20,0	22,1	0,0	12,0	74,0
	Gesamt	130,0	7,9	13,6	0,0	3,0	74,0
Gelenkblutungen untere Extremität rechts gesamt 5 Jahre	k.A.	13,0	2,7	5,7	0,0	1,0	21,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	8,0	16,2	0,0	1,5	84,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	13,0	21,2	0,0	5,0	85,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	4,7	5,3	0,0	3,0	19,0
	Mix (4d,5d)	23,0	23,0	18,7	0,0	23,0	65,0
	Gesamt	130,0	10,3	16,8	0,0	3,0	85,0

**Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.), \*Unterschied VP vs. OD bei  $p < 0,05$**

## Ergebnisse

**Tab. 94: Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 4**

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
Kniegelenksblutungen links 5 Jahre	k.A.	13,0	1,8	4,1	0,0	0,0	15,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	3,1	7,4	0,0	0,0	36,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	2,3	2,7	0,0	1,0	8,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	1,5	2,4	0,0	0,5	9,0
	Mix (4d,5d)	23,0	7,2	11,5	0,0	2,0	48,0
	Gesamt	130,0	3,4	7,4	0,0	1,0	48,0
Kniegelenksblutungen rechts 5 Jahre	k.A.	13,0	2,2	5,2	0,0	0,0	19,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	4,5	9,8	0,0	0,0	43,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	7,1	18,7	0,0	2,0	76,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	1,5	2,5	0,0	0,0	9,0
	Mix (4d,5d)	23,0	12,8	14,7	0,0	6,0	52,0
	Gesamt	130,0	5,6	11,7	0,0	1,0	76,0
Sprunggelenksblutungen links 5 Jahre	k.A.	13,0	1,6	2,5	0,0	0,0	8,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	1,9	5,4	0,0	0,0	40,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	5,9	9,8	0,0	1,0	31,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	4,3	9,8	0,0	0,0	41,0
	Mix (4d,5d)	23,0	12,7	16,0	0,0	5,0	55,0
	Gesamt	130,0	4,6	9,9	0,0	1,0	55,0
Sprunggelenksblutungen rechts 5 Jahre	k.A.	13,0	0,5	0,7	0,0	0,0	2,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	3,5	9,7	0,0	0,0	64,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	5,9	7,6	0,0	2,5	29,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	3,2	4,4	0,0	1,5	16,0
	Mix (4d,5d)	23,0	10,2	10,5	0,0	9,0	37,0
	Gesamt	130,0	4,6	8,9	0,0	1,0	64,0
Ellbogenblutungen links 5 Jahre	k.A.	13,0	4,0	8,9	0,0	0,0	31,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	1,3	2,2	0,0	0,0	9,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	2,6	3,9	0,0	1,0	12,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	4,7	11,7	0,0	0,0	49,0
	Mix (4d,5d)	23,0	13,9	16,3	0,0	5,0	44,0

## Ergebnisse

Parameter / Behandlungsregime		Anzahl	MW	SD	Min	Median	Max
	Gesamt	130,0	4,4	9,8	0,0	0,5	49,0
Ellbogenblutungen rechts 5 Jahre	k.A.	13,0	4,8	9,4	0,0	0,0	31,0
	Prophylaxe (1,4a,5a)	60,0	2,1	7,0	0,0	0,0	53,0
	On-Demand (2,4b,5b)	16,0	4,1	5,9	0,0	1,5	21,0
	Teilprophylaxe (3,4c,5c)	18,0	2,6	6,9	0,0	0,0	29,0
	Mix (4d,5d)	23,0	11,4	16,9	0,0	2,0	64,0
	Gesamt	130,0	4,3	10,1	0,0	0,0	64,0

*Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum (Min), Maximum (Max), keine Aussage (k.A.)*

Bezüglich der Gesamtblutungsereignisse und der sonstigen Blutungen, wie u.a. Muskel- und Weichteilblutung für den Betrachtungszeitraum von 5 Jahren retrograd zeigte sich deutlich, dass Patienten mit On-Demand Behandlung eine signifikant höhere Anzahl an Blutungen aufwiesen als Patienten mit prophylaktischer Behandlung.

## Ergebnisse

In Tabelle 95 bis 97 sind die Gelenkscorewerte (Schmerzscore, Klinischer Score, WHJS der Einzelgelenke als auch als Gesamtscore) der unterschiedlichen Substitutionsgruppen (Type B) zusammengefasst.

**Tab. 95: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Klinischer Score der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)	p-Wert
<b>KgL</b>	7,9 ± 5,5 (1,0 - 20,0) Q <sub>0,5</sub> : 6,0	5,2 ± 3,6 (1,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	6,4 ± 5,2 (1,0 - 19,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,5	5,9 ± 5,1 (0,0 - 16,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	≥ 0,05
<b>KgR</b>	6,3 ± 5,5 (0,0 - 17,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	4,4 ± 4,2 (0,0 - 14,0) Q <sub>0,5</sub> : 2,5	6,7 ± 5,9 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	9,2 ± 6,3 (0,0 - 19,0) Q <sub>0,5</sub> : 10,5	≥ 0,05
<b>SgL</b>	7,9 ± 4,7 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 7,5	5,1 ± 2,7 (0,0 - 10,0) Q <sub>0,5</sub> : 4,0	7,1 ± 4,4 (0,0 - 15,0) Q <sub>0,5</sub> : 7,0	8,1 ± 4,1 (1,0 - 17,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,0	<b>&lt; 0,05*</b>
<b>SgR</b>	7,6 ± 4,5 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 6,5	6,6 ± 4,2 (1,0 - 17,0) Q <sub>0,5</sub> : 6,5	8,0 ± 4,1 (2,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 8,5	8,4 ± 4,6 (0,0 - 18,0) Q <sub>0,5</sub> : 10,0	≥ 0,05
<b>EgL</b>	6,2 ± 4,6 (0,0 - 15,0) Q <sub>0,5</sub> : 6,0	4,0 ± 3,3 (0,0 - 10,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,5	5,8 ± 4,4 (0,0 - 14,0) Q <sub>0,5</sub> : 5,0	7,0 ± 4,7 (0,0 - 14,0) Q <sub>0,5</sub> : 9,0	≥ 0,05
<b>EgR</b>	4,3 ± 4,2 (0,0 - 13,0) Q <sub>0,5</sub> : 3,0	3,6 ± 3,4 (0,0 - 8,0) Q <sub>0,5</sub> : 2,0	3,7 ± 3,8 (0,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 2,0	3,9 ± 4,0 (0,0 - 12,0) Q <sub>0,5</sub> : 12,0	≥ 0,05
<b>KG</b>					≥ 0,05
<b>MW±SD</b>	39,9 ± 24,3	28,9 ± 16,8	37,8 ± 19,8	43,5 ± 22,4	
<b>Min-Max</b>	(9,0 - 91,0)	(5,0 - 64,0)	(7,0 - 86,0)	(6,0 - 88,0)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	Q <sub>0,5</sub> : 35,5	Q <sub>0,5</sub> : 24,5	Q <sub>0,5</sub> : 38,0	Q <sub>0,5</sub> : 38,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 130), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (KG); Unterschied VP vs. OD bei p < 0,05\**

## Ergebnisse

**Tab. 96: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Schmerzscore der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)	p-Wert
<b>KgL</b>	1,3 ± 2,7 (0,0 - 10,0) 0,0	0,8 ± 2,7 (0,0 - 10,0) 0,0	0,7 ± 2,5 (0,0 - 12,0) 0,0	0,7 ± 2,1 (0,0 - 8,0) 0,0	≥ 0,05
<b>KgR</b>	1,3 ± 2,5 (0,0 - 9,0) 0,0	1,7 ± 2,9 (0,0 - 7,0) 0,0	2,7 ± 3,8 (0,0 - 10,0) 0,0	2,6 ± 3,3 (0,0 - 10,0) 0,0	≥ 0,05
<b>SgL</b>	2,3 ± 3,2 (0,0 - 12,0) 0,0	2,0 ± 3,2 (0,0 - 8,0) 0,0	3,2 ± 3,6 (0,0 - 11,0) 2,5	3,6 ± 3,4 (0,0 - 10,0) 3,0	≥ 0,05
<b>SgR</b>	2,4 ± 3,4 (1,0 - 13,0) 0,0	2,7 ± 3,6 (0,0 - 9,0) 0,0	3,0 ± 3,4 (0,0 - 11,0) 2,0	3,9 ± 3,9 (0,0 - 12,0) 4,5	≥ 0,05
<b>EgL</b>	0,8 ± 2,1 (0,0 - 11,0) 0,0	1,3 ± 2,8 (0,0 - 9,0) 0,0	1,7 ± 2,7 (0,0 - 7,0) 0,0	0,9 ± 2,5 (0,0 - 9,0) 0,0	≥ 0,05
<b>EgR</b>	1,3 ± 2,9 (0,0 - 13,0) 0,0	1,6 ± 3,3 (0,0 - 10,0) 0,0	0,8 ± 2,4 (0,0 - 9,0) 0,0	1,4 ± 3,1 (0,0 - 12,0) 0,0	≥ 0,05
<b>SG</b>					
<b>MW±SD</b>	8,1 ± 10,2	8,5 ± 10,8	11,2 ± 8,6	11,5 ± 8,5	≥ 0,05
<b>Min-Max</b>	(0,0 - 48,0)	(0,0 - 48,0)	(0,0 - 29,0)	(0,0 - 28,0)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	6,0	6,0	12,0	10,0	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 130), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Gesamtschmerzscore (GS)*

## Ergebnisse

**Tab. 97: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Wuppertal Haemophilia Joint Score der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix)**

	VP (N = 62)	OD (N = 14)	TP (N = 26)	Mix (N = 28)	p-Wert
<b>KgL</b>	9,2 ± 7,2 (1,0 - 29,0) 7,5	6,0 ± 5,2 (1,0 - 20,0) 4,0	7,2 ± 6,7 (1,0 - 26,0) 4,5	6,5 ± 5,9 (0 - 20) 3,5	≥ 0,05
<b>KgR</b>	7,6 ± 6,9 (0,0 - 23,0) 3,5	6,1 ± 4,8 (1,0 - 16,0) 4,0	9,4 ± 9,6 (0,0 - 28,0) 3,0	11,8 ± 8,0 (0 - 24) 14,0	≥ 0,05
<b>SgL</b>	10,1 ± 6,8 (0,0 - 29,0) 10,0	7,1 ± 4,9 (0,0 - 15,0) 5,0	10,3 ± 6,7 (0,0 - 25,0) 10,5	11,5 ± 6,1 (1,0 - 22) 12,0	≥ 0,05
<b>SgR</b>	10,0 ± 6,7 (0,0 - 26,0) 8,5	9,4 ± 6,0 (2,0 - 28,0) 7,5	11,0 ± 6,2 (2,0 - 26,0) 12,5	13,3 ± 7,3 (0,0 - 27,0) 13,5	≥ 0,05
<b>EgL</b>	6,9 ± 5,9 (0,0 - 24,0) 6,0	5,3 ± 5,2 (0,0 - 16,0) 3,5	7,5 ± 6,5 (0,0 - 20,0) 5,0	7,9 ± 5,8 (0,0 - 19,0) 9,0	≥ 0,05
<b>EgR</b>	5,6 ± 6,0 (0,0 - 21,0) 3,0	5,1 ± 4,6 (0,0 - 13,0) 4,5	4,5 ± 4,2 (0,0 - 18,0) 2,0	5,3 ± 5,5 (0,0 - 16,0) 2,5	≥ 0,05
<b>WHJS</b>					≥ 0,05
<b>MW±SD</b>	48,5 ± 30,5	37,4 ± 20,6	49,0 ± 26,2	55,0 ± 27,1	
<b>Min-Max</b>	(9,0 - 136,0)	(13,0 - 73,0)	(10,0 - 105,0)	(6,0 - 107,0)	
<b>Q<sub>0,5</sub></b>	44,0	35,0	49,0	57,5	

*Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 130), Mittelwert ± Standardabweichung (MW ± SD), Range (Min-Max), Median (Q<sub>0,5</sub>), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)*

Mittels der vollständig vorliegenden Substitutionsunterlagen eingeteilten Therapie-  
regimegruppen (Typ B) konnten für den Betrachtungszeitraum von 5 Jahren ret-  
rograd keine statistischen Unterschiede für den WHJS zwischen Patienten mit voller  
Prophylaxe und Patienten mit On-Demand Behandlung nachgewiesen werden. Die  
statistische Analyse ergab allerdings, dass Patienten mit voller Prophylaxe (VP) ei-  
ne signifikant schlechteren Gelenkstatus des linken Sprunggelenks zeigten als Pati-  
enten mit einer On-Demand Behandlung. Bei der Therapiegruppe ‚Mix‘, die  
nicht in die statistische Analyse einbezogen wurde, zeigten sich deskriptiv die  
höchsten Gelenkscorewerte (Klinische Gesamtscore und Wuppertal Haemophilia  
Joint Scores) im Vergleich zu den anderen Gruppen.



### 4.3.3 Blutungshäufigkeit

Abbildung 84 präsentiert den grafischen Zusammenhang zwischen den Gelenkblutungen (Summe der sechs untersuchten Gelenke) für den Betrachtungszeitraum von 1 Jahr retrograd dokumentierten Substitutionsunterlagen und der Gelenksituation bei Patienten mit schwerer Hämophilie. Es zeigte sich hierbei lediglich eine signifikant geringe Korrelation ( $r_s=0,37$ ).

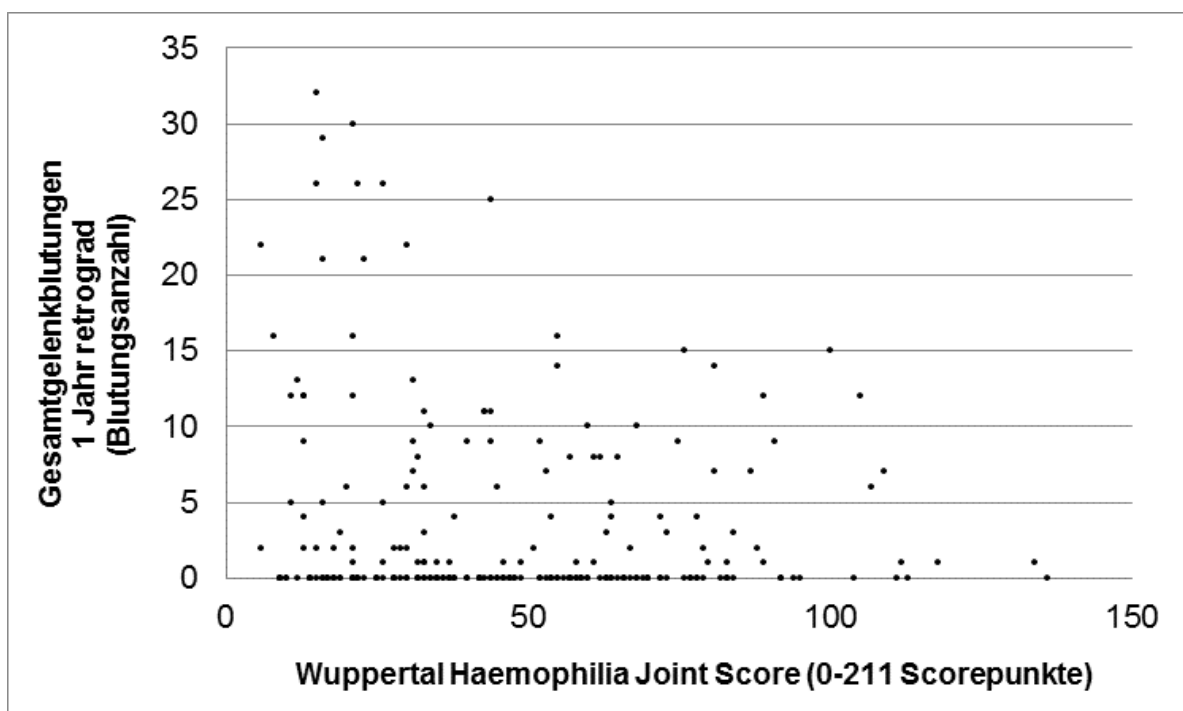
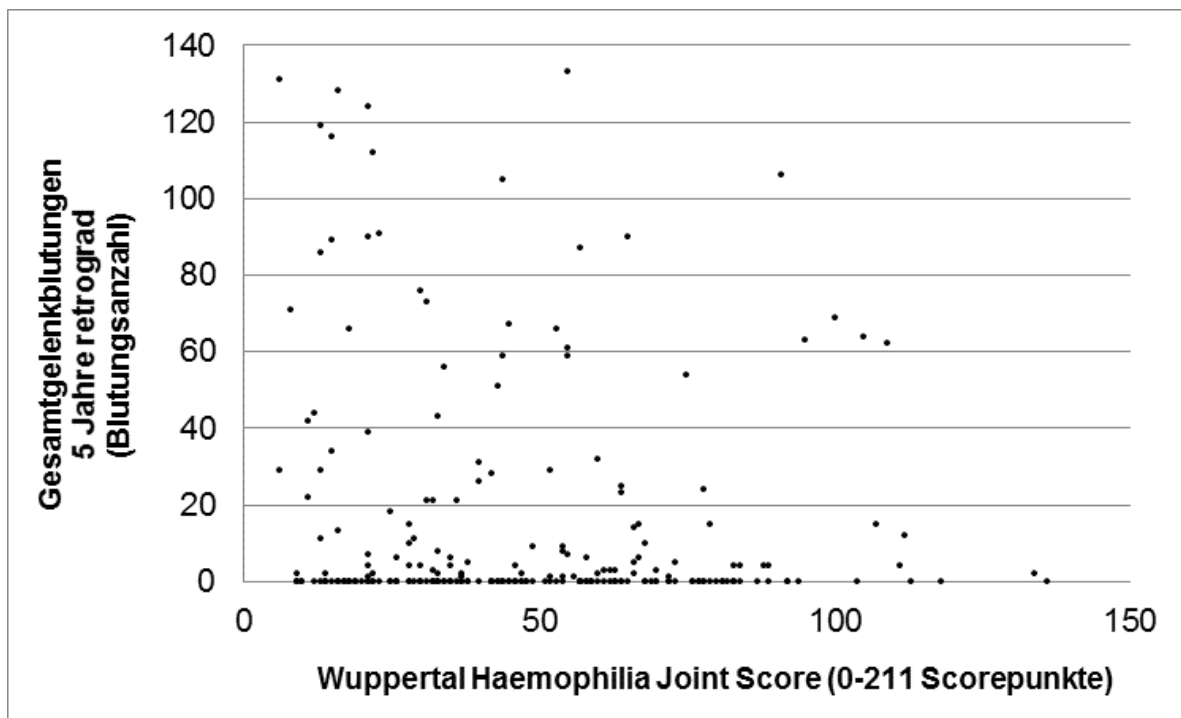


Abb. 84: Studienteil III - Korrelationsanalyse: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Wuppertal Haemophilia Joint Score und Gesamtgelenkblutungen ( $N = 156$ ) für 1 Jahr retrograd der Patienten mit schwerer Hämophilie, \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)

## Ergebnisse

Abbildung 85 verweist auf die Korrelation zwischen Gelenkblutungen (Summe der sechs untersuchten Gelenke) für fünf Jahre retrograd dokumentierten Substitutionsunterlagen und Gelenksituation bei dem untersuchten Patientenkollektiv. Es zeigte sich hier ebenso eine sehr gering signifikante Korrelation ( $r_s=0,33$ ).



**Abb. 85: Studienteil III - Korrelationsanalyse: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Wuppertal Haemophilia Joint Score und Gesamtgelenkblutungen (N = 130) für 5 Jahre retrograd der Patienten mit schwerer Hämophilie, \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)**

Des Weiteren wurde die von den Patienten mit schwerer Hämophilie angegebene Gesamtblutungshäufigkeit einschließlich der Weichteilblutungen statistisch untersucht und auch hierbei wurde lediglich ein schwacher Zusammenhang zwischen der Gesamtblutungshäufigkeit und der Gelenksituation (ein Jahr retrograd:  $r_s=0,34^{**}$ ;  $p < 0,01$ ; fünf Jahre retrograd:  $r_s=0,32^{**}$ ,  $p < 0,01$ ) festgestellt.

### 5 Diskussion

#### 5.1 Studienteil I – Entwicklung und Evaluation des WHJS

Der verwendete Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS) dient zur Quantifizierung von Gelenkschäden, die sich als Folge von rezidivierenden Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten mit Hämophilie entwickeln. Eine adäquate Diagnostik der hämophilen Arthropathie, vor allem der großen Synovialgelenke, ist für die individuelle Behandlung unerlässlich. Zur Beurteilung der Gelenksituation hämophiler Erwachsener wird oftmals der vor 30 Jahren entwickelte und bis heute nicht evaluierte WFH-Score verwendet (Oldenburg et al. 2014; Ferreira et al. 2013; Berntorp 2003; Feldman et al. 2005; Fischer et al. 2002a; Ljung 2002). Wie bereits in der Einleitung umfassend beschrieben, kommen zudem alternative Gelenkscores zum Einsatz, die entweder für Kinder konzipiert oder ebenfalls nicht oder nur teilweise evaluiert wurden (Hilliard et al. 2006a; Hacker et al. 2007). In vielen wissenschaftlichen Arbeiten ist daher die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu anderen Studien aufgrund der Vielzahl an verschiedenen klinischen Klassifikationsinstrumenten für hämophile Personen problematisch oder nicht möglich (Kleijn et al. 2005). Mithilfe der gewonnenen Ergebnisse werden nun die zentralen Fragestellungen von Studienteil I zur Überprüfung der Hauptgütekriterien des Wuppertal Haemophilia Joint Scores hinsichtlich der Etablierung des Klassifizierungssystems diskutiert.

##### 5.1.1 Objektivitätsanalyse

Die Analyse der Objektivität bzw. Inter-Observer-Reliabilität erfolgte mittels Wuppertal Haemophilia Joint Scores (WHJS, klinischer Teil) bei einer Stichprobe von  $N = 23$  Patienten mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie. Sie wiesen sehr hohe Übereinstimmungen zwischen den Ratern auf (Klinischer Gesamtscore:  $ICC_{2,1} = 0,938$ ; KI: 0,860-0,973). Die zu beiden Messzeitpunkten erfassten Scores der Einzelgelenke (WHJS) zeigten ebenfalls gute bis exzellente Übereinstimmungen auf ( $ICC_{2,1} = 0,817$  bis  $0,951$ ; KI: 0,616-0,979). Diese Ergebnisse des Wuppertal Haemophilia Joint Score spiegelten sich auch in der Korrelationsanalyse wider (Klinischer Gesamtscore:  $r_s = 0,950$ ; Einzelscore: von  $r_s = 0,768$  bis  $r_s = 0,942$ ;  $p \leq 0,01$ ). Ein stetig an Bedeutung zunehmendes, akzeptiertes, anerkanntes und unverzichtbares Messverfahren zur Ergebnisdarstellung vergleichender Messmethoden ist der Bland-Altman-Plot, der in der vorliegenden Arbeit ebenfalls Anwen-

## Diskussion

---

derung findet (Petersen et al. 1997). Die Bland-Altman-Diagramme lieferten im Gesamtscore (WHJS) ausschließlich gute Übereinstimmungen.

Die ausgezeichneten Resultate ( $ICC_{2,1}$ ,  $r_s$ ) der Inter-Observer-Reliabilität des WHJS sind u.a. darauf zurückzuführen, dass die Rater intensive Schulungen zum Untersuchungsablauf unter Berücksichtigung des angefertigten Richtlinienkatalogs (siehe Anhang: IV.I (5) Richtlinien/Ablauf des Wuppertal Haemophilia Joint Scores) durchgeführt und die standardisierten Testinstruktionen eingehalten haben. Trotzdem sei zu erwähnen, dass ein Rater zum Zeitpunkt der Untersuchungen wenig Erfahrungen mit dem Krankheitsbild Hämophilie hatte. Die deskriptive Darstellung des Boxplots wies weder auf Extremwerte noch auf „Ausreißer-Werte“ hin. Die Bland-Altman-Plots des Wuppertal Haemophilia Joint Scores zeigten über einen großen Bereich eine konstante Messgenauigkeit. Lediglich der Gesamtscore präsentierte vereinzelt Defizite in der Präzision und Richtigkeit. Diese Messungenauigkeiten sind mit der Tatsache zu erklären, dass beide Untersucher unterschiedliche Voraussetzungen in der klinischen Messroutine besaßen und damit ein nicht eins zu eins vergleichbarer Erfahrungsschatz bei beiden Rater vorlag. Des Weiteren könnten vermutlich mögliche Ursachen in der unterschiedlichen Score-Zusammensetzung im Hinblick auf die subjektiven Parameter zurückzuführen sein, wie bspw. bei den Parametern Schwellung oder Krepitation, bei denen die Sensitivität in der Detektion des Schweregrades (vier mögliche einzuschätzende Stufen) aufgrund des subjektiven Sicht- und Tastbefundes beim „ungeübten“ Rater etwas herabgesetzt sein kann. In der vorliegenden Forschungsarbeit bestätigen die ICC-Werte der Kontrollgruppe erwartungskonform geringere Objektivitätswerte ( $ICC_{2,1} = 0,200-0,728$ ). Dies ist darauf zurückzuführen, dass der WHJS als Messinstrument für das spezifische Krankheitsbild der hämophilen Arthropathie entwickelt wurde und einer Messroutine bedarf. Trotz des festgelegten und definierten Einschlusskriteriums von „gelenkgesunden Kontrollprobanden“ lagen kleinste arthrotische Veränderungen im Kontrollkollektiv vor, die auch mithilfe des WHJS erfasst werden konnten, jedoch aufgrund der unterschiedlichen Expertise und Berufspraxis der Untersucher zum Teil verschiedene Score-Ergebnisse erbrachten. Angesichts dieser Tatsache sollte im Rahmen von weiteren Studien eine höhere Stichprobenanzahl angestrebt werden, um hierzu eine bessere Repräsentativität zu gewährleisten.

## Diskussion

---

Im Hinblick auf die statistische Herangehensweise wird der ICC als adäquates Messverfahren für die Inter-Observer-Reliabilität (Feldman et al. 2011; Fischer and De Kleijn 2012) vorgeschlagen, da systematische und zufällige Fehler in die Analyse mit einbezogen werden (Shrout 1979; Stengel 2010). Ebenfalls ist der Korrelationskoeffizient nach Spearman eine übliche statistische Maßzahl (Silva et al. 2008), obwohl dieser wie bereits beschrieben, lediglich den Zusammenhang angibt, aber nicht den Grad der Übereinstimmung (Grouven et al. 2007). Zudem sind die erhobenen Messdaten mit korrespondierenden Studien zur Überprüfung der Interrater- bzw. Inter-Observer-Reliabilität und damit zur Objektivität weitestgehend vergleichbar (Hacker et al. 2007; Hilliard et al. 2006a; Fischer und Kleijn 2013b). Für den Wuppertal Haemophilia Joint Score können im Vergleich zum HJHS (Gesamtscore: ICC = 0,83; Einzelgelenke: ICC = 0,20-0,80) konstant höhere ICC-Werte nachgewiesen werden, lediglich die limits of agreement (LoA) bei zweifacher Standardabweichung zeigten für den WHJS etwas geringere Übereinstimmungen, wobei hierbei die Vergleichbarkeit in Bezug auf die Stichprobengröße und die pädiatrischen Daten berücksichtigt werden müssen (Hilliard et al. 2006a). Zu diesem Aspekt kann eine ähnliche Vergleichsanalyse zwischen den Daten von Hillard et al. und den klinischen Untersuchungen von Jugendlichen und Erwachsenen aus dem Jahre 2012 mit einer etwas geringeren festgestellten Inter-Observer-Reliabilität herangezogen werden (Tab. 98).

## Diskussion

Tab. 98: „Using the hemophilia joint health score (HJHS) in adult patients: Testing inter-rater reliability“ (Fischer and De Kleijn 2012; Hillard 2006)

	Study I (N = 12)	Study II (N = 8)	Hillard et al. (N = 8)
Nr. of physiotherapists	3	4	4
Severe hemophilia	67 %	50%	100 %
Age (median, range)	17,8 (14-30)	21,4 (17-31)	7,0 (4-13)
On prophylaxis	58 %	38 %	100 %
Range of scores measured	0-38	0-11	0-43
Patients with mean score >3	11 %	6 %	21 %
Overall ICC of total scores	<b>0,80</b>	<b>0,59</b>	<b>0,86</b>
Joints scores with $\geq 4$ points difference	16 %	8 %	38 %-40 %

Fischer und Kleijn untersuchten in einer weiteren Studie den Gelenkstatus von 22 hämophilen Patienten (15 mit einer schweren Hämophilie) im Alter von 14 bis 30 Jahre und die Inter-Observer-Reliabilität des HJHS sowie eine „Kurzversion“ HJHS 1.0<sub>Short</sub> des HJHS (Eliminierung der Ganganalyse) hinsichtlich der Reliabilität. In beiden Versionen wurden sehr gute Ergebnisse (ICC = 0,84 und ICC = 0,83) erzielt. Der HJHS scheint eine zufriedenstellende Alternative zum WFH-Score für hämophile Kinder im Alter von 4-18 Jahren zu sein. Für Jugendliche und junge Erwachsene existieren drei Versionen des HJHS (HJHS 1.0, HJHS 1.0<sub>Short</sub>, HJHS 2.1), was teilweise zu Verunsicherungen in der Anwendbarkeit führt. Neuere Studien verwenden bspw. den Score HJHS für adulte hämophile Patienten (den Uijl et al. 2011; Khawaji et al. 2012; den Uijl et al. 2014), obwohl die Ursprungsversion für Kinder entwickelt wurde. Daher ist auf eine aktuelle Studie von Nijdam et al. zu verweisen, die aufgrund von kontroversen Ergebnissen im Rahmen der Reliabilitätsuntersuchungen eine einheitliche und standardisierte Herangehensweise des HJHS sowie weitere Inter-Observer-Reliabilitäts-Messungen fordert (Nijdam et al. 2015a).

Zusammenfassend kann bestätigt werden, dass unter Berücksichtigung der Testinstruktionen der Wuppertal Haemophilia Joint Scores (klinischer Teil) den Gelenkstatus bei adulten hämophilen Personen gut objektiv erfassen kann. Daher kann die erste Fragestellung, ob der Wuppertal Haemophilia Joint Score objektiv ist, bestätigt werden, wobei eine Restfehlervarianz bei einem ICC unter 1 immer besteht.

### 5.1.2 Reliabilitätsanalyse

Grundsätzlich wurde für die Test-Retest-Analyse, wie bei der Objektivitätsanalyse nur der klinische Teil des Wuppertal Haemophilia Joint Scores verwendet. In dieser Teilstudie (Studienteil I) ergaben die Untersuchungen zur Test-Retest-Reliabilität für den Intraklassen-Korrelation-Koeffizienten  $ICC_{2,1}$  exzellente Ergebnisse. Bei einer Stichprobe von 25 Patienten mit schwerer Hämophilie wurde jeder Patient in einem Messintervall von 24 Stunden zu zwei Messzeitpunkten mittels WHJS untersucht. Für den klinischen Gesamtscore (WHJS) zeigte die Analyse einen sehr starken  $ICC_{2,1}$  von 0,994 (KI: 0,986-0,997). Die an beiden Messzeitpunkten erhobenen WHJS-Scores der Einzelgelenke wiesen ebenfalls exzellente Übereinstimmungen auf ( $ICC_{2,1} = 0,954$  bis  $0,983$ ; KI:  $0,910$ - $0,992$ ). Darüber hinaus konnten anhand der Datenanalyse geringe mittlere Differenzen zwischen den Messzeitpunkten nachgewiesen werden. Die Resultate des ROM, ein aus dem Scoreystem herausgelöster, wichtiger Parameter, präsentierten ebenfalls ausgezeichnete  $ICC_{2,1}$ -Werte von  $0,945$  bis  $0,995$  für die Einzel- und Gesamtbetrachtung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores. Die Bland-Altman-Plots zeigten hohe Übereinstimmungen der Scoredaten der Tag-zu-Tag-Messungen. Diese Ergebnisse schließen auf eine hohe Messgenauigkeit.

Zusammenfassend sprechen die hohen ICCs des Wuppertal Haemophilia Joint Score für eine sehr gute Reliabilität. Die geringen mittleren wiesen auf sehr schwache systematische Abweichungen hin, die an den zur Abzissenachse parallel verlaufenden, durchgezogenen Linien in den Plots ersichtlich werden. Die hervorragende Messgenauigkeit des ROM begründet sich auf die ausführlichen Vorbereitungen (Einweisung der Funktionsweise des Goniometers), klare Strukturiertheit und Standardisierung des Messablaufes (Anlegen, Halten und Ablesen des Goniometers), wie auch andere Arbeiten zu diesem Thema postulierten (Mayerson und Milano 1984; Goodwin et al. 1992). Auch die in den 95%-Konfidenz- bzw. Übereinstimmungsgrenzen (LoA) liegenden Differenzen (y-Achse), die gegen die Mittelwerte (x-Achse) der Messungen von Tag 1 und Tag 2 abgetragen wurden, lassen eine gute Genauigkeit der Scoredaten der Tag-zu-Tag-Bestimmungen bei beiden Messmethoden vermuten (Bland und Altman 1986; Bland und Altman 1999; Giavarina 2015). Alle klinisch-orthopädischen Untersuchungen fanden unter standardisierten Bedingungen und unter Einhalten der strikten Testinstruktionen statt. Folglich kann

## Diskussion

---

von einer guten Stabilität bei der Betrachtung des Messstandards ausgegangen werden (Bortz et al. 2009). Zudem ist die statistische Vorgehensweise im Rahmen dieser Fragestellung entsprechend dieser Datenstruktur mit anderen Studien vergleichbar (Fischer et al. 2002a; Hilliard et al. 2006a; Doria et al. 2006; Hacker et al. 2007; Foppen et al. 2015; Sun et al. 2013) und birgt daher keine Fehlerquelle. Alle anderen Studien mit ähnlichen Schwerpunktfragestellungen nutzten lediglich den Korrelationskoeffizient nach Spearman, welcher lediglich den Zusammenhang zweier Messmethoden darstellt, ohne jedoch systematische Abweichungen zu berücksichtigen (Bland und Altman 1986). Des Weiteren kann festgehalten werden, dass der Einfluss der Erinnerung als Bias weitestgehend ausgeschlossen wurde, da diese komplexe klinisch-orthopädische Untersuchung (WHJS) insgesamt 148 verschiedenen Scoredaten und 24 Rohdaten (klinischer Teil des Wuppertal Haemophilia Joint Scores, exklusive der Fragebögen, Schmerzscore und NRS) pro Patient beinhaltet. Damit steht die Reliabilität in einem sehr engen Zusammenhang mit der Messqualität. Darüber hinaus fielen erwartungsgemäß die  $ICC_{2,1}$  und Konfidenzintervalle bei dem Kontrollkollektiv geringer aus. Wie bereits im Rahmen der Analyse zur Objektivität beschrieben, handelt es sich um ein hämophilie-spezifisches Klassifizierungssystem (WHJS), mit dem minimale arthrotische Veränderungen der großen Synovialgelenke, die die Kontrollprobanden zum größten Teil aufwiesen, eher schwierig zu erfassen sind.

Derzeit existieren keine Reliabilitätsuntersuchungen zum WFH-Scores nach Gilbert (Kleijn et al. 2002; Feldman et al. 2005), obwohl dieser bis heute Verwendung findet und offiziell empfohlen wird (Oldenburg et al. 2014). Lediglich der für Kinder konzipierte, Hämophilia Joint Health Score (HJHS) wurde auf Gütekriterien geprüft. Wie bereits beschrieben, wird dieses Klassifizierungssystem in der Literatur als gute und nützliche, alternative Messmethode zum WFH-Score eingestuft (Feldman et al. 2008), obwohl die Altersgrenze auf bis zu 18 Jahre in der Konzipierung festgesetzt wurde. Es fanden hierbei Reliabilitätsmessungen mit kleinen Stichproben statt ( $N = 8$ ;  $ICC = 0,86$ , Hilliard et al. 2006a; Bladen et al. 2010; Fischer und Kleijn 2012).

Im Vergleich zum HJHS zeigten die vorliegenden Daten der Test-Retest-Untersuchungen des WHJS (klinischer Teil) eindeutig höhere Reliabilitätswerte der sechs geprüften Gelenke und des klinischen Gesamtscores (Tab. 99).



## Diskussion

**Tab. 99: Vergleich der Test-Retest-Untersuchungen (ICC<sub>2,1</sub>): HJHS (Hilliard et al. 2006b) versus Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS)**

Test-Retest	KgL	KgR	SgL	SgR	EgL	EgR	WHJS HG
<b>WHJS: ICC<sub>2,1</sub></b>	0,98	0,98	0,96	0,96	0,98	0,97	<b>0,99</b>
<b>HJHS: ICC<sub>2,1</sub></b>	0,71	0,36	0,87	0,47	0,19	0,78	<b>0,89</b>

*Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gelenkscore des WHJS; Gesamtscore des HJHS (HG)*

Auch die limits of agreements des Bland-Altman-Plots des Klinischen Gesamtscores (WHJS) lagen mit -2,8 bis +6,4 bei einer zweifachen Standardabweichung deutlich niedriger als beim HJHS-Gesamtscore (-12,3 bis 13,5) (Hilliard et al. 2006a), wobei die Vergleichbarkeiten zum Wuppertal Haemophilia Joint Score aufgrund der altersspezifischen Patientenkohorte in der Gesamtheit eingeschränkt war. Des Weiteren kann zum Vergleich eine aktuelle Evaluationsstudie von Sun et al. herangezogen werden. Hierbei wurden ebenfalls 8 hämophile Kinder im Alter von 4-9 Jahren und 10-17 Jahren zu zwei Messzeitpunkten mit dem Ziel der Reliabilitätsüberprüfung orthopädisch untersucht. Das Ergebnis des Gesamtscores für die Test-Retest-Reliabilität (ICC) betrug 0,91. Die ICC-Resultate der Einzelgelenke lagen zwischen 0,32 und 0,93. Die LoA des Bland-Altman-Plots des HJHS-Gesamtscores lagen bei 95 % der Abweichung zwischen den Messzeiten im Bereich von -8,1 bis 10,7 (Sun et al. 2013). Die höheren und damit besseren Reliabilitätswerte (ICC<sub>2,1</sub>, LoA) des WHJS (klinischer Teil) der vorliegenden Arbeit im Vergleich zum HJHS sind vermutlich auch aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der subjektiven und objektiven Parameter erklärbar. Der Wuppertal Haemophilia Joint Score setzt sich aus fünf objektiven und vier subjektiven und der HJHS aus vier objektiven und sieben subjektiven Parametern zusammen. Daher ist der WHJS gegenüber den subjektiven, tagesabhängigen Schwankungen robuster. Eine weitere Diskussionsgrundlage bietet hierbei die die Fehlerquote bei dem subjektiven Parametern „Schmerz“, der bei den Test-Retest-Messungen mittels HJHS einen sehr geringen ICC (ICC = 0,13) erreichte (Hilliard et al. 2006a). Diese Tatsache spricht dafür, den individuellen und stark tagesabhängigen Parameter „Schmerz“ grundsätzlich in einem separaten Score zu erfassen. Im Hinblick auf die Test-Retest-Messung, welche die Reproduzierbarkeit objektivieren soll, hätte die Inkludierung des Schmerzscores aufgrund seiner Schwankungen die Daten verfälscht. Vor dem Hintergrund, dass die injizierten Gerinnungsfaktoren grundsätzlich auch als Schmerzmittel wirken und zum an-

## Diskussion

---

deren 48 % der 25 untersuchten Patienten Schmerzanalgetika (häufig/gelegentlich) verwendeten, bestärkte dies die Entscheidung der Eliminierung des Schmerzscore. Schon im Jahre 1987 hatten Clauss et al. vorgeschlagen, einen Schmerzscore mit differenzierten Abstufungen zu entwickeln und die Parameter „Kontraktur“ und „Arthropathie“ des WFH-Scores eine höhere Bedeutung in Form einer feineren Differenzierung zu kommen zulassen, so wie es im Wuppertal Haemophilia Joint Score berücksichtigt wurde (Clauss et al. 1987). Zudem belegen zahlreiche Studien, dass der HJHS in modifizierter Weise verwendet wird, da bspw. in fast allen Studien die Ganganalyse und Kraftmessung vernachlässigt bzw. vollkommen unberücksichtigt in die Gesamtscore-Summierung eingehen (Oymak et al. 2014; den Uijl et al. 2011; Feldman et al. 2011). Darüber hinaus fehlt die Erfassung der Pronation- und Supinationsbeweglichkeit. Zur internationalen Vergleichbarkeit ist es jedoch dringend erforderlich, den für Kinder entwickelten HJHS in seiner Gesamtheit bestehend aus elf Items anzuwenden oder grundsätzlich neu zu strukturieren und die redundanten Teilgebiete aus dem HJHS-Gesamtscore zu eliminieren, so wie die Arbeitsgruppe um Feldmann et al. in seiner Studie von 2011 vorschlug (Feldman et al. 2011).

Abschließend kann konstatiert werden, dass der HJHS nicht bei adulten Patienten mit Hämophilie verwendet werden sollte, da dieser lediglich für die Gelenkbeurteilung hämophiler Kinder entwickelt wurde, wie u.a. die Studie von Oymak et al. belegt. Diese Untersuchung umfasst eine Stichprobe von 38 hämophilen Patienten im Alter von 2-18 Jahren und konnte nachweisen, dass zwischen den Ergebnissen des HJHS-Scores und der MRT-Auswertungen eine hohe Korrelation bestand und dass dieses Scoresystem als „first-line tool“ bei hämophilen Kindern oder Jugendlichen mit überwiegend noch nicht manifesten Arthropathien verwendet werden sollte (Oymak et al. 2014). Adulte hämophile Patienten weisen jedoch zum Teil sehr starke Gelenkveränderungen auf und benötigen daher die dafür konzipierte Untersuchungsmethode, die u.a. auch das Bewegungsausmaß in seiner Gesamtheit erfasst. Der HJHS beinhaltet lediglich die Parameter Streckdefizit und Beugekontraktur, nicht jedoch die Pronation und Supination, deren Erfassung von möglichen Beweglichkeitseinschränkungen jedoch für Alltagsaktivitäten von sehr großer Bedeutung ist. Diesbezüglich konnte bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Vergleich zu Kontrollprobanden eine Beweglichkeitseinschränkung von 20 Grad festgestellt werden. Die routinemäßigen orthopädischen Beurteilungen sollten eine vollständige

Erfassung der Beweglichkeit der großen Synovialgelenke beinhalten, um Verlaufskontrollen und mögliche Sporttherapieempfehlungen zu gewährleisten.

Zusammenfassend kann mit diesen statistisch überprüften Ergebnissen die zweite Fragestellung des Studienteils I wie folgt beantwortet werden: Die Qualitätsüberprüfung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores zur Gesamtbeurteilung und differenzierten Bewertung der hämophilen Arthropathie (Gesamtscore der sechs großen Synovialgelenke und Bewertung der Einzelgelenke) liefert als standardisiertes Messprotokoll bei erwachsenen Patienten exzellente reproduzierbare Messergebnisse.

### 5.1.3 Validitätsanalyse

Typische Kennzeichen der hämophilen Arthropathie, wie u.a. Veränderungen der Synovialis und des Knorpels, Epiphysenvergrößerungen, Erosionen, subchondrale Unregelmäßigkeiten, Gelenkverschmälerung bis zu Gelenkdestruktionen als Spätfolgen können mit konventionellen Röntgenaufnahmen der Gelenke gut dokumentiert werden. Daher ist das von Pettersson 1980 entwickelte radiologisch-bildgebende Scoresystem bis heute von großer Bedeutung (Pettersson et al. 1980b), vor allem um die Krankheitsprogression objektiv zu verfolgen. Der Pettersson-Score gilt als international etabliertes und evaluiertes Klassifizierungsinstrument zur Beurteilung der hämohilen Arthropathie (Monahan et al. 2012; Zacher et al. 2007). Daher wurden die vorliegenden Daten anhand vom Musculo-Skeletal Committee der World Federation of Hemophilia (WFH) empfohlenen Pettersson-Scores als Referenz zur Validitätsprüfung des WHJS untersucht (Srivastava et al. 2012).

Zur Überprüfung der Kriteriumsvalidität des Wuppertal Haemophilia Joint Scores, um den Grad der Genauigkeit und damit die empirische Validität nachzuweisen (Lienert und Raatz 1998, S. 56), wurden 41 Gelenke (Knie-, Sprung, Ellenbogengelenke) von zwei Ratern (Orthopäde/Radiologe) mithilfe des Pettersson-Scores ausgewertet. Mit der hier verwendeten Referenzmethode kann definiert werden, welcher Zusammenhang zwischen dem Konstrukt (WHJS) und dem korrespondierenden Kriterium (evaluiertes Pettersson-Score) besteht (Ramstedt 2010). Die höchste Korrelation ( $r_s = 0,635$ ,  $p < 0,01$ ) konnte zwischen dem Pettersson-Score (Rater 1) und dem WHJS (Klinischer Gesamtscore) nachgewiesen werden. Der vom Rater 2 er-

## Diskussion

---

hobene Pettersson-Score zeigte einen etwas geringeren Zusammenhang auf gemäß der Interpretationseinteilung nach Bühl (Bühl 2008). Die Erkenntnisse aus den Betrachtungen der Einzelgelenke bewiesen mittlere bis hohe Korrelationen zwischen den gescorten Gelenken und den dazu ausgewerteten Pettersson-Scores für den Wuppertal Haemophilia Joint Score ( $r_s = 0,480-0,849$ ,  $p < 0,05$ ).

Zur Vergleichsanalyse kann festgehalten werden, dass es kaum Untersuchungen zur Validität mit ähnlichen Scoringsystemen gibt. Eine 2011 veröffentlichte Studie bietet zur methodischen Herangehensweise und Qualitätsüberprüfung eine gute Vergleichbarkeit. Mithilfe des für Kinder konzipierten Scoresystem (HJHS) wurden 225 hämophile Kinder orthopädisch untersucht. Auch hier zeigte sich, dass es sich um ein valides Messinstrument handelt. Der Vergleich der klinischen Untersuchungsinstrumente (HJHS vs. WFH) erbrachte zudem, dass der HJHS sensitiver und 97 % effektiver misst als der WFH-Score. In diesem Zusammenhang sei jedoch darauf zu verweisen, dass der nicht evaluierte WFH-Score als objektive Referenzmethode eher ungeeignet ist. Es sollte daher immer eine objektive Methode zur Prüfung und Bestätigung der Validität herangezogen werden. Im Hinblick auf die Pettersson-Scores der vorliegenden ausgewerteten Daten ist auch zu beachten, dass die untersuchten Patienten ein Durchschnittsalter von 50 Jahren aufwiesen und damit teilweise schwerste Gelenkdestruktionen bewertet werden mussten. Beide Rater berichteten diesbezüglich von Auswertungsproblemen bzw. Unsicherheiten in der Bewertung des Items „subchondrale Oberfläche“ und den dazugehörigen Klassifizierungsebenen. Zudem war auffällig, dass die Normwerte der Dorsalextension und Plantarflexion grundsätzlich unrealistisch zu erreichen waren. Auch andere Autoren verweisen auf unklare und uneinheitliche Normwertangaben (Miehle 2000; Dölken und Hüter-Becker 2011; Albrecht und Meyer 2014) wie auch im Kapitel 5.2.1 nachzulesen ist. Die Untersuchungen von Kim et al. bestärken diese Problematik bzgl. methodischer Schwierigkeiten der Sprunggelenksmessungen sowie der Referenzwerte zu Beweglichkeitsangaben (Kim et al. 2011). Daher kann ein möglicher Einfluss auf die Ergebnisse der Sprunggelenksuntersuchung nicht ausgeschlossen werden, insbesondere weil in diesem Zusammenhang die geringsten Korrelationen nachzuweisen waren. Die Fortsetzung der Qualitätsüberprüfung (Konstruktvalidität) des Wuppertal Haemophilia Joint Scores ist von großer Bedeutung, um die Anzahl der Scoringsysteme einzugrenzen, mit einem einheitlichen Klassifizierungssystem

## Diskussion

---

die hämophile Arthropathie zu bewerten und um internationale Vergleichbarkeit zu gewähren. Insgesamt sind Vergleichsanalysen mit anderen Untersuchungen aufgrund der unterschiedlichen Einhaltung der Testinstruktionen, Stichprobengrößen und statistischen Verfahren nur beschränkt möglich. Zukünftig könnten diese Untersuchungen basierend auf einer größeren Stichprobenzahl, mit mindestens drei Ratern (drei Radiologen) und durch eine weitere Referenzmethode, wie bspw. der Sonographie komplettiert werden, um die Ergebnisse zur Validität vollständig abzuschließen und um eine noch höhere Präzision zu erreichen. Zahlreiche Autoren verweisen darauf, dass die Sonographie als sehr gut geeignet gilt, um die hämophile Arthropathie in einem frühen Stadium abbilden und beurteilen zu können (Melchiorre et al. 2011; Muça-Perja et al. 2011; Ligocki et al. 2017). Insgesamt kann in Bezug auf die dritte Fragestellung hervorgehoben werden, dass die Qualitätsüberprüfung valide Ergebnisse hinsichtlich des WHJS erbrachte. Für weitere Fragestellungen in diesem Zusammenhang und zur Überprüfung der Konstruktvalidität des WHJS ist die Evaluation des WFH-Scores notwendig, um eine Vergleichsanalyse zwischen WFH-Score und WHJS, insbesondere der Sensitivität in Anlehnung an Feldmann et al. durchzuführen (Feldmann et al. 2011). Die hierfür notwendigen Daten stehen zur Verfügung, da die Rückrechnungsmöglichkeit vom WHJS zum WFH-Score bei der Konzeption des WHJS mit einbezogen wurde.

Zusammenfassend kann für Studienteil I festgehalten werden, dass die Analyse zur Überprüfung der Gütekriterien eine gute bis exzellente Inter-Observer-Reliabilität (Objektivität), ausgezeichnete Ergebnisse zur Test-Retest-Reliabilität (Reliabilität) sowie gute Ergebnisse der Kriteriumsvalidität für den WHJS liefert. Unter Einhalten der standardisierten Testinstruktionen und durch das Wissen der Stärken sowie der Limitationen ist ein fokussierter praktischer Einsatz des WHJS möglich. Zukünftige Workshops und Schulungen können hierzu angeboten werden. Die Feinabstufungen der inkludierten Untersuchungsparameter ermöglichen eine umfassende und zuverlässige Quantifizierung. Der WHJS stellt daher ein in der Diagnostik geeignetes Klassifizierungsinstrument zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie adulter Patienten mit Hämophilie dar. Wie die Daten gezeigt haben, können auch unerfahrene Untersucher unter Berücksichtigung der Richtlinien des Testprotokolls zügig angeleitet werden. Mithilfe des WHJS kann der Gelenkstatus nicht nur reliabel, sondern auch objektiv und valide erfasst werden. Zukünftig sollte der WHJS als Ersatz

für den nicht evaluierten und fehlerbehafteten WFH-Score zum Einsatz kommen und könnte dazu beitragen, weitere Fragestellungen hinsichtlich Alter und Therapie-regime zu beantworten sowie die Quantifizierung von Gelenkschäden durch sport-, physio- und bewegungstherapeutischer Trainingsprogrammen einfach und kosten-günstig zu erfassen.

### **5.2 Studienteil II – Gelenkstatus und Alter**

Nachdem der Wuppertal Haemophilia Joint Score durch die Qualitätsprüfung mittels Evaluierung der Testgütekriterien im Studienteil I als geeignetes Instrument zur Quantifizierung der hämophilen Arthropathie eingestuft wurde, wird nun die Gelenk-situation von Kontrollprobanden und erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophi-lie im Kontext verschiedener Altersdekaden, des Schmerzverhaltens und der Le-bensqualität diskutiert.

#### **5.2.1 Kontrollprobanden – Gesamtgruppenanalyse**

Die statistische Analyse der Gelenkdaten bei 103 erwachsenen Kontrollprobanden ergab, dass alle sechs untersuchten Gelenke geringe Scores (Einzelscores und WHJS) aufzeigten und damit einen gesunden Gelenkzustand aufwiesen. Trotzdem zeigten die Kniegelenke (Klinischer Gelenkscore links:  $3,6 \pm 1,2$ ; rechts:  $3,3 \pm 1,1$  Scorepunkte) deskriptiv den höchsten Gelenkscore innerhalb des WHJS im Ver-gleich zu den Sprung- (links:  $3,0 \pm 1,3$ ; rechts:  $2,3 \pm 1,3$  Scorepunkte) und Ellenbo-gengelenken (links:  $2,2 \pm 1,0$ ; rechts:  $0,5 \pm 0,6$  Scorepunkte). Wohingegen im Rah-men der Schmerzerfassung die Sprunggelenke der Kontrollgruppe die höchsten Werte nachwiesen. Grundsätzlich ist zu bemerken, dass höhere Scorepunkte mit stärkeren funktionellen und strukturellen Gelenkschädigungen einhergehen. Wie diese Gesamtdarstellung der Gelenksituation an 103 gesunden Kontrollprobanden und damit auch die im Score verwendeten Referenz- bzw. Normwerte zu bewerten sind, kann nur mithilfe der genauen Analyse der einzelnen Parameter des Wupper-tal Haemophilia Joint Scores erfolgen.

Mittels der statistischen Einzelbetrachtung wiesen die Parameter orthopädische Hilfsmittel, Atrophie, Schwellung, Dauer der Schwellung, Krepitation und Kontraktur der Kontrollprobanden aufgrund des „orthopädisch-gesunden“ Gelenkstatus im Durchschnitt stets geringe Scorepunkte auf. Im Gegensatz dazu belegten die Er-kennnisse der Parameter Achsenabweichung und Bewegungsausmaß in diesem

## Diskussion

---

Kollektiv für einige der untersuchten Gelenke deutlich höhere Scorepunkte, was die relativ hohen Einzelscores der sechs Gelenke und den hohen WHJS (einschließlich der Schmerzscore) mit begründet. Bei dem Parameter Achsenabweichung war auffallend, dass für beide Kniegelenke im Mittel eine abweichende Varusstellung (Genu varum) (63 linke und 67 rechte Kniegelenke, 1-5 Grad) erfasst wurde. Mithilfe der 206 untersuchten Kniegelenke kann damit eindeutig bestätigt werden, dass eine O-Bein-Deformität bzw. Varusstellung der Kniegelenke bei männlichen Erwachsenen nicht selten ist und sich mit den in der Literatur veröffentlichten Erfahrungen decken (Hierholzer & Müller 1984). Die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Ergebnisse stimmen mit den Aussagen der geschlechtsspezifischen Unterschiede im Rahmen der Beinachsenuntersuchung von Hierholzer und Müller überein, bei denen die männlichen Probanden in 60 % der Fälle ein Genu varum und in 12 % ein Genu valgum aufwiesen (Hierholzer & Müller 1984). In der vorliegenden Studie waren es 63,1 % männliche Erwachsene mit einer leichten O-Bein-Deformität (1-5 Grad Abweichung). Zu diesem Punkt kann eine weitere Studie herangezogen werden, deren Aussagen sich mit unseren Ergebnissen decken. Gupta et al. gehen davon aus, dass aufgrund der Achsen-Deformität der mediale Bereich häufiger arthrotisch verändert ist als der laterale Bereich (Gupta et al. 2004). Hepp und Debrunner sehen die Valgus- und Varusstellung im engen Zusammenhang mit der Entstehung einer Gonarthrose und schlussfolgern, dass eine mediale Gonarthrose langfristig zu einer O-Bein- und eine laterale Gonarthrose zu einer X-Bein-Deformität führt (Hepp et al. 2004). Es ist anzunehmen, dass aufgrund der stärkeren Kompressionsbelastungen bei Fehlstellungen der Gelenkflächen zueinander strukturelle Veränderungen die Folge sein können (Nagaosa et al. 2000). Die Achsenfehlstellung stellt also aufgrund der erhöhten lokalen Druckbelastung ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Gonarthrose dar und aufgrund der veränderten physiologischen Belastungsverteilung kann es zu einer beschleunigten Degeneration des hyalinen Knorpels mit resultierenden Gelenkspaltverschmälerung und vermehrter subchondraler Sklerosierung kommen (Nagaosa et al. 2000). In Untersuchungen von Sharma wurde gezeigt, dass Kniegelenke mit einem Genu varum ein vierfach erhöhtes Risiko besitzen, eine mediale Gonarthrose zu entwickeln. Das Risiko für eine laterale Gonarthrose bei Kniegelenken mit einem Genu valgum ist um das Fünffache erhöht (Sharma 2001; Sharma et al. 2001). Zudem ist der Einfluss der Kniegelenksfehlstellungen

## Diskussion

---

auf den Gelenkstatus in jedem Falle vom Konstitutionstyp, Alter und Geschlecht abhängig (Hierholzer & Müller, 1984; Wirtz 2011).

Ähnliche Ergebnisse bezüglich der Score-Zuteilungen wiesen die ausgewerteten Sprunggelenksuntersuchungen auf. Auch hierbei konnte eine Varusstellung bis 5 Grad bei ca. 15 % und eine Valgusstellung bis zu 10 Grad bei fast 70 % der Kontrollprobanden nachgewiesen werden. Zudem zeigten 5 Sprunggelenke einen Pes varus größer 5 Grad und erhielten damit einen Score von 2 Punkten. Es ist davon auszugehen, dass die Schmerzerfassung in Form des leicht erhöhten Schmerzscores für beide Sprunggelenke im engen Zusammenhang mit den erfassten Fehlstellungen steht. Im Hinblick auf die Score-Bewertung ist anzumerken, dass prinzipiell sehr wenig übereinstimmende Aussagen zu den Normwerten der Achsenstellung hinsichtlich der Knie- und Sprunggelenke existieren (Walker et al. 1984; Roaas und Andersson 1982). Daher entschied sich die Arbeitsgruppe für die Normwerte des WFH-Score (Gilbert 1993) und des Colorado-Scores (Manco-Johnson et al. 2000). Der noch nicht vollständig evaluierte (Nijdam et al. 2015b) und für Kinder konzipierte HJHS Score kam für diese Entscheidung nicht in Frage, da für dieses Testitem lediglich eine zweistufige Einteilung (Scorepunkt 0 oder 2) vorlag und keinerlei Referenzwerte im klinischen Befundprotokoll darlegt wurde (Hilliard et al. 2006a). Die Bedeutung der exakten Messung hinsichtlich Achsenabweichungen und die dadurch resultierende differenzierte Score-Gewichtung wird durch eine Untersuchung von Abidi et al. bestärkt. Sie gehen davon aus, dass bereits eine geringe Fehlstellung eine starke Mehrbelastung für das Gelenk bedeuten kann (Abidi et al. 2000).

Die Erkenntnisse aus der statistischen Auswertung der Beweglichkeit belegen, dass sich ein Großteil der Ergebnisse von den in der Literatur beschriebenen Normwerten abhebt und damit Einfluss auf den Gesamtscore nimmt. Zudem existiert kein Konsens über die Beweglichkeitsnormwerte der untersuchten Gelenke sowie über die unterschiedlichen Richtlinien bezüglich der Bewegungsamplituden (Abdolvahab-Emminger und Benz 2005; Hepp et al. 2004; Soucie et al. 2011; Gupta et al. 2013; Miehle 2000; Dölken und Hüter-Becker 2011; Albrecht und Meyer 2014), obwohl das Bewegungsausmaß (ROM), als das am häufigsten verwendete Verfahren zur Überprüfung des Gelenkstatus einzustufen ist (Raffini und Manno 2007). Der Wuppertal Haemophilia Joint Score beinhaltet gemäß der hämophilie-spezifischen Litera-



## Diskussion

turvorgabe (Gilbert 1993; Soucie et al. 2011) für die Sprunggelenke einen „großen“ ROM von 20 Grad Dorsalextension und 50 Grad Plantarflexion sowie eine Hyperextension von 5 Grad für die Knie- und Ellenbogengelenke, um die Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu ermöglichen. Der ROM der Sprunggelenke war hierbei am auffälligsten, da die Beweglichkeit im Durchschnitt 17 Grad unter dem Normwert lag. Zudem war eine Hyperextension von 5 Grad der Kniegelenke unabhängig von geschlechtsspezifischen Merkmalen, wie es in der Literatur beschrieben wird, nur selten möglich. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie (Soucie et al. 2011) mit einer der größten Stichproben weltweit von insgesamt 676 gesunden weiblichen und männlichen Personen, die den Range of Motion von Knie, Sprung-, Ellenbogen-, Schulter- und Hüftgelenk klinisch und orthopädisch untersuchten, ist der Abbildung 86 zu entnehmen.

Joint motion	Age 2–8*	Age 9–19*	Age 20–44*	Age 45–69*
<b>Females (N)</b>	39	56	143	123
Hip extension	26.2 (23.9–28.5)	20.5 (18.6–22.4)	18.1 (17.0–19.2)	16.7 (15.5–17.9)
Hip flexion	140.8 (139.2–142.4)	134.9 (133.0–136.8)	133.8 (132.5–135.1)	130.8 (129.2–132.4)
Knee flexion	152.6 (151.2–154.0)	142.3 (140.8–143.8)	141.9 (140.9–142.9)	137.8 (136.5–139.1)
Knee extension	5.4 (3.9–6.9)	2.4 (1.5–3.3)	1.6 (1.1–2.1)	1.2 (0.7–1.7)
Ankle dorsiflexion	24.8 (22.5–27.1)	17.3 (15.6–19.0)	13.8 (12.9–14.7)	11.6 (10.6–12.6)
Ankle plantar flexion	67.1 (64.8–69.4)	57.3 (54.8–59.8)	62.1 (60.6–63.6)	56.5 (55.0–58.0)
Shoulder flexion	178.6 (176.9–180.3)	171.8 (169.8–173.8)	172.0 (170.9–173.1)	168.1 (166.7–169.5)
Elbow flexion	152.9 (151.5–154.3)	149.7 (148.5–150.9)	150.0 (149.1–150.9)	148.3 (147.3–149.3)
Elbow extension	6.8 (5.2–8.4)	6.4 (4.7–8.1)	4.7 (3.9–5.5)	3.6 (2.6–4.6)
Elbow pronation	84.6 (82.8–86.4)	81.2 (79.6–82.8)	82.0 (81.0–83.0)	80.8 (79.7–81.9)
Elbow supination	93.7 (91.4–96.0)	90.0 (88.0–92.0)	90.6 (89.2–92.0)	87.2 (86.0–88.4)
<b>Males (N)</b>	55	48	114	96
Hip extension	28.3 (27.2–29.4)	18.2 (16.6–19.8)	17.4 (16.3–18.5)	13.5 (12.5–14.5)
Hip flexion	131.1 (129.4–132.8)	135.2 (133.0–137.4)	130.4 (129.0–131.8)	127.2 (125.7–128.7)
Knee flexion	147.8 (146.6–149.0)	142.2 (140.4–144.0)	137.7 (136.5–138.9)	132.9 (131.6–134.2)
Knee extension	1.6 (0.9–2.3)	1.8 (0.9–2.7)	1.0 (0.6–1.4)	0.5 (0.1–0.9)
Ankle dorsiflexion	22.8 (21.3–24.3)	16.3 (14.9–17.7)	12.7 (11.6–13.8)	11.9 (10.9–12.9)
Ankle plantar flexion	55.8 (54.4–57.2)	52.8 (50.8–54.8)	54.6 (53.2–56.0)	49.4 (47.7–51.1)
Shoulder flexion	177.8 (176.7–178.9)	170.9 (169.1–172.7)	168.8 (167.3–170.3)	164.0 (162.3–165.7)
Elbow flexion	151.4 (150.8–152.0)	148.3 (146.8–149.8)	144.6 (143.6–145.6)	143.5 (142.3–144.7)
Elbow extension	2.2 (0.9–3.5)	5.3 (3.6–7.0)	0.8 (0.1–1.5)	-0.7 (-1.5 to 0.1)
Elbow pronation	79.6 (78.8–80.4)	79.8 (77.8–81.8)	76.9 (75.6–78.2)	77.7 (76.5–78.9)
Elbow supination	86.4 (85.3–87.5)	87.8 (85.7–89.9)	85.0 (83.8–86.2)	82.4 (80.9–83.9)

\*Data are presented as mean (95% confidence interval).

**Abb. 86: Range of Motion (ROM) der großen Synovialgelenke bei 674 gesunden Personen stratifiziert nach Geschlecht und Alter (entnommen von Soucie et al. 2011)**

Die im Rahmen des WHJS verwendeten Referenzwerte decken sich mit denen der genannten Studie. Damit kann im Hinblick auf die Fragestellung bestätigt werden, dass die Referenzwerte geeignet sind, jedoch eine Auffälligkeit bei den Kontrollprobanden bezüglich der Sprunggelenksbeweglichkeit festzuhalten ist (Soucie et al. 2011).

### 5.2.2 Kontrollprobanden – Subgruppenanalyse

Im Rahmen der Korrelationsanalyse des Normkollektivs konnte lediglich ein geringer Zusammenhang von 0,338 zwischen dem Gelenkstatus und dem Alter (Klinischer Gesamtscore:  $r_s = 0,338$ ,  $p \leq 0,01$ , Wuppertal Haemophilia Joint Score:  $r_s = 0,320$ ,  $p \leq 0,01$ ) detektiert werden. Die Schmerzen korrelierten überhaupt nicht mit dem Alter. Im Allgemeinen ist der Alterungsprozess mit einer Verschlechterung der Leistungsfähigkeit und auch mit einem Rückgang der Skelettmuskulatur assoziiert (Berger und Doherty 2010). Eine Ursache für die geringe Korrelation könnte in der Itemzusammensetzung des Wuppertal Haemophilia Joint Scores liegen, da die von den Normwerten abweichende Beweglichkeitsreferenz hier heraussticht und grundsätzlich eine starke Gewichtung für den Gesamtscore annimmt. Aus der Korrelationsanalyse wird klar, dass sich die Gelenkbeweglichkeit im Alterungsprozess nicht verschlechterte entgegen den in der Literatur beobachteten Aussagen, welche in nahezu allen Gelenken arthrosespezifische Veränderungen darlegen (Garstang und Stitik 2006). Dass sich die Schmerzen im Alter nicht grundsätzlich verschlimmern, zeigen auch andere Untersuchungen, die bestätigen, dass die Schmerzwahrnehmung im Alterungsprozess stagnieren kann (Pickering et al. 2001).

Wird der erfasste Schmerzscore aus dem Wuppertal Haemophilia Joint Score eliminiert, dann unterschieden sich zudem die 50- bis 59-Jährigen hinsichtlich des Gelenkstatus von den 30- bis 39-Jährigen und von den 20- bis 29-Jährigen. Gründe hierfür könnten zum einen in der Feinabstufung der Bewertungsskala jedes einzelnen Parameters des Wuppertal Haemophilia Joint Scores liegen und zum anderen in den bekannten altersbedingten Gelenkveränderungen (Pickering et al. 2001; Garstang und Stitik 2006) und Beweglichkeitseinschränkungen (Günel et al. 1996). Die in dieser Dissertationsschrift ermittelten Ergebnisse (Gewicht, BMI, Bewegungsausmaß, ROM und WHJS einschließlich der erfassten Schmerzen) geben erste Hinweise darauf, dass verstärkt ab einem Alter von 40 Jahren die altersbedingten Gelenkveränderungen auftreten. Die ältesten Probanden (60-69-Jährigen) wiesen geringere Werte auf. Eine Ursache besteht möglicherweise darin, dass die Stichprobenanzahl zu gering war. Weitere wissenschaftliche Untersuchungen evaluierten ebenfalls neben dem Alter, das Übergewicht als weiteren wesentlichen Faktor (Manninen et al. 1996; Govers et al. 2014). Durch die dauerhafte Überlastung und ungleichmäßige Lastenverteilung der tragenden Gelenke, die daraus resultierende

Beschleunigung des Proteoglykanenabbaus und Verringerung der Knorpelsynthese steigt das Risiko bei der Entstehung einer Arthrose immens (Anderson und Felson 1988; Susanne Fuchs 2004).

Zusammenfassend ist im Hinblick auf die Fragestellung festzustellen, dass die nicht-hämophilen Kontrollprobanden gemäß des grundlegend formulierten Einschlusskriteriums weitestgehend „gelenkgesund“ waren, sich jedoch insbesondere für das Bewegungsausmaß der Sprunggelenke und für die Extensionsfähigkeit der Kniegelenke auffällige Defizite bzw. Abweichungen zur Norm nachweisen ließen. In diesem Zusammenhang und bezogen auf die Fragestellung sind die im Wuppertal Haemophilia Joint Score weiteren verwendeten Referenz- und Normwerte jedoch als gut geeignet einzuschätzen. Hinsichtlich der Altersstruktur konnte gezeigt werden, dass bei den 103 untersuchten Kontrollprobanden eine geringe Korrelation zwischen dem Gelenkstatus und dem Alter bestand. Im Rahmen der Alterssubgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass die vierte Altersdekade im Vergleich zu den 20-bis 30-Jährigen einen eindeutig höheren WHJS aufwies. Wird nur die Gelenksituation (WHJS exklusive Schmerzscore) betrachtet, konnte sogar ein signifikanter Unterschied zwischen der Altersgruppe I (20-29 Jahre) und IV (50-59 Jahre) und zwischen der Altersgruppe II (30-39 Jahre) und IV (50-59 Jahre) detektiert werden. Es ist davon auszugehen, dass hierzu das Übergewicht (Präadipositas) der vierten Altersgruppe als weitere Ursache für den signifikant schlechteren Gelenkzustand anzusehen ist. Demnach sollte verstärkt auf die bedeutsamen Risikofaktoren geachtet werden. Abschließend ist festzuhalten, dass der hämophilie-spezifische Gelenkscore in der Lage ist, Gelenkveränderungen und die damit korrespondierenden Schmerzen auch von nicht-hämophilen Kontrollprobanden zu erfassen.

### **5.2.3 Patienten mit schwerer Hämophilie – Gesamtgruppenanalyse**

Im vorliegenden Kapitel wird zu Beginn die Gelenksituation der gesamten Hämophilie-Gruppe analysiert und anschließend die Ergebnisse der Subgruppenanalyse bezogen auf das Alter innerhalb der Hämophilie-Gruppe diskutiert. Zudem werden die altersspezifischen Daten hämophiler Patienten im Kontext altersgleicher Kontrollprobanden eingeordnet. Die Analyse dieser Querschnittstudie bei einem Patientenkollektiv von 240 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie zeigte deutlich, dass im Rahmen der Gelenkuntersuchung die Sprunggelenke (Klinischer Gelenkscore links:  $10,4 \pm 6,3$ ; rechts:  $10,9 \pm 6,4$  Scorepunkte) den höchsten WHJS aufwie-

## Diskussion

---

sen im Vergleich zu den Knie- (links:  $7,7 \pm 6,8$ ; rechts:  $7,9 \pm 7,5$  Scorepunkte) und Ellenbogengelenken (links:  $6,5 \pm 5,8$ ; rechts:  $4,7 \pm 5,3$  Scorepunkte). Darüber hinaus korrespondierte die Gelenksituation mit den subjektiv wahrgenommen Schmerzen der jeweiligen Gelenke. Hierbei wiesen die Patienten im Mittel einen dreifach höheren Schmerzscore der Sprunggelenke auf, verglichen mit den Knie- und Ellenbogengelenken.

Wie Kapitel 1.3 bereits dargelegt, beschreiben ältere Studien ein ganz anderes Verteilungsmuster von Gelenkblutungen und damit einhergehenden Gelenkschädigungen, die sich als Folge von rezidivierenden Blutungsepisoden entwickeln. Damals waren die Kniegelenke, die am stärksten und häufigsten betroffenen Gelenke (Ahlberg 1965; Arnold und Hilgartner 1977). Pettersson et al. konnte im Jahre 1985 schon eine Änderung des Verteilungsmusters nachweisen und erklärte die Sprunggelenksanfälligkeit mit einer vermehrten Sportaktivität hämophiler Kinder, die bereits mit einer Substitutionstherapie behandelt wurden (Pettersson und Gilbert 1985). Diese kleineren Blutungen in den Sprung- oder Ellenbogengelenken blieben dann oft unbemerkt und führten zu mittelgradigen Gelenkreizungen und später zu starken Gelenkschädigungen (Benz 1980b). Zu diesem Aspekt stellten aktuellere Untersuchungen heraus, dass tatsächlich kleine Blutmengen ausreichen, um den Knorpel ausreichend zu zerstören (van Meegeren 2010; Jansen et al. 2007). In diesem Zusammenhang ist auch auf eine Studie von Stephensen et al. zu verweisen, in der ebenfalls als einzige Ursache für die Gelenkdestruktion die Blutungsfrequenz genannt wurde. Laut Stephensen et al. wurde die Blutungshäufigkeit aufgrund der Therapiemöglichkeiten grundsätzlich in allen Gelenken verringert, wodurch nicht mehr das Kniegelenk das am häufigsten von Blutungen betroffene Gelenk sei, sondern das Sprunggelenk (Stephensen et al. 2009). Vergleichende Untersuchungen wiesen ebenfalls nach, dass die Sprunggelenke die stärksten Einschränkungen zeigten (Wallny et al. 2002b; Aznar et al. 2000; Llinás; Barg et al. 2010; Pasta et al. 2008; Strauss et al. 2014; Oldenburg et al. 2014). Die im Jahre 2000 veröffentlichte Studie von Aznar et al. belegte zudem, dass die 70 untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie die stärksten Schmerzen in den Sprunggelenken verspürten (Aznar et al. 2000). Auf Grundlage der vorliegenden Forschungsdaten war auffällig, dass die Ellenbogengelenke den geringsten Score aufwiesen und demnach weniger von Einschränkungen betroffen waren. Dies konnte ebenfalls in den Beweglich-

## Diskussion

---

keitsdaten nachgewiesen werden und könnte grundsätzlich mit einer geringeren mechanischen Dauerbelastung dieser Gelenke erklärt werden (Rodriguez-Merchan et al. 2000). Zudem belegten Gamble et al. in ihrer Analyse, dass die unteren Extremitäten häufiger von intraartikulären Blutungen betroffen waren als die oberen Extremitäten (Gamble et al. 1991). Patienten mit schwerer Hämophilie zeigten deutliche Beweglichkeitseinschränkungen (ROM) in den sechs untersuchten Gelenken im Vergleich zu den Kontrollprobanden. Im Rahmen dieser Betrachtung ist die Differenz der Sprunggelenksbeweglichkeit im Vergleich zum Normkollektiv als besonders auffällig hervorzuheben. Im Gegensatz zu allen anderen Gelenken erreichte die Sprunggelenksbeweglichkeit aus der Hämophilie-Gruppe nur 60,4 % - 62,5 % des ROM in Relation zur Kontrollgruppe (Referenzgruppe als 100 %). Die Differenz des ROM der Kniegelenke (84,1 % - 84,9 %) und Ellenbogengelenke (88,9 % - 89,6 %) im Vergleich zum Normkollektiv war deutlich geringer. Intraartikuläre Blutungen könnten eine Hauptursache darstellen. Blutungsepisoden induzieren die hämophile Arthropathie, dessen Schweregrad sich in den jeweiligen Gelenkscoredaten (WHJS) sowie in den einzelnen Untersuchungsparametern, wie u.a. im Range of Motion (ROM) zeigt. Die chronisch villös hypertrophe Synovitis, Muskelatrophien, Beweglichkeitsdefizite (verminderter ROM), Bandinstabilitäten, Beugekontraktionen sind oft Konsequenzen intrartikulärer rezidivierender Blutungen und können in einem „Circulus vitiosus“ der hämophilen Arthropathie münden (Erlemann und Wörtler 1999; Lafeber et al. 2008). In diesem Zusammenhang ist auf den Vergleich der im Kapitel 4.1.3 und 4.2.1 aufgeführten ROM-Werte der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) und den untersuchten Kontrollprobanden (N = 103) zu verweisen. Es kann davon ausgegangen werden, dass nicht nur die großen Gelenk- bzw. Muskelblutungen Grund für die Schmerzen und damit einhergehenden Beweglichkeitseinschränkungen sind, sondern auch Mikroblutungen diesen Prozess induzieren. Diese Blutungen führen zu anhaltende Beeinträchtigungen am Bewegungsapparat, woraus leichte strukturelle Veränderungen, am Kapsel-Band-Apparat und an der Muskulatur der Bewegungskette resultieren. Anschließend können daraus Schwellungen entstehen und die durch Schmerzen initiierte Immobilisation starke Beweglichkeitslimitationen verursachen (Roosendaal et al. 1999, Seuser et al. 2008). Hierbei ist auf eine Untersuchung von Berdel et al. zu verweisen, in der die sekundäre Arthrose als häufigste Form der hämophilen Arthropathie angesehen wird. Die Autoren heben besonders hervor, dass die hämophile Arthropathie nicht

## Diskussion

---

nur durch die intraartikuläre Blutungsepisode verursacht wird, sondern sehen diese Gelenkveränderungen vor allem durch die Fehlstatik und mechanische Fehlbelastungen des Gelenks begründet (Berdel et al. 2010). Die Quantifizierung solcher Fehlstellungen als ein Teil des WHJS wurde für den Studienteil II im Kapitel 4.2.1 und 4.2.3 näher analysiert. Im Hinblick auf diesen Aspekt wiesen von 240 orthopädisch untersuchten erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie 62 dieser Patienten (25,8 %) Fehlstellungen in den Kniegelenken (höchst möglicher Score von 2, Genu valgum oder varum) und 42 der Patienten (17,5 %) Fehlstellungen in den Sprunggelenken (höchst möglicher Score von 2, Pes valgus oder varus) auf. Die Kniegelenke waren häufiger betroffen. Ob die Fehlstatik der Knie- und Sprunggelenke als eine Ursache oder als Folge der hämophilen Arthropathie herausgestellt werden kann, ist bis heute noch unklar und ist mit den vorliegenden Daten nicht zu beantworten. Festzuhalten bleibt, dass durch Fehlstellungen strukturelle Gelenkveränderungen hervorgerufen werden können (Berdel et al. 2010) und das Risiko für mediale bzw. laterale Arthrosen bei Vorhandensein von Fehlstellungen vielfach erhöht ist (Hepp et al. 2004).

Der natürliche Alterungsprozess ist grundsätzlich durch eine Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, der neuromuskulären Funktionen und der Skelettmuskulatur sowie -kraft charakterisiert (Doherty 2003). Darüber hinaus verschlechtert sich der Heilungsprozess von Hart- und Weichgewebe mit steigendem Alter, insbesondere durch reduzierter Proliferationsfähigkeit der Zellen und Abnahme der Synthesefähigkeit von neuer Matrix. Konsequenzen dieser physiologischen Alterserscheinungen sind u.a. Kortikalisverdünnung und Entkalkung össärer Strukturen, Abnahme elastischer Fasern und verminderter Rissfestigkeit von Sehnen, reduzierte Nährstoffpermeabilität und Abnahme der Mukopolysaccharide von Gelenkknorpel (Wirth et al. 2014, S. 217). In diesem Zusammenhang zeigte sich im Bereich der hämophilen Arthropathie ein hochsignifikanter positiver Zusammenhang zwischen Gelenkstatus (WHJS) und Alter bei den untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $40 \pm 12$  (Range: 17 - 69) Jahre. Die Untersuchungen von Fischer et al. bestätigen die Ergebnisse und zeigten bei 117 Patienten mit schwerer Hämophilie anhand des radiologischen Pettersson-Scores eine blutungsbedingte Zunahme des Scores und damit eine Verschlechterung des Gelenkstatus mit zunehmenden Alter (Fischer et al. 2002b). Diese Patien-

ten waren jedoch deutlich jünger (8 - 37 Jahre). Da das Blut erst nach drei bis vier Wochen aus dem Gelenk abtransportiert werden kann und eine nachgewiesene Prädisposition für intraartikuläre Spontanblutungen in den Sprunggelenken vorliegt (Mulder und Llinás 2004; Wallny et al. 2002b; Aznar et al. 2000; Llinás 2008; Barg et al. 2010; Pasta et al. 2008; Strauss et al. 2014; Oldenburg et al. 2014), ist es naheliegend, dass dies auch eine mögliche Ursache für die im Rahmen dieser Forschungsarbeit nachgewiesenen strukturellen Einschränkungen vor allem der Sprunggelenke sind.

### Schmerzverhalten

Ein weiterer Punkt im Rahmen der Gesamtgruppenanalyse stellte die Schmerzbeurteilung dar. Schmerzuntersuchungen erfolgen in vielen Studien in Form von dichotomen Variablen, welche lediglich die Antwort „ja“ oder „nein“ zulassen. Damit lag eine eingeschränkte Interpretation vor. Schon im Jahre 1987 kritisierten Clauss et al. den undifferenzierten Schmerzscore von Gilbert und forderten eine entsprechende Feinabstufung zur subjektiven Schmerzerfassung (Clauss et al. 1987). In der vorliegenden Arbeit wurden adulte Patienten mit schwerer Hämophilie zusätzlich mittels eines Schmerzscore (Bestandteil des WHJS, Erfragung zu Alltagsaktivitäten mit einer vierstufigen Beurteilungsausprägung auf Basis des WFH-Schmerzscore), der im Kapitel 3.5.2 beschrieben wurde, und mit Hilfe der NRS (Numerische Rating-Skala) nach den aktuellen Schmerzen des betroffenen Gelenks in den letzten zwei Wochen befragt. Somit konnten auch Aussagen zur Schmerzintensität getroffen werden.

Von allen untersuchten Gelenken lag für das Sprunggelenk die höchste Korrelation zwischen dem Grad der hämophilen Arthropathie und dem korrespondierenden Schmerz. Die Korrelationsanalysen hinsichtlich des Gelenkstatus und des Schmerzverhaltens der Knie- und Ellenbogengelenke fielen dem gegenüber lediglich gering aus. Die Summe aller Gelenke und die dazugehörigen Schmerzen ergab einen mittleren Zusammenhang (Klinischer Gesamtscore und Schmerzscore,  $r_s = 0,61$ ,  $p \leq 0,01$ ). Andere wissenschaftliche Arbeiten bestätigen diese Aussage und konnten sogar eine höhere Korrelation nachweisen (Wallny et al. 2001; Wallny et al. 2002; van Genderen et al. 2006; Rambod et al. 2015). Auffällig war in der vorliegenden Untersuchung, dass jeder zweite hämophile Patient Schmerzen in den

## Diskussion

---

Sprunggelenken verspürte, wohingegen die Knie- und Ellenbogengelenke viel weniger von Schmerzen betroffen waren (Schmerzangabe (N) in: Sprunggelenken: 117-124; Kniegelenken: 47-69; Ellenbogengelenke: 39-41).

Prinzipiell ist bei allen Studien darauf hinzuweisen, dass die meisten Patienten mit schwerer Hämophilie Schmerzmittel verwenden, die wiederum das subjektive Schmerzempfinden stark beeinflussen können. Zusätzlich wirken die Faktorpräparate auch als Analgetika. Möglicherweise ist dies ein Grund für die mittleren Korrelationen, da in der vorliegenden Studie 48 Patienten häufig und 50 Patienten gelegentlich Analgetika nutzten.

### Lebensqualität

Aus der Datenanalyse dieser Querschnittstudie geht hervor, dass ein bedeutsamer inverser Zusammenhang zwischen der „Körperlichen Summenskala“ und dem WHJS ( $r_s = -0,68$ ,  $p \leq 0,01$ ) bestand. Eine noch stärkere signifikante Korrelation konnte zwischen der Subskala „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und dem WHJS detektiert werden ( $r_s = -0,79$ ,  $p \leq 0,01$ ). Interessanterweise war jedoch kein Zusammenhang zwischen der „Psychischen Summenskala“ und dem WHJS nachweisbar ( $r_s = 0,13$ ,  $p > 0,05$ ).

Ein ähnliches Ergebnis bezüglich der „Psychischen Summenskala“ bei einem Kollektiv von 2911 gesunden Probanden zeigte eine Studie von Bullinger. Hierbei fiel auf, dass sich Patienten mit schwerer Hämophilie psychisch nicht schlechter fühlten als die gesunde Normstichprobe (Bullinger 1998). Mithilfe der vierstufigen Klassifizierung des WHJS konnte zudem der Beleg erbracht werden, dass hämophilen Patienten mit den schwersten Gelenkdestruktionen (WHJS: 103-136 Scorepunkte, die höchsten Scorepunkte im gesamten Kollektiv) in der übergeordneten Summenskala des SF-36 (Psychische Gesundheit) einen höheren Score erzielten als hämophile Patienten mit einem viel geringeren Score (0-34 Scorepunkte), demnach mit einem besseren Gelenkstatus. Die Ursachen für die relativ gute psychische Verfassung hämophiler Personen sind sicherlich darin zu sehen, dass die meisten Patienten seit Geburt an mit diesem Krankheitsbild leben, daher trotz körperlicher Limitationen sehr gut mit der Erkrankung umgehen können und ihre Ängste aufgrund der stark verbesserten medizinischen Versorgung (Einführung der prophylaktischen Behandlungsmöglichkeit und Eindämmung des HIV/HCV Risiko) in den letzten 40 Jahren



minimieren konnten. Tusell et al. untersuchten 2002 die Auswirkungen des Gelenkstatus bei hämophilen Patienten auf die Lebensqualität und bestätigten die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass das psychische Wohlbefinden trotz massiver Gelenkschädigungen und körperlicher Einschränkungen nicht beeinträchtigt ist (Tusell et al. 2002). Diesbezüglich zeigte eine Umfrage von Beeton et al. einen positiven Verlauf der Lebensqualität in den letzten Jahren (Beeton et al. 2005).

Die subjektiv wahrgenommene schlechte physische Gesundheit der Hämophilie-Gruppe ist durch die funktionellen sowie strukturellen Einschränkungen begründbar. Fischer et al. (2005) konnten nachweisen, dass ein geringerer subjektiv wahrgenommener körperlicher Gesundheitszustand mit stärkeren Gelenkveränderungen einhergeht. Weitere Studien zeigten ähnliche Ergebnisse und stützten die Aussage in einer kleineren Stichprobe bezüglich des Zusammenhangs zwischen Gelenkeinschränkungen und reduzierter Lebensqualität (Fischer et al. 2003; Williams et al. 2013).

### **5.2.4 Patienten mit schwerer Hämophilie – Subgruppenanalyse**

Dass sich mit dem zunehmenden Alter die Gesamtgelenksituation (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie stark verschlechtert, konnte bereits anhand von ausgewerteten Ergebnissen des HämArthro-Projektes in einer Publikation der eigenen Forschungsgruppe nachgewiesen werden (Stäuber et al. 2012). Ab welcher Altersdekade die Gelenkschädigungen am stärksten sind und inwieweit sich die einzelnen Altersabschnitte voneinander unterscheiden, zeigen die Ergebnisse dieser Forschungsarbeit und wird im Rahmen dieses Kapitels diskutiert.

Basierend auf der altersspezifischen Subgruppenanalyse innerhalb der Hämophilie-Gruppe kann zusammengefasst werden, dass sich alle Altersgruppen bezüglich des Klinischen Scores, des Schmerzscores und des Wuppertal Haemophilia Joint Scores signifikant voneinander ( $p \leq 0,0025$ ) unterscheiden. Eine Ausnahme bestand hierbei im Vergleich der 17- bis 19-Jährigen zu 20- bis 29-jährigen Patienten mit schwerer Hämophilie. Zudem konnten bei 17- bis 19-Jährigen und 20- bis 29-Jährigen deutlich geringere Schmerzen der sechs untersuchten Gelenken festgestellt werden als bei 30- bis 39-Jährigen, 40- bis 49-Jährigen, 50- bis 59-Jährigen und 60- bis 69-Jährigen ( $p \leq 0,0025$ ). Durch die Altersunterteilung von 17 bis 19 und

## Diskussion

---

20 bis 29 Jahren wurde ersichtlich, dass die großen Synovialgelenke in der jüngsten Altersgruppe bereits Schädigungen aufwiesen, jedoch kein Unterschied hinsichtlich der Gelenksituation zu den 20- bis 29-Jährigen bestand. Interessanterweise zeigte sich bei näherer deskriptiver Betrachtung der Gesamtgelenksituation im Altersverlauf ein doppelt so großer Anstieg des Wuppertal Haemophilia Joint Scores in der Altersdekade 40 bis 49 Jahren und 60 bis 69 Jahren als bei den restlichen Altersabschnitten. Hinsichtlich der statistischen Analyse konnte nachgewiesen werden, dass sich der Gelenkscore (WHJS) ab einem Alter von 30 Jahren mit jeder weiteren Lebensdekade signifikant verschlechterten, wobei die jüngeren hämophilen Patienten bereits deutliche Gelenkeinschränkungen aufwiesen, jedoch keine signifikanten strukturellen Veränderungen im Vergleich zu anderen Altersdekaden festzustellen waren. Auffällig war zudem, dass obwohl der WHJS mit zunehmendem Alter höhere Werte annahm, sich die Schmerzen bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie ab einem Alter von 30 Jahren nicht mehr signifikant voneinander unterschieden. Es ist davon auszugehen, dass bei hämophilen Patienten mit zunehmendem Alter und zunehmender Gelenkzerstörung, kein weiterer statistisch bedeutsamer Anstieg der Schmerzen ab der dritten Altersdekade zu verzeichnen ist. Die Aussage wird durch die Korrelationsanalyse zwischen dem Schmerzgesamtscore und dem Alter unterstützt, bei der als Ergebnis lediglich ein schwacher Zusammenhang von  $r_s = 0,33$ ,  $p \leq 0,01$  nachgewiesen werden konnte. Trotz der enormen Bedeutung von Gelenkschmerzen ist dieser Aspekt bisher nur wenig in hämophilie-spezifischen Klassifizierungsinstrumenten berücksichtigt worden, wobei schon im Jahre 1985 Clauss et al. dafür plädierten, den WFH-Schmerzscore stärker auszudifferenzieren. Aledort et al. präsentierten in einer Längsschnittstudie ähnliche Daten bezüglich des Gelenkstatus (Pettersson-Score). Es wurden bei 90% der untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie bereits vor dem 25. Lebensjahr chronisch-degenerative Veränderungen in ein bis sechs der großen Synovialgelenke festgestellt (Aledort et al. 1994b). Auch die Forschungsdaten von Oldenburg und Hertfelder 2007 zeigten vergleichende Ergebnisse. So konnten bei hämophilen Patienten ab einem Alter von 30 Jahren, trotz umfassenden prophylaktischen Substitutionsregime im weiteren Altersverlauf, eine lineare Progression der hämophilen Arthropathie (mittels Pettersson- und WFH-Score), insbesondere der Sprunggelenke nachgewiesen werden (Oldenburg und Hertfelder 2007).

### 5.2.5 Vergleich zwischen Patienten mit schwerer Hämophilie und Kontrollprobanden – Gesamt- und Subgruppenanalyse

Die Hämophilie-Gruppe (N = 240) unterschied sich im Vergleich zu den nicht-hämophilen Kontrollprobanden (N = 103) bezüglich des Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS bestehend aus Klinischer Gesamtscore und Schmerzgesamtscore) hoch signifikant voneinander ( $p \leq 0,05$ ). Die Patienten mit schwerer Hämophilie zeigten deskriptiv einen dreifach höheren WHJS als die Kontrollgruppe ( $p \leq 0,05$ ). Die Betrachtung der Einzelscores verdeutlichte ebenfalls, dass die Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke der Hämophilie-Gruppe signifikant stärkere Gelenkschädigungen aufwiesen als die Kontrollgruppe. Identische Ergebnisse konnte auch bei dem Scorevergleich der einzelnen Gelenke (WHJS, Klinischer Gesamtscore und Schmerzscore) festgestellt werden ( $p \leq 0,05$ ). Die statistische Analyse des separaten Schmerzscore ergab, dass adulte hämophile Patienten signifikant stärkere Schmerzen in den Knie- und Sprunggelenken verspürten als die Kontrollprobanden ( $p \leq 0,05$ ). Die Ellenbogengelenke der vergleichenden Gruppen unterschieden sich jedoch hinsichtlich der Schmerzsituation nicht signifikant voneinander ( $p > 0,05$ ).

Die Analyse der Klinischen Gesamtscores, Schmerzgesamtscores und des Wuppertal Haemophilia Joint Scores bezogen auf die verschiedenen Altersdekaden zwischen hämophilen Erwachsenen und Kontrollprobanden zeigte für jeden Altersabschnitt einen hoch signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Vergleichende Studien zu dieser altersbezogenen Subgruppenanalyse existieren bislang nicht. Ein Erklärungsansatz ist auch hierbei der allgemeine Alterungsprozess und den damit assoziierten Gelenkveränderungen sowie die Abnahme der Muskelkraft (Pickering et al. 2001; Gûnal et al. 1996). Die Hauptursache für die signifikanten Unterschiede in allen Summenscores (WHJS) zwischen beiden Gruppen sind die intraartikuläre Blutungen. Kniegelenksblutungen wirken sich negativ auf die Quadricepsmuskulatur und damit einhergehende Arthropathie aus, wie zahlreiche Studien belegen (Ahlberg 1965; Bittscheidt et al. 1978; Arnold und Hilgartner 1977; Ahlberg 1965; Bittscheidt et al. 1978; Arnold und Hilgartner 1977). Eine von Fischer et al. veröffentlichte Studie zeigte eine blutungsabhängige Zunahme der Gelenkschädigungen mittels Pettersson-Score im Altersverlauf (Fischer et al. 2002b).

Zusammenfassend ist zu behaupten, dass sich mit zunehmenden Alter der WHJS verschlechterte und sich die Gelenksituation bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie in jeder Altersdekade von den Kontrollprobanden unterschied. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die Ergebnisse des Gelenk- und Schmerzscores sowie die Beweglichkeitsdaten der Sprunggelenke gegenüber den Knie- und Ellenbogengelenken innerhalb der Hämophilie-Gruppe die stärksten Einschränkungen aufwiesen und somit die hämophile Arthropathie der Sprunggelenke ein besondere Problematik bei adulten Patienten mit einer schweren Verlaufsform darstellt. Diese gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich der Beurteilung des Gelenkstatus, insbesondere der Sprunggelenke unterstreichen die Bedeutung sowohl von präventiven als auch von rehabilitativen sport-, physio- und bewegungstherapeutischen Trainingsprogrammen in einem ganzheitlichen Behandlungskonzept für erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie.

### **5.3 Studienteil III – Gelenkstatus und Therapieregime**

Die Substitution des jeweiligen defizitären plasmatischen Gerinnungsfaktors zur Prävention und Behandlung intraartikulärer Blutungen ist von essentieller Bedeutung für Patienten mit Hämophilie. Daher wird im folgenden Kapitel diskutiert, welcher Einfluss die Substitutionstherapieformen (Prophylaxe gegenüber der On-Demand Behandlung) auf den Gelenkstatus bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie haben. Des Weiteren wird der Zusammenhang zwischen Blutungshäufigkeit und Gelenkstatus diskutiert.

#### **5.3.1 Therapieregime Typ B (konservative Gruppeneinteilung auf Grundlage der Substitutionstagebücher - 1 Jahr und 5 Jahre retrograd)**

Weltweit besteht wissenschaftlicher Konsens zu Behandlungsrichtlinien bei pädiatrischen Patienten mit Hämophilie (Aledort et al. 1994b; Löfqvist et al. 1997; Kreuz et al. 1998; van den Berg et al. 2001; Coppola et al. 2008; Groen et al. 2011; Bladen et al. 2013a; Ljung 2013; Oldenburg et al. 2014; Biss et al. 2008). Im Hinblick auf erwachsene hämophile Patienten fehlen bislang eindeutige Empfehlungen des Therapieregimes. Einige wenige meist nur retrospektive Arbeiten mit kleinem Stichprobenkollektiv konnten zum Thema Substitutionstherapieform bei adulten Erwachsenen mit schwerer Hämophilie eine positive Wirksamkeit u.a. auf die Blutungshäufigkeit oder Lebensqualität bezüglich der prophylaktischen Therapie herausstellen

## Diskussion

---

(Srivastava 2004; Collins et al. 2010; Khawaji et al. 2011; Manco-Johnson et al. 2007a).

In der vorliegenden Dissertationsschrift ergab die Betrachtung der vollständig vorliegenden Substitutionsunterlagen für die Zeiträume von 1 Jahr und 5 Jahren ausgehend vom Messzeitpunkt einen signifikant höheren Faktorverbrauch bei Patienten mit voller Prophylaxe (VP;  $\geq 2x/Woche$ ) im Vergleich zu Patienten mit einer On-Demand Behandlung (OD; nach Bedarf) und einer Teilprophylaxe (TP;  $\leq 2x/Woche$ ). Im Hinblick auf die Anzahl der dokumentierten „Gesamtblutungen“ wird für den Zeitraum von 1 Jahr deutlich, dass Patienten mit einer On-Demand Behandlung signifikant mehr Blutungen aufwiesen als Patienten mit prophylaktischer Behandlung (Mittelwert (MW): 14 (OD) vs. 6 (VP) Blutungen pro Jahr, Median ( $Q_{0,5}$ ): 12 (OD) vs. 2 (VP) Blutungen pro Jahr) und mit Teilprophylaxe (MW: 14 (OD) vs. 7 (TP) Blutungen pro Jahr,  $Q_{0,5}$ : 12 (OD) vs. 2 (TP) Blutungen pro Jahr). Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte hierbei auch für den retrograd Betrachtungszeitraum von 5 Jahren für die Patienten mit On-Demand Gruppe im Vergleich zur prophylaktischen Gruppe (MW: 57 (OD) vs. 28 (VP) Blutungen pro Jahr,  $Q_{0,5}$ : 12 (OD) vs. 12 (VP) Blutungen pro Jahr) festgestellt werden. Zudem zeigten sich bei der Prophylaxe Gruppe eine geringere Anzahl an u.a. Muskel- und Weichteilblutungen im Vergleich zur On-Demand Gruppe (MW: 29 (OD) vs. 11 (VP) Blutungen pro Jahr,  $Q_{0,5}$ : 17 (OD) vs. 6 (VP) Blutungen pro Jahr). Besonders auffällig war die Gesamtblutungshäufigkeit in der Gruppe mit ständig wechselnden Therapieregime (Mix) in den Betrachtungszeiträumen (Gesamtblutungen 1 Jahr retrograd: MW: 21,  $Q_{0,5}$ : 17/Gesamtblutungen 5 Jahre retrograd: MW: 115,  $Q_{0,5}$ : 132). Trotz der zwischen den Therapieregimegruppen stark divergierenden Blutungshäufigkeiten konnten weder für 1 Jahr noch für 5 Jahre signifikante Unterschiede in Bezug auf den Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS) zwischen Patienten mit voller Prophylaxe und Patienten mit On-Demand Behandlung nachgewiesen werden. Die statistische Analyse des Betrachtungszeitraums 1 Jahr retrograd zeigte allerdings, dass bei Patienten mit voller Prophylaxe ein signifikant geringerer WHJS des linken Kniegelenks (Klinischer Score einschließlich der korrespondierenden Schmerzen) und ein schlechterer klinischer Score des linken Kniegelenks (Klinischer Score exklusive der korrespondierenden Schmerzen des WHJS) vorlag als bei Patienten mit einer Teilprophylaxe (TP). Darüber hinaus wiesen Patienten mit Prophylaxe bezogen auf

## Diskussion

---

den Betrachtungszeitraum von 5 Jahren eine signifikant schlechteren klinischen Score des linken Sprunggelenks des WHJS auf als Patienten mit einer On-Demand Behandlung. Interessanterweise waren hierbei wieder die Patienten mit ständig wechselnden Therapieregime (Mix) für alle betrachteten Zeiträume, da sie die höchsten WHJS-Scores aller Therapieregimegruppen aufwiesen. Die Therapieregimegruppe ‚Mix‘ bleibt jedoch wie in Kapitel 3.4 bereits beschrieben, unberücksichtigt, so dass dies zwingend Gegenstand einer zukünftigen Untersuchung sein sollte. Weiterhin ist anzumerken, dass alle erhobenen Daten in Bezug auf diese Fragestellung, von einer externen Statistikfirma (GASD GmbH) analysiert wurden.

Die vorliegenden Daten decken sich mit den Ergebnissen von Valentino et al. bezüglich der positiven Wirkung auf die Blutungsfrequenz der prophylaktisch therapierten Patienten, bei der die Effekte der Standard-Prophylaxe mit der individuell zugeschnittenen prophylaktischen Therapie und der Bedarfsbehandlung bei jüngeren Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie (Alter: 7 - 59 Jahren) verglichen wurden. Die Patienten wiesen bereits zu Beginn der Studie acht oder mehr Gelenkblutungen auf. Die Jahresblutungen betragen bei der Standardprophylaxe 0,5, unter zugeschnittene Prophylaxe 1,0 und bei der On-Demand-Behandlung 38,7. Zudem konnten die Dokumentationen zu den blutungsfreien Tagen zeigen, dass beide Prophylaxe-Protokolle, die Anzahl der blutungsfreien Tage zwischen den Gelenkblutungen signifikant positiv beeinflussten (Standardprophylaxe: 269 Tage, zugeschnittener Prophylaxe: 163 Tage, On-Demand-Behandlung: 7 Tage) (Valentino et al. 2012). Ähnliche Ergebnisse zur Blutungshäufigkeit unter prophylaktischer Therapie erbrachte eine aktuelle Untersuchung von 80 hämophilen Patienten im Alter von 12 bis 65 Jahren. Hierbei zeigte sich, dass hämophile Patienten mit prophylaktischer Behandlung (2 oder 3 x/Woche Faktorengabe) eine geringere Blutungsanzahl pro Jahr im Vergleich zu Patienten mit einer On-Demand-Behandlung aufzeigten (Kavakli et al. 2015). Eine Untersuchung aus dem Jahr 2010 stellte ebenfalls die Reduktion der Blutungshäufigkeit bei Patienten mit schwerer Hämophilie A mit bereits vorgeschädigten Gelenken in den Fokus. Hierbei wurden 20 Patienten zwischen dem 30. und 45. Lebensjahr, die bis zum Start der Studie mit einer Bedarfsbehandlung therapiert worden waren, mit Bedarfstherapie (sechs Monate) und mit Prophylaxe (sieben Monate) behandelt. Es zeigte sich, neben der Blutungsreduzierung auch eine Verbesserung des Gelenkstatus (WFH-Score) (Collins et al.

## Diskussion

---

2010). Auch Smith et al. kamen in ihrer Untersuchung (schwere Hämophilie A, N = 27, Alter: 3 - 50 Jahre) zu dem Fazit, dass das Ausmaß der hämophilen Arthropathie unter Verwendung der Prophylaxe erheblich gesenkt werden kann (Smith et al. 1996). Weitere Arbeiten bestätigen dies, bei denen unter Berücksichtigung einer konsequenten Prophylaxe mit Beginn im frühen Kindesalter, die Lebenserwartung, die Zahl und die Schwere von Spontanblutungen signifikant reduziert werden konnten (Dzinaj et al. 1996; Nilsson et al. 1992). Damit kann die Entwicklung von sekundären Gelenkschäden weitgehend vermieden oder zumindest verzögert werden (Dzinaj et al. 1996).

Obwohl Studien im Vergleich zu den hier vorliegenden Daten ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Blutungsrate zeigen, ist dies jedoch nicht der Fall für die Gelenksituation. Aus der Datenanalyse der vorliegenden Forschungsarbeit geht somit nicht hervor, dass die prophylaktische Substitutionsform bzw. die Teilprophylaxe in den Betrachtungszeiträumen einen positiven Einfluss auf den Gelenkstatus hatte. Ein wesentlicher Erklärungsansatz liegt zum einen in den zu kurzen Betrachtungszeiträumen (1 Jahr und 5 Jahren). Dadurch konnten Blutungen, Gelenkschäden und die Therapiewechsel vor den Betrachtungszeiträumen bzw. in weiter zurückliegender Zeit nicht berücksichtigt werden. In einer aktuellen Studie von Ozelo et al. wird Aufschluss über die Behandlungszeiträume gegeben, bei der 143 Patienten mit schwerer Hämophilie A im Alter von 5 bis 66 Jahren orthopädisch untersucht wurden. Bei den Patienten, die mindestens 10 Jahre mit einer Langzeitprophylaxe behandelt wurden, konnten signifikant geringere Gelenkschädigungen (Klinischer WFH-Score, target joint) nachgewiesen werden als bei den Patienten, die lediglich 5 Jahre oder überhaupt nicht prophylaktisch therapiert wurden (Ozelo et al. 2014a). Die bereits vor dem Betrachtungszeitraum (5 Jahre retrograd) abgelaufenen intraartikulären Blutungen und die dadurch bedingten Gelenkveränderungen scheinen möglicherweise einen großen Einfluss auf die gesamte Gelenksituation bei hämophilen Patienten mit schwerer Hämophilie gehabt zu haben. Aledort et al. stützen diese Aussage, da in ihrer Längsschnittstudie bei 90 % der untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie bereits vor dem 25. Lebensjahr chronisch-degenerative Veränderungen in ein bis sechs der großen Synovialgelenke festgestellt wurden (Aledort et al. 1994). Möglicherweise entwickeln hämophile Patienten, trotz umfassender, jedoch viel zu

## Diskussion

---

spät eingesetzter Prophylaxe, frühzeitig eine hämophile Arthropathie, insbesondere der Sprunggelenke.

In einer Studie von Khawaji und Astermark et al. im Jahre 2011 wurde der Zusammenhang zwischen körperlicher Aktivität und Gelenkfunktion (WFH-Score) bei Patienten mit schwerer Hämophilie unter Berücksichtigung der Prophylaxe-Therapieform untersucht. Die teilnehmenden Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei die Gruppe A im Alter von drei Jahren und die Gruppe B nach dem dritten Lebensjahr mit einer prophylaktischen Therapie behandelt wurden. Die Studie zeigte eine hohe negative Korrelation zwischen dem Aktivitätsverhalten und dem WFH sowie eine geringere Blutungsanzahl in Gruppe A. In Gruppe B waren deutlich schlechtere Aktivitäts- und WFH-Scoredaten festzustellen als in Gruppe A (Khawaji et al. 2011). Offenbar spielt auch die Vermeidung von körperlicher Aktivität eine entscheidende Rolle, wofür bis in die frühen 1970er Jahre plädiert wurde (Hilberg et al. 2003). Ein bedeutsamer Zusammenhang konnte zwischen Inaktivität und Grad der hämophilen Arthropathie bei adulten hämophilen Patienten von der Arbeitsgruppe um Baumgardner et al. aufgezeigt werden (Baumgardner et al. 2013). Für die klinische Praxis konnten neben der progressiven Gelenkverschlechterung und der verminderten Muskelkraft, auch Defizite in der Gleichgewichtsfähigkeit bei Patienten mit schwerer Hämophilie nachgewiesen werden (Hilberg et al. 2001), wodurch das Sturzrisiko für diese Patienten erhöht ist (Sammels et al. 2014). Daher sollte die Verbesserung der körperlichen Aktivität und der Muskelkraft ein wesentlicher Schwerpunkt im Rahmen der Therapie von Patienten mit Hämophilie einnehmen. Hilberg et al. konnten zeigen, dass durch moderates Training eine Verbesserung der Muskelkraft erzielt werden konnte (Hilberg et al. 2003). Zudem konnten bereits großartige Erfolge durch das seit 1999 existierende deutsche Sporttherapieprojekt für hämophile Patienten „Haemophilia & Exercise Project“ verzeichnet werden (Czepa et al. 2012).

Eine weitere Ursache liegt vermutlich in der von den Patienten ausgehende Complianceproblematik während der prophylaktischen Behandlung, bei der die Patienten ihre Therapie entweder eigenmächtig modifiziert, unterbrochen oder vollständig abgebrochen haben und damit eine On-Demand Behandlung und oder Mix-Therapie fortführten. Eine Untersuchung mit genau dieser Fragestellung aus dem Jahr 2001 stellte fest, dass 47 % der untersuchten Patienten ihre prophylaktische Behandlung



abbrachen und anschließend doppelt so hohe Pettersson-Scores aufwiesen (Fischer et al. 2001). Weitere Gründe für unzureichende Compliance bzw. fehlende Therapiefortführung sind sicherlich Ängste und auftretende Probleme der regelmäßigen Venenpunktion (Walsh & Valentino 2009).

Diese Untersuchungen unterstützen die beschriebenen Erklärungsansätze der vorliegenden Daten und lassen vermuten, dass der Betrachtungszeitraum von 5 Jahren als ein zu kurzer Zeitraum einzustufen ist, um vollständige Aussagen hinsichtlich der Einflussnahme des Behandlungsregimes auf die Entwicklung des Gelenkstatus nachzuweisen. In zukünftigen Studien sollte mit ähnlicher Zielstellung zusätzlich die Patienten-Compliance in Form einer Subgruppenanalyse (Primär-, Sekundär- und Tertiärprophylaxe unter Berücksichtigung der Dauerprophylaxe, modifizierten, unterbrochenen und vollständig abgebrochener Prophylaxe-Behandlung) implementiert werden. Des Weiteren muss insgesamt berücksichtigt werden, dass die Auswirkungen von Blutungen sehr unterschiedlich sein können, da bspw. schon kleinste intraartikuläre Blutungen gravierende Gelenkdestruktionen verursachen können. Abschließend ist bezüglich der Fragestellung festzuhalten, dass die Patienten mit einer prophylaktischen Therapie (volle Prophylaxe und Teilprophylaxe) auf Grundlage der Betrachtungszeiträume von 1 Jahr und 5 Jahren keinen besseren Gelenkstatus aufwiesen als Patienten mit einer On-Demand Behandlung, jedoch die Blutungshäufigkeit bei Patienten mit VP deutlich geringer ausfiel als bei Patienten mit OD. Aufgrund der signifikant geringen Blutungshäufigkeiten bei Patienten mit VP ist der frühzeitige Beginn des prophylaktischen Therapieregimes zu empfehlen, um aufgrund des multifaktoriellen Blutungsprozesses schwere Komplikationen mit unterschiedlichsten Verläufen der hämophilen Arthropathie zu minimieren.

### **5.3.2 Blutungshäufigkeit**

Intraartikuläre Blutungen, vor allem der Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke, stellen mit 80 Prozent die häufigsten Komplikationen der schweren Hämophilie dar (Rodriguez-Merchan et al. 2000; Stephensen et al. 2009). Eine Untersuchung von Kreuz et al. zeigte bei 21 Patienten mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie und Langzeitprophylaxe eine sehr hohe Korrelation zwischen dem Gelenkstatus (Pettersson-Score) und der Anzahl von Gelenkblutungen. Sie schlussfolgern in ihrer Studie, dass bereits eine geringe Anzahl an Blutungen ausreicht, um irreversible Gelenkschädigungen zu verursachen und demnach eine wirksame Prävention zur

## Diskussion

---

Verhinderung einer hämophilen Arthropathie am besten vor bzw. spätestens nach der ersten Gelenkblutung nötig ist (Kreuz et al. 1999). Wood et al. konnten schon im Jahre 1969 belegen, dass die Blutungszahl mit dem Ausmaß der Gelenkveränderungen korrespondiert, wobei allerdings nur 10 Patienten untersucht wurden (Wood et al. 1969). Eine weitere Studie von Fischer et al. konnte ebenfalls eine eindeutige Assoziation zwischen der Blutungsfrequenz und dem Grad der hämophilen Arthropathie herausstellen und wiesen einen Anstieg des Pettersson-Scores ab einem Alter von 5 Jahren und eine Zunahme von einem Scorepunkt pro 13 Gelenkblutungen nach (Fischer et al. 2002a).

Die statistische Analyse der vorliegenden Daten ergab nur einen schwachen, jedoch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Gelenkstatus (Summe der sechs untersuchten Gelenke, Wuppertal Haemophilia Joint Score) und der Anzahl an Blutungen basierend auf den retrograden Betrachtungszeiträumen von 1 Jahr ( $r_s = 0,37$ ,  $p \leq 0,01$ ) und 5 Jahren ( $r_s = 0,32$ ,  $p \leq 0,01$ ). Möglicherweise besteht ein Erklärungsansatz darin, dass die klinisch untersuchten Patienten mit schwerer Hämophilie bereits Gelenkschädigungen und z.T. irreversible Veränderungen des Gelenk- und Muskelstatus aufgrund von rezidivierenden intraartikulären Blutungsepisoden schon lange Zeit vor Betrachtungszeitraum aufwiesen. Bereits vorher abgelaufene Blutungen konnten somit nicht in die Auswertung einbezogen werden. Des Weiteren ist denkbar, dass die Patienten einen Therapiewechsel ebenfalls vor Betrachtungszeitraum vollzogen haben. Eine Studie von Malhorta et al. stützt die vorliegenden Ergebnisse im Hinblick auf die hämophile Arthropathie des Ellenbogengelenks. In dieser Untersuchung wurden 14 Patienten untersucht und die Analyse ergab, dass kein Zusammenhang zwischen dem Blutungsscore und dem radiologischen Befund hergestellt werden konnte (Malhorta et al. 2001). Wie bereits nachgewiesen, mindert möglicherweise die Primäre Prophylaxe die Blutungsfrequenz. Setzt die prophylaktische Therapieform bereits frühzeitig ein, können die Blutungshäufigkeit und damit auch die Schädigung der großen Synovialgelenke deutlich reduziert werden (Valentino et al. 2007). Ein Großteil der untersuchten Patienten der vorliegenden Forschungsarbeit wurde jedoch vor den 70-er Jahren geboren und diese Personen hatten aufgrund der geringen Verfügbarkeit der Faktorkonzentrat VIII und IX nicht die Möglichkeit, eine entsprechend prophylaktische Behandlungsform zu erhalten. Vor dem Hintergrund der kurzen Betrachtungszeiträume ist es naheliegend, dass kein

## Diskussion

---

starker Zusammenhang existieren konnte, zumal als weitere Ursache die unterschiedlichen Therapieformen hinsichtlich primärer, sekundärer oder tertiärer Prophylaxe berücksichtigt werden sollten. In Bezug auf diese Zusammenhanganalyse zwischen Blutungshäufigkeit und Gelenksituation sei zu erwähnen, dass bis heute keine wissenschaftlichen Daten bei einer so großen Stichprobe von Patienten mit schwerer Hämophilie existieren.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein schwacher, jedoch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gelenkstatus (WHJS) und der Anzahl an Blutungen für die Betrachtungszeiträume von 1 Jahr und 5 Jahren nachgewiesen wurde.

### 6 Zusammenfassung und Ausblick

**Einleitung:** Die Hämophilie ist eine Defektkoagulopathie und wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Durch rezidivierende intraartikuläre Blutungen entwickeln Patienten mit einer schweren Verlaufsform das typische Krankheitsbild der hämophilen Arthropathie. Eine Maßnahme zur Prävention und Behandlung stellt hierbei die intravenöse Gabe von Gerinnungsfaktoren dar (Volle Prophylaxe = VP vs. On-Demand = OD). Nach pathologischen Prozessen, wie der Synovitis mit Synovialisproliferation sowie den Gelenkknorpelveränderungen resultieren ossäre Gelenkdestruktionen. Am häufigsten sind die großen Synovialgelenke von rezidivierenden Blutungen betroffen, wodurch wiederum die Lebensqualität beeinträchtigt wird. Um die blutungsinduzierten Gelenkschäden, insbesondere der Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke hämophiler Patienten klinisch beurteilen zu können, ist ein qualitätsüberprüftes evaluiertes Klassifizierungssystem von entscheidender Bedeutung. Für die weltweit am häufigsten eingesetzte und von dem Orthopaedic Advisory Committee empfohlene klinische Untersuchungsmethode (WFH-Score) erfolgte bislang keine Überprüfung der Test-Gütekriterien. Darüber hinaus monieren zahlreiche Expertenteams u.a. die erheblichen Fehler der Testinstruktionen in der Originalarbeit, die fehlende Differenzierung der Einzelscores sowie die uneinheitliche Berechnungsgrundlage des WFH-Scores. Die internationale Vergleichbarkeit gelenkscorespezifischer Patientendaten kann bei Verwendung des WFH-Scores nicht gewährleistet werden. Demnach existiert für adulte Patienten mit Hämophilie noch kein geprüftes validiertes, klinisches Messinstrument, um die hämophile Arthropathie einheitlich und regelmäßig abbilden und beurteilen zu können.

**Fragestellungen:** Die Forschungsarbeit umfasst drei Studienteile. Angesichts der diagnostischen und therapeutischen Relevanz eines klinischen Gelenkscores zur Bewertung des Schweregrades der hämophilen Arthropathie, war das Primärziel des Studienteils I der vorliegenden Arbeit die Entwicklung und Evaluation eines neuen optimierten Gelenkscores (Wuppertal Haemophilia Joint Score, WHJS) auf Grundlage des WFH-Scores und weiterer etablierter Scores. Die Hauptzielstellung des Studienteils II bestand darin, den Gelenkstatus von nicht-hämophilen Kontrollprobanden (K) und Patienten mit schwerer Hämophilie (H) mit Hilfe des neu entwickelten und evaluierten Gelenkscores (WHJS) zu analysieren und in verschiedenen Altersabschnitten zu vergleichen. Für die Alterssubgruppenanalyse wurden beide

## Zusammenfassung und Ausblick

---

Gruppen (H, K) jeweils in fünf Altersabschnitte unterteilt (I = 20-29 Jahre, II = 30-39 Jahre, III = 40-49 Jahre, IV = 50-59 Jahre, V = 60-69 Jahre). Zudem sollte geprüft werden, ob bei Patienten mit schwerer Hämophilie ein Zusammenhang zwischen WHJS, Lebensqualität und Schmerzen vorlag. Im Studienteil III wurde der Einfluss der Substitutionstherapieform (VP vs. OD, Betrachtungszeiträume: 1 Jahr und 5 Jahre Substitutionsdokumentationen als Grundlage) auf die Gelenksituation (WHJS) bei erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie untersucht. Ein weiterer Schwerpunkt bestand darin herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Gelenkstatus (WHJS) und der Blutungshäufigkeit existierte.

**Methodik:** Zur Evaluation der Objektivität (Inter-Observer-Reliabilität, N = 23), Reliabilität (Test-Retest-Reliabilität, N = 25) und Validität (Kriteriumsvalidität, N = 14) erfolgten für Studienteil I die gelenkspezifischen Untersuchungen (WHJS) bei adulten Patienten mit mittelschwerer und schwerer Hämophilie A und B (Faktor VIII/IX-Restaktivität 0,01-0,05 I.E./ml und <0,01 I.E./ml) im Rahmen des „Haemophilia & Exercise Project“ (HEP) (Hämophile: N = 62, Kontrollen: N = 22). Die Messungen fanden von Oktober 2009 bis April 2013 statt. Für Studienteil II und III konnten durch das HämArthro-Forschungsprojekt (Hilberg & Czepa 2009), einer nationalen multi-zentrische Querschnittstudie, 240 adulte Patienten mit schwerer Hämophilie deutschlandweit an 18 verschiedenen Standorten rekrutiert und unter Verwendung des WHJS von November 2009 bis August 2012 untersucht werden. Zusätzlich wurden von November 2009 bis August 2012 Gelenkdaten eines nicht-hämophilen Kontrollkollektivs (N = 103) zur Bildung altersspezifischer Referenzwerte für den Vergleich mit hämophilen Patienten erhoben.

**Ergebnisse:** Für die im Rahmen des Studienteils I durchgeführten Messungen zur Prüfung der Objektivität (Inter-Observer-Reliabilität) konnten hohe Übereinstimmungen zwischen den Untersuchern (WHJS:  $ICC_{2,1} = 0,82 - 0,95$ ; KI: 0,62-0,98) nachgewiesen werden. Als wissenschaftlich etablierte und unverzichtbare Darstellungsmethode bestätigten die Bland-Altman-Plots diese Übereinstimmungen ohne Hinweis auf systematische Abweichungen. Die statistische Datenanalyse zur Reliabilität (Test-Retest-Reliabilität) ergab eine exzellente Intraklassen-Korrelation ( $ICC_{2,1} = 0,96 - 1,00$ ; KI: 0,91-1,00). Darüber hinaus zeigten die Daten geringe mittlere intraindividuellen Differenzen sowie hohe Übereinstimmungen des WHJS (klinischer Teil) mittels Konkordanzanalyse. Für die Kriteriumsvalidität wur-

## Zusammenfassung und Ausblick

---

den 41 vorhandene Röntgenbilder mit einem international etablierten und evaluierten röntgenologischen Klassifizierungsinstrument zur Beurteilung der hämophilen Arthropathie (Pettersson-Score als „Referenzkriterium“) gescort und in Bezug zum korrespondierenden WHJS gesetzt. Für den WHJS wurde dabei eine mittlere Korrelation ( $r_s = 0,64$ ,  $p < 0,01$ ) ermittelt. Die Betrachtungen der Einzelgelenke zeigten mittlere bis hohe Korrelationen zwischen Pettersson-Score und WHJS ( $r_s = 0,48-0,85$ ,  $p < 0,05$ ). Im Studienteil II konnten im Rahmen der Betrachtung des nicht-hämophilen Kontrollkollektivs die im WHJS verwendeten Referenz- und Normwerte als nachvollziehbar und geeignet bestätigt werden. Im Hinblick auf den Altersgang lässt sich zusammenfassen, dass sehr hohe Gelenk- und Schmerzscores und zudem geringe Beweglichkeitswerte (ROM) insbesondere der Sprunggelenke im Vergleich zu den Knie- und Ellenbogengelenken innerhalb der Hämophilie-Gruppe vorlagen. Hinsichtlich der Lebensqualität konnte ein signifikanter negativer Zusammenhang zwischen „Körperlicher Gesundheit“ (SF36-„KSK“) und der Gelenksituation (WHJS) bei Patienten mit schwerer Hämophilie ( $r_s = -0,68$ ,  $p < 0,01$ ) festgestellt werden. Zudem lag bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie eine signifikant schlechtere Gelenksituation (WHJS) in jeder Altersdekade vor verglichen mit nicht-hämophilen Kontrollprobanden ( $p < 0,05$ ). Die Analyse zum Einfluss unterschiedlicher Substitutionstherapieformen auf die hämophile Arthropathie (Studienteils III) ergab, dass das Therapieregime einen großen Einfluss auf die Blutungsanzahl in den Betrachtungszeiträumen hatte. So wiesen Patienten mit voller Prophylaxe signifikant weniger Blutungen auf als Patienten mit einer On-Demand Behandlung ( $p < 0,05$ ). Jedoch zeigte sich bei Patienten mit prophylaktischer Therapie (VP und Teilprophylaxe) kein besserer Gelenkstatus (WHJS) verglichen mit Patienten unter On-Demand Therapie. Allerdings war ein moderater Zusammenhang zwischen der Gelenksituation (WHJS) und der Anzahl von Blutungsereignissen nachweisbar.

**Fazit und Ausblick:** Anhand der Forschungsergebnisse lassen sich folgende Kernaussagen für die klinische Praxis und den klinischen Nutzen ableiten:

1) Unter Einhaltung der standardisierten Testinstruktionen kann der WHJS den Gelenkstatus adulter Patienten mit Hämophilie nicht nur reliabel, sondern auch objektiv und valide erfassen. Zur vollständigen Prüfung der Validität besteht hierzu allerdings weiterer Forschungsbedarf. Abschließend kann für Studienteil I festgehalten werden, dass der WHJS aufgrund seiner kostengünstigen und einfachen Durchführbar-

## Zusammenfassung und Ausblick

---

keit für die Praxis zu empfehlen ist und durch die Feinabstufungen der inkludierten Untersuchungsparameter eine umfassende und zuverlässige Quantifizierung der hämophilen Arthropathie adulter Patienten mit Hämophilie ermöglicht.

**2)** Anhand eines repräsentativen Patientenkollektivs mit ausschließlich schwerer Verlaufsform konnte der Gelenkstatus mit Hilfe des WHJS ermittelt werden. Im Kontext der Altersgruppenanalyse war festzustellen, dass Patienten mit schwerer Hämophilie grundsätzlich über einen schlechteren Gelenkstatus (WHJS) verfügen als altersgleiche nicht-hämophile Kontrollen und dass insbesondere die vierte Lebensdekade eine wichtige Bedeutung bezüglich des Ausprägungsgrades der hämophilen Arthropathie einnimmt. Besonders auffällig ist hierbei die schlechte Gelenksituation der Sprunggelenke.

**3)** Darüber hinaus unterstützen die vorliegenden Ergebnisse die Empfehlungen eines frühzeitigen Beginns der prophylaktischen Substitutionstherapie, um das Risiko für Blutungsereignisse zu minimieren und dem progredienten Verlauf der hämophilen Arthropathie vorzubeugen.

Durch die Konzeption und Evaluation des WHJS im Rahmen dieser Forschungsarbeit wird für die klinische und therapeutische Praxis ein standardisiertes Messinstrument mit hoher Güte zur Klassifikation der hämophilen Arthropathie bei adulten Patienten mit Hämophilie zur Verfügung gestellt. Zukünftig sollte der WHJS als Ersatz für den nicht evaluierten und fehlerbehafteten WFH-Score zum Einsatz kommen und könnte u.a. dazu beitragen, die Entwicklung der hämophilen Arthropathie im Zuge sport-, physio- und bewegungstherapeutischer Trainingsprogramme einfach und kostengünstig zu erfassen. In Bezug auf das Substitutionstherapieregime sind weitere Studien mit einem längeren Betrachtungszeitraum idealerweise im prospektiven Design notwendig, um die positiven Effekte der Prophylaxe-Behandlung auf den Gelenkstatus bei adulten Patienten mit schwerer Hämophilie wissenschaftlich abzusichern.

### 7 Literaturverzeichnis

- Abdolvahab, F.; Bischoff, H. P.; Heisel, J.; Locher, H. (Hg.) (2007): Praxis der konservativen Orthopädie. 175 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/255476594>.
- Abdolvahab-Emminger, H.; Benz, C. (2005): Physikum exakt. Das gesamte Prüfungswissen für die 1. ÄP; 199 Tabellen. 4., überarb. und aktualisierte Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Abidi, N. A.; Gruen, G. S.; Conti, S. F. (2000): Ankle arthrodesis: indications and techniques. In: *J Am Acad Orthop Surg* 8 (3), S. 200–209.
- Ahlberg, A. (1965): Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. In: *Acta Orthop Scand Suppl*, Suppl 77:3-132.
- Ahnström, J.; Berntorp, E.; Lindvall, K.; Björkman, S. (2004): A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the pro-phylactic treatment of haemophilia. In: *Haemophilia* 10 (6), S. 689–697. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.01036.x.
- Akat, Kemal; Lohse, A. W.; Neurath, M. F. (2011): Checkliste Anamnese und klinische Untersuchung. 178 Tabellen. 3. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/845784443>.
- Albrecht, K.; Meyer, S. (Hg.) (2014): Stretching und Beweglichkeit. Das neue Expertenhandbuch. 3. Aufl. Stuttgart: Karl F. Haug. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/888468290>.
- Alcalay, M.; Deplas, A. (2002): Rheumatological management of patients with hemophilia. Part 1: joint manifestations. In: *Joint Bone Spine* 69 (5), S. 442–449.
- Aledort, L. M.; Haschmeyer, R. H.; Pettersson, H. (1994): A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. The Orthopaedic Outcome Study Group. In: *J. Intern. Med.* 236 (4), S. 391–399.
- Amelang, M.; Bartussek, D.; Stemmler, G.; Hagemann, Dirk (Hg.) (2006): Differentielle Psychologie und Persönlichkeitforschung. 6. Aufl. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/405293332>.



## Literaturverzeichnis

---

- Anderson, J. J.; Felson, D. T. (1988): Factors associated with osteoarthritis of the knee in the first national Health and Nutrition Examination Survey (HANES I). Evi-dence for an association with overweight, race, and physical demands of work. In: American journal of epidemiology 128 (1), S. 179–189.
- APGAR, V. (1953): A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. In: Curr Res Anesth Analg 32 (4), S. 260–267.
- Arastéh, Keikawus (Hg.) (2013): Innere Medizin. 1060 Abbildungen. 3., überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Arnold, W. D.; Hilgartner, M. W. (1977): Hemophilic arthropathy. Current concepts of pathogenesis and management. In: J Bone Joint Surg Am 59 (3), S. 287–305.
- Atkinson, G.; Nevill, A. M. (1998): Statistical methods for assessing measurement error (reliability) in variables relevant to sports medicine. In: Sports Med 26 (4), S. 217–238.
- Auerswald, G.; Depka Prondzinski, M. von; Ehlken, B.; Kreuz, W.; Kurnik, K.; Lenk, H. et al. (2004): Treatment patterns and cost-of-illness of severe haemophilia in pa-tients with inhibitors in Germany. In: Haemophilia 10 (5), S. 499–508. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00950.x.
- Auerswald, G.; Dolan G.; Duffy, A; Hermans, C.; Jimenez-Yuste, V.; Ljung R.; Morfini M.; Lambert T.; Salek S. Z (2016): Pain and pain management in haemophilia
- Aznar, J. A.; Abad-Franch, L.; Perez-Alenda, S.; Haya, S.; Cid, A. R.; Querol, F. (2011): Ultrasonography in the monitoring of management of haemarthrosis. In: Haemophilia 17 (5), S. 826–828. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02538.x.
- Aznar, J. A.; Magallón, M.; Querol, F.; Gorina, E.; Tusell, J. M. (2000): The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. In: Haemophilia 6 (3), S. 170–176.
- Barg, A.; Elsner, A.; Hefti, D.; Hintermann, B. (2010): Haemophilic arthro-pathy of the ankle treated by total ankle replacement: a case series. In: Haemophi-lia. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02221.x.
- Barthels, M. (2006): Konzepte für die Hämophilie-Behandlung. Gerinnungs-faktoren in der Therapie. In: Pharmazie in unserer Zeit 35 (1), S. 48–56. DOI: 10.1002/pauz.200500155.

## Literaturverzeichnis

---

- Barthels, M. (2013): Das Gerinnungskompendium. Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Baumgardner, J.; Elon, L.; Antun, A.; Stein, S.; Ribeiro, M.; Slovensky, L.; Kempton, C. L. (2013): Physical activity and functional abilities in adult males with haemophilia: a cross-sectional survey from a single US haemophilia treatment centre. In: *Haemophilia* : the official journal of the World Federation of Hemophilia 19 (4), S. 551–557. DOI: 10.1111/hae.12134.
- Beeton, K.; Cornwell, J.; Alltree, J. (1998): Muscle rehabilitation in haemophilia. In: *Haemophilia* 4 (4), S. 532–537.
- Beeton, K. (2002): Evaluation of outcome of care in patients with haemophilia. In *Haemophilia* 8 (3), pp. 428–434.
- Beeton, K.; Neal, D.; Lee, C. (2005): An exploration of health-related quality of life in adults with haemophilia--a qualitative perspective. In: *Haemophilia* 11 (2), S. 123–132. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01077.x.
- Behrends, J.; Bischofberger, J.; Deutzmann, R. (Hg.) (2012): *Duale Reihe Physiologie*. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme.
- Behrends, Jan C. (Hg.) (2010): *Physiologie*. 93 Tabellen. Stuttgart: Thieme (Duale Reihe).
- Bender, R.; Lange, S. (2007): Was ist ein Konfidenzintervall? In: *Dtsch med Wochenschr* 132 (S 01), e17–e18. DOI: 10.1055/s-2007-959031.
- Benz, H.-J. (1980): Zur Klassifizierung der hämophilen Arthropathie. In: *Z Orthop Unfall* 118 (02), S. 219–224. DOI: 10.1055/s-2008-1053497.
- Berdel, P.; Gravius, S.; Weber, O.; Goldmann, G.; Pennekamp, P.; Oldenburg, J. et al. (2009): Pseudotumoren bei hämophilen Patienten, zuletzt aktualisiert am 09.04.2013, zuletzt geprüft am 09.04.2013.
- Berger, M. J.; Doherty, T. J. (2010): Sarcopenia: prevalence, mechanisms, and functional consequences. In: *Interdisciplinary topics in gerontology* 37, S. 94–114. DOI: 10.1159/000319997.
- Berntorp, E. (2003): Prophylactic therapy for haemophilia: early experience. In: *Haemophilia* 9 Suppl 1, 5-9; discussion 9.

## Literaturverzeichnis

---

- Biss, T. T.; Chan, A. K.; Blanchette, V. S.; Iwenofu, L. N.; McLimont, M.; Carcao, M. D. (2008): The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: re-sults of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. In: Haemo-philia 14 (5), S. 923–930. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01810.x.
- Bittscheidt, W.; Hofmann, P.; Schumpe, G. (1978): Elektromyographische Untersuchung an der Oberschenkel-muskulatur bei hämophilem Kniegelenkserguss und bei Reizzuständen des Kniegelenkes. In: Z Orthop Ihre Grenzgeb 116 (1), S. 56–60.
- Bladen, M.; Main, E.; Hubert, N.; Koutoumanou, E.; Liesner, R.; Khair, K. (2010): Can the Haemophilia Joint Health Score (HJHS) identify differences in joint status in boys with se-vere haemophilia receiving prophylaxis? In: Haemophil-ia.
- Bladen, M.; Main, E.; Hubert, N.; Koutoumanou, E.; Liesner, R.; Khair, K. (2013): Factors affecting the Haemophilia Joint Health Score in children with severe ha-emophilia. In: Haemophilia. DOI: 10.1111/hae.12108.
- Bland, J. M.; Altman, D. G. (1986): Statistical methods for assessing agreement be-tween two methods of clinical measurement. In: Lancet 1 (8476), S. 307–310.
- Bland, J. M.; Altman, D. G. (1999): Measuring agreement in method comparison studies. In: Statistical methods in medical research 8 (2), S. 135–160.
- Bohn, R. L.; Schramm, W.; Bullinger, M.; van den Berg, M.; Blanchette, V. (2004): Outcome measures in haemophilia: more than just factor levels. In: Haemo-philia 10 Suppl 1, S. 2–8.
- Bombardier, C.; Tugwell, P. (1987): Methodological considerations in functional as-sessment. In: J Rheumatol Suppl 14 Suppl 15, S. 6–10.
- Bortz, Jürgen (2005): Statistik. Für human- und sozialwissenschaftler sechste. Wein: Springer. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/792914583>.
- Bortz, J.; Bortz-Döring; Döring, N. (Hg.) (2009): Forschungsmethoden und Evaluati-on. Für Human- und Sozialwissenschaftler ; mit 87 Tabellen. 4. Aufl. Hei-delberg: Springer-Medizin-Verl. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/552605661>.

## Literaturverzeichnis

---

- Brackmann, H. H.; Oldenburg, J.; Schwaab, R. (1996): Immune tolerance for the treatment of factor VIII inhibitors--twenty years' 'bonn protocol'. In: Vox Sang 70 Suppl 1, S. 30–35.
- Bühl, Achim (2008): SPSS 16. Einführung in die moderne Datenanalyse. 11. Aufl. München [u.a.]: Pearson Studium (7332). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/239464659>.
- Bullinger, M. (1995): German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. In: Soc Sci Med 41 (10), S. 1359–1366.
- Bullinger, M.; Alonso, J.; Apolone, G.; Lepège, A.; Sullivan, M.; Wood-Dauphinee, S. et al. (1998): Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. In: J Clin Epidemiol 51 (11), S. 913–923.
- Burchardi, L. R. Marx G. Mühl E.; Schölmerich J. (Hg.) (2011): Die Intensivmedizin. 11. Aufl. Berlin: Springer Medizin. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/707196613>.
- Carlsson, K. Steen; Hojgard, S.; Lindgren, A.; Lethagen, S.; Schulman, S.; Glomstein, A. et al. (2004): Costs of on-demand and prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden (5), zuletzt geprüft am 03.05.2013.
- Clauss, G.; Messler, H.; Brackmann, H. H. (1987): Kritische Betrachtung des Scores des Orthopedic Advisory Committee der WFH am Beispiel klinischer Untersuchungen bei Umstellungsosteotomien am Kniegelenk des Hämophilen, S. 273–276. DOI: 10.1007/978-3-642-71682-9\_65.
- Collins, P.; Faradji, A.; Morfini, M.; Enriquez, M. M.; Schwartz, L. (2010): Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. In: J. Thromb. Haemost. 8 (1), S. 83–89. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03650.x.
- Coppola, A.; Di Capua, M.; Simone, C. (2008): Primary prophylaxis in children with haemophilia. In: Blood Transfus 6 Suppl 2, s4-11.
- Czepa, D.; Mackensen, S. von; Hilberg, T. (2012): Haemophilia & Exercise Project (HEP): subjective and objective physical performance in adult haemophilia pa-

## Literaturverzeichnis

---

- tients--results of a cross-sectional study. In: Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia 18 (1), S. 80–85. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02607.x.
- den Uijl, I. E. M.; Schepper, A. M. A. de; Camerlinck, M.; Grobbee, D. E.; Fischer, K. (2011): Magnetic resonance imaging in teenagers and young adults with limited haemophilic arthropathy: baseline results from a prospective study. In: Haemophilia 17 (6), S. 926–930. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02513.x.
- den Uijl, Ingrid; Biesma, Douwe; Grobbee, Diederick; Fischer, Kathelijnn (2014): Outcome in moderate haemophilia. In: Blood Transfus 12 Suppl 1, s330-6. DOI: 10.2450/2012.0091-12.
- Depka Prondzinski, Mario von; Kurnik, Karin (2008): Hämophilie. Ein Leitfadens für Patienten. Stuttgart: TRIAS.
- Dobón, M.; Lucía, J. F.; Aguilar, C.; Mayayo, E.; Roca, M.; Solano, V. et al. (2003): Value of magnetic resonance imaging for the diagnosis and follow-up of haemophilic arthropathy. In: Haemophilia 9 (1), S. 76–85.
- Doherty, T.J., 2003. Invited review: Aging and sarcopenia. Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985), 95(4), pp.1717–27.
- Dölken, M.; Hüter-Becker, A. (2011): Untersuchen in der Physiotherapie. 44 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/844925241>.
- Doria, A. S.; Babyn, P. S.; Lundin, B.; Kilcoyne, R. F.; Miller, S.; Rivard, G. E. et al. (2006): Reliability and construct validity of the compatible MRI scoring system for evaluation of haemophilic knees and ankles of haemophilic children. Expert MRI working group of the international prophylaxis study group. In: Haemophilia 12 (5), S. 503–513. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01310.x.
- El-Miedany, Y. M.; Housny, I. H.; Mansour, H. M.; Mourad, H. G.; Mehanna, A. M.; Megeed, M. A. (2001): Ultrasound versus MRI in the evaluation of juvenile idiopathic arthritis of the knee. In: Joint Bone Spine 68 (3), S. 222–230.
- Erlemann, R.; Pollmann, H.; Vestring, Th; Peters, P.E (1992): MR-Tomographie der hämophilen Osteoarthropathie unter besonderer Berücksichtigung der synovialen und chondrogenen Alterationen. In: Fortschr. Röntgenstr., S. 270–276.

## Literaturverzeichnis

---

- Erlemann, R.; Wörtler, K. (1999): Bildgebende Diagnostik der hämophilen Osteoarthropathie. In: *Orthopäde* (329-340).
- Feinstein, A. R. (1985): A bibliography of publications on observer variability. In: *J Chronic Dis* 38 (8), S. 619–632.
- Feldman, B. M. (2012): Implementing musculoskeletal outcome assessments in clinical practice. In: *Haemophilia* 18 Suppl 4, S. 120–124. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02836.x.
- Feldman, B. M.; Babyn, P.; Doria, A. S.; Heijnen, L.; Jacobson, J.; Kilcoyne, R. et al. (2005): Proceedings of the International Haemophilia Prophylaxis Study Group Meeting, November 2003, Montreal, PQ, Canada. In: *Haemophilia* 11 (1), S. 58–63. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01053.x.
- Feldman, B. M.; Funk, S.; Lundin, B.; Doria, A. S.; Ljung, R.; Blanchette, V. (2008): Musculoskeletal measurement tools from the International Prophylaxis Study Group (IPSG). In: *Haemophilia* 14 Suppl 3, S. 162–169. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01750.x.
- Feldman, Brian M.; Funk, Sharon M.; Bergstrom, Britt-Marie; Zourikian, Nichan; Hilliard, Pamela; van der Net, Janjaap et al. (2011): Validation of a new pediatric joint scoring system from the International Hemophilia Prophylaxis Study Group: validity of the hemophilia joint health score. In: *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63 (2), S. 223–230. DOI: 10.1002/acr.20353.
- Ferreira, A. A.; Bustamante-Teixeira, M. T.; Leite, I. C. G.; Corrêa, C. S. L.; Rodrigues, D.; da Cruz, D. (2013): Clinical and functional evaluation of the joint status of hemophiliac adults at a Brazilian blood center. In: *Rev Bras Hematol Hemoter* 35 (1), S. 23–28. DOI: 10.5581/1516-8484.20130010.
- Fischer, K. (2015): Limits of agreement between raters are required for the use of HJHS 2.1 in clinical studies (1).
- Fischer, K.; Astermark, J.; van der Bom, J. G.; Ljung, R.; Berntorp, E.; Grobbee, D. E.; van den Berg, H. M. (2002a): Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. In: *Haemophilia* 8 (6), S. 753–760.

## Literaturverzeichnis

---

- Fischer, K.; Kleijn, P. de (2013): Using the Haemophilia Joint Health Score for assessment of teenagers and young adults: exploring reliability and validity. In: Haemophilia. DOI: 10.1111/hae.12197.
- Fischer, K.; van der Bom, J. G.; Mauser-Bunschoten, E. P.; Roosendaal, G.; Prejs, R.; Grobbee, D. E.; van den Berg, H. M. (2001): Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. In: Haemophilia 7 (5), S. 446–452.
- Fischer, K.; van Hout, B. A.; van der Bom, J. G.; Grobbee, D. E.; van den Berg, H. M. (2002b): Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. In: Acta Radiol 43 (5), S. 528–532.
- Fischer, Kathelijn; van der Bom, Johanna G.; Mauser-Bunschoten, Eveline P.; Roosendaal, Goris; Prejs, Robert; Kleijn, Piet de et al. (2002c): The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. In: Blood 99 (7), S. 2337–2341.
- Fischer, Kleijn (2012): Using the hemophilia joint health score (HJHS) in adult patients: Testing inter-rater reliability. In: Haemophilia (18), S. 116.
- Fleiss, Joseph L. (1999): The design and analysis of clinical experiments. Wiley classics library ed. New York: Wiley (Wiley classics library).
- Foppen, Wouter; van der Schaaf, Irene C; Beek, Frederik J A; Verkooijen, Helena M.; Fischer, Kathelijn (2015): Scoring haemophilic arthropathy on X-rays: improving inter- and intra-observer reliability and agreement using a consensus atlas. In: European radiology. DOI: 10.1007/s00330-015-4013-8.
- Freissmuth, Michael; Offermanns, Stefan; Böhm, Stefan (Hg.) (2016): Pharmakologie und Toxikologie. Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie. 2., aktualisierte u. erw. Aufl. 2016 (Springer-Lehrbuch).
- Frisch, Herbert (2001): Programmierte Untersuchung des Bewegungsapparates. Chirodiagnostik ; mit 16 Tabellen. 8. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio: Springer.
- Froböse, Ingo (Hg.) (2003): Training in der Therapie. Grundlagen und Praxis. 2. Aufl. München, Jena: Urban und Fischer.
- Funk, M. B.; Schmidt, H.; Kreuz, W. (2002): Bewertung der hämophilen Arthropathie - MRT- und Pettersson Score im Vergleich.

- Füeßl, H.; Middeke, M. (Eds.) (2010): Anamnese und klinische Untersuchung. 4th ed. Stuttgart: Thieme.
- Gamble, J. G.; Bellah, J.; Rinsky, L. A.; Glader, B. (1991): Arthropathy of the ankle in hemophilia. In: *J Bone Joint Surg Am* 73 (7), S. 1008–1015.
- Garstang, S. V.; Stitik, T. P. (2006): Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. In: *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 85 (11 Suppl), S2-11; quiz S12-4. DOI: 10.1097/01.phm.0000245568.69434.1a.
- Geddings, Julia E.; Mackman, Nigel (2014): New players in haemostasis and thrombosis. In: *Thromb. Haemost.* 111 (4), S. 570–574. DOI: 10.1160/TH13-10-0812.
- Giavarina, Davide (2015): Understanding Bland Altman analysis (2).
- Gilbert, M. S. (1993): Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. In: *Semin. Hematol.* 30 (3 Suppl 2), S. 3–6.
- Gilbert, M. S.; Radomisli, T. E. (1997): Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.* (343), S. 88–92.
- Goddard, N. J.; Mann, H. (2007): Diagnosis of haemophilic synovitis. In: *Haemophilia* 13 Suppl 3, S. 14–19. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01535.x.
- González, L-M; Querol, F.; Gallach, J. E.; Gomis, M.; Aznar, V. A. (2007): Force fluctuations during the Maximum Isometric Voluntary Contraction of the quadriceps femoris in haemophilic patients. In: *Haemophilia* 13 (1), S. 65–70. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01354.x.
- Goodeve, A. C.; Perry, D. J.; Cumming, T.; Hill, M.; Jennings, I.; Kitchen, S. et al. (2012): Genetics of haemostasis. In: *Haemophilia* 18 Suppl 4, S. 73–80. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02832.x.
- Goodwin, J.; Clark, C.; Deakes, J.; Burdon, D.; Lawrence, C. (1992): Clinical methods of goniometry: a comparative study. In: *Disability and rehabilitation* 14 (1), S. 10–15.
- Gouw, Samantha C.; van den Berg, H. Marÿke (2009): The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. In: *Semin. Thromb. Hemost* 35 (8), S. 723–734. DOI: 10.1055/s-0029-1245105.



## Literaturverzeichnis

---

- Govers, Elisabeth; Seidell, Jacob C.; Visser, Marjolein; Brouwer, Ingeborg A. (2014): Weight related health status of patients treated by dietitians in primary care practice: first results of a cohort study. In: BMC family practice 15, S. 161. DOI: 10.1186/1471-2296-15-161.
- Graumann, Walther; Baur, Rolf; Sasse, Dieter (Hg.) (2004): Allgemeine Anatomie. Mit 16 Tabellen. Stuttgart [u.a.]: Schattauer (1). Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/174837479>.
- Gringeri, A.; Lundin, B.; Mackensen, S. von; Mantovani, L.; Mannucci, P. M. (2011): A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESP-RIT Study). In: J. Thromb. Haemost 9 (4), S. 700–710. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x.
- Groen, W.; van der Net, J.; Bos, K.; Abad, A.; Bergstrom, B-M; Blanchette, V. S. et al. (2011): Joint health and functional ability in children with haemophilia who receive intensive replacement therapy. In: Haemophilia 17 (5), S. 783–790. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02606.x.
- Grouven, U.; Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2007): Vergleich von Messmethoden. In: Dtsch med Wochenschr 132 (S 01), e69–e73. DOI: 10.1055/s-2007-959047.
- Gûnal, I.; Köse, N.; Erdogan, O.; Göktürk, E.; Seber, S. (1996): Normal range of motion of the joints of the upper extremity in male subjects, with special reference to side. In: J Bone Joint Surg Am 78 (9), S. 1401–1404.
- Gupta, K. B.; Duryea, J.; Weissman, B. N. (2004): Radiographic evaluation of osteoarthritis. In: Radiol. Clin. North Am. 42 (1), 11-41, v. DOI: 10.1016/S0033-8389(03)00169-6.
- Gupta, S.; Siddiqi, A.; Soucie, J. M.; Manco-Johnson, M.; Kulkarni, R.; Lane, H. et al. (2013): The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. In: Br. J. Haematol. DOI: 10.1111/bjh.12267.
- Guyatt, G. H.; Kirshner, B.; Jaeschke, R. (1992): Measuring health status: what are the necessary measurement properties? In: J Clin Epidemiol 45 (12), S. 1341–1345.

## Literaturverzeichnis

---

- Hacker, M. R.; Funk, S. M.; Manco-Johnson, M. J. (2007): The Colorado Haemophilia Paediatric Joint Physical Examination Scale: normal values and inter-rater reliability. In: *Haemophilia* 13 (1), S. 71–78. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01387.x.
- Häder, M. (2010): *Empirische Sozialforschung. Eine Einführung.* [S.I.]: Vs Verlag Für Sozialwissenschaft.
- Hamel, J.; Pohlmann, H.; Schramm, W. (1988): Verteilung und Ausmaß der Hämophilie-Arthropathie im Erwachsenenalter bei schwerem Faktor-VIII-Mangel. In: *Z Orthop Unfall* 126 (05), S. 574–578. DOI: 10.1055/s-2008-1044486.
- Häussler, B.; Amelung, V. E. (Hg.) (2008): *Innovationen im Wettbewerb. Mit 4 Tabellen.* Stuttgart [u.a.]: Schattauer.
- Hepp, W. R.; Debrunner, H. U.; Grosser, W. (Hg.) (2004): *Orthopädisches Diagnostikum. 82 Tabellen. 7. Aufl.* Stuttgart [u.a.]: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/249149216>.
- Herbsleb, M.; Puta, Ch; Hilberg, T. (2008): Hemophilia and Exercise Project (HEP) Con-ception and Contents of a “Programmed Sports Therapy” for Hemophilic Patients, S. 45–59. DOI: 10.1007/978-3-540-73535-9\_7.
- Hermann, G.; Gilbert, M. S.; Abdelwahab, I. F. (1992): Hemophilia: evaluation of musculoskeletal involvement with CT, sonography, and MR imaging. In: *AJR Am J Roentgenol* 158 (1), S. 119–123. DOI: 10.2214/ajr.158.1.1727336.
- Hierholzer, H., Müller, K. H. (Hg.) (1984): *Korrekturosteotomien nach traumen an der unteren extremitat // Korrekturosteotomien nach Traumen an der unteren Extremität. Pathophysiologie posttraumatischer Fehlstellungen an der unteren Extremität. Unter Mitarbeit von E. Morscher.* [S.I.]: Springer; Springer Berlin Heidelberg.
- Hilberg, T., Herbsleb, M., Gabriel, H.H., Jeschke, D. & Schramm, W., 2001. Proprioception and isometric muscular strength in haemophilic subjects. *Haemophilia*, 7(6), pp.582–588.
- Hilberg, T.; Czepa, D. (2009): Cross sectional study to investigate the influence of treatment regimes on the development of haemophilic arthropathy. In: *Hemostaseologie* 29 Suppl 1, S77-9.

- Hilberg, T.; Herbsleb, M.; Puta, C.; Gabriel, H. H. W.; Schramm, W. (2003): Physical training increases isometric muscular strength and proprioceptive performance in haemophilic subjects. In: *Haemophilia* 9 (1), S. 86–93.
- Hilliard, P.; Funk, S.; Zourikian, N.; Bergstrom, B-M; Bradley, C. S.; McLimont, M. et al. (2006a): Hemophilia joint health score reliability study. In: *Haemophilia* 12 (5), S. 518–525. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x.
- Hilliard, P.; Funk, S.; Zourikian, N.; Bergstrom, B-M; Bradley, C. S.; McLimont, M. et al. (2006b): Hemophilia joint health score reliability study. In: *Haemophilia* 12 (5), S. 518–525. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01312.x.
- Holle, R. (1995): *Methoden zur Konstruktion und Evaluierung klinischer Scores*. Heidelberg.
- Holm, S. (1979): A simple sequentially rejective multiple test procedure. In: *Scandinavian Journal of Statistics* (6), S. 65–70.
- Hoots, W. Keith (2006): Pathogenesis of hemophilic arthropathy. In: *Semin. Hematol* 43 (1 Suppl 1), S18-22. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.11.026.
- Jansen, N.W. D.; Roosendaal, G.; Bijlsma, J. W. J.; Degroot, J.; Lafeber, F. P. J. G. (2007): Exposure of human cartilage tissue to low concentrations of blood for a short period of time leads to prolonged cartilage damage: an in vitro study. In: *Arthritis Rheum.* 56 (1), S. 199–207. DOI: 10.1002/art.22304.
- Jansen, N. W. D.; Roosendaal, G.; Lafeber, F. P. J. G. (2008): Understanding haemophilic arthropathy: an exploration of current open issues. In: *Br. J. Haematol.* 143 (5), S. 632–640. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07386.x.
- Janssen, J.; Laatz, W. (Hg.) (2007): *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows. Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul exakte Tests ; mit 193 Tabellen*. 6. Aufl. Berlin [u.a.]: Springer.
- Jordan, H. H. (1958): *Hemophilic Arthropathies*. In: Springfield.
- Kähler, W.-M. (2010): *Statistische Datenanalyse. Verfahren verstehen und mit SPSS gekonnt einsetzen; [mit Online-Service]*. 6. Aufl. Wiesbaden: Vieweg + Teubner.
- Kavakli, K.; Yang, R.; Rusen, L.; Beckmann, H.; Tseneklidou-Stoeter, D.; Maas Enriquez, M. (2015): Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a

## Literaturverzeichnis

---

full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: results from a randomized trial (LEOPOLD II). In: *J. Thromb. Haemost* 13 (3), S. 360–369. DOI: 10.1111/jth.12828.

Kemkes-Matthes, B.; Kujath, P.; Oehler, G. (Hg.) (2001): *Blutgerinnung und Thrombose*. 50 Tabellen. 3. Aufl. Stuttgart [u.a.]: Thieme.

Key, J. A. (1932): Hemophilic Arthritis: Bleeder's Joints. In: *Ann. Surg* 95 (2), S. 198–225.

Khawaji, Mohamed; Astermark, Jan; Akesson, Kristina; Berntorp, Erik (2011): Physical activity and joint function in adults with severe haemophilia on long-term pro-phylaxis. In: *Blood Coagul. Fibrinolysis* 22 (1), S. 50–55. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32834128c6.

Kim, P. J.; Peace, R.; Mieras, J.; Thoms, T.; Freeman, D.; Page, J. (2011): Interrater and intrarater reliability in the measurement of ankle joint dorsiflexion is independent of examiner experience and technique used. In: *J Am Podiatr Med Assoc* 101 (5), S. 407–414.

Kleijn, P. de; van Genderen, F. R.; van Meeteren, N. L. U. (2005): Assessing functional health status in adults with haemophilia: towards a preliminary core set of clinimetric instruments based on a literature search in Rheumatoid Arthritis and Osteoarthritis. In: *Haemophilia* 11 (4), S. 308–318. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01117.x.

Knaus, W. A.; Zimmerman, J. E.; Wagner, D. P.; Draper, E. A.; Lawrence, D. E. (1981): APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. In: *Crit. Care Med.* 9 (8), S. 591–597.

König, F. (1892): Die Gelenkerkrankung bei Blutern mit besonderer Berücksichtigung der Diagnose. In: *Klin Vorträge* (36).

Kreuz, W.; Escuriola Ettingshausen, C.; Funk, M.; Pons, S.; Schmidt, H.; Kornhuber, B. (1999): Prävention von Gelenkveränderungen bei hämophilen Kindern durch frühzeitige Prophylaxe. In: *Orthopäde* 28 (4), S. 341–346.

Kreuz, W.; Escuriola-Ettingshausen, C.; Funk, M.; Schmidt, H.; Kornhuber, B. (1998): When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. In: *Haemophilia* 4 (4), S. 413–417.

## Literaturverzeichnis

---

- Krüger, Arne; Wilhelm, Wolfram; Becker, Andreas (2013): Scores, DRG und Qualitätssicherung.
- Krüger, Dirk; Parchmann, Ilka; Schecker, Horst (Hg.) (2014): Methoden in der naturwissenschaftsdidaktischen Forschung. Berlin, Heidelberg: Imprint: Springer Spektrum (SpringerLink : Bücher).
- Kundt, G.; Krentz, H.; Glass, Ä. (Hg.) (2012): Epidemiologie und medizinische Biometrie. Eine kurzgefasste übersichtliche Einführung ; mit Prüfungsfragen und Übungsaufgaben. 7. Aufl. Aachen: Shaker. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/819451731>.
- Kurnik, K.; Bidlingmaier, C.; Engl, W.; Chehadeh, H.; Reipert, B.; Auerswald, G. (2010): New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. In: *Haemophilia* 16 (2), S. 256–262. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02122.x.
- Lafeber, F. P. J. G.; Miossec, P.; Valentino, L. A. (2008): Physiopathology of haemophilic arthropathy. In: *Haemophilia* 14 Suppl 4, S. 3–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01732.x.
- Lan, H. H.; Eustace, S. J.; Dorfman, D. (1996): Hemophilic arthropathy. In: *Radiol. Clin. North Am.* 34 (2), S. 446–450.
- Lange, S.; Bender, R. (2007): Lineare Regression und Korrelation. In: *Dtsch med Wochenschr* 132 (S 01), e9–e11. DOI: 10.1055/s-2007-959028.
- Lefering, Rolf; Neugebauer, Edmund (2010) (Hg.): Scores.
- Lienert, G. A.; Raatz, U. (1998): Testaufbau und Testanalyse. 6. Aufl. Weinheim: Beltz, Psychologie Verl.-Union.
- Ligocki, C. C.; Abadeh, A.; Wang, K. C.; Adams-Webber, T.; Blanchette, V. S.; Doria, A. S. (2017): A systematic review of ultrasound imaging as a tool for evaluating haemophilic arthropathy in children and adults. In: *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia* 23 (4), S. 598–612. DOI: 10.1111/hae.13163.
- Ljung, R. (2002): Paediatric care of the child with haemophilia. In: *Haemophilia* 8 (3), S. 178–182.

## Literaturverzeichnis

---

- Ljung, R. (2013): Hemophilia and prophylaxis. In: *Pediatr Blood Cancer* 60 Suppl 1, S23-6. DOI: 10.1002/pbc.24340.
- Llinás, A. (2008): The role of synovectomy in the management of a target joint. In: *Haemophilia* 14 Suppl 3, S. 177–180. DOI: 10.1111/j.13652516.2008.01763.x.
- Lobet, S.; Hermans, C.; Lambert, C. (2014): Optimal management of hemophilic arthropathy and hematomas. In: *JBM*, S. 207. DOI: 10.2147/JBM.S50644.
- Löfqvist, T.; Nilsson, I. M.; Berntorp, E.; Pettersson, H. (1997): Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. In: *J. Intern. Med.* 241 (5), S. 395–400.
- Lundin, B.; Ljung, R.; Pettersson, H. (2005): MRI scores of ankle joints in children with haemophilia--comparison with clinical data. In: *Haemophilia* 11 (2), S. 116–122. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01061.x.
- Lundin, B.; Manco-Johnson, M. L.; Ignas, D. M.; Moineddin, R.; Blanchette, V. S.; Dunn, A. L. et al. (2012a): An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. In: *Haemophilia* 18 (6), S. 962–970. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02883.x.
- Lundin, B.; Manco-Johnson, M. L.; Ignas, D. M.; Moineddin, R.; Blanchette, V. S.; Dunn, A. L. et al. (2012b): An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. In: *Haemophilia* 18 (6), S. 962–970. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02883.x.
- Mahlberg, R. (Hg.) (2005): *Hämatologie. Theorie und Praxis für medizinische Assistenzberufe*. 2. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Manco-Johnson, M. J.; Nuss, R.; Funk, S.; Murphy, J. (2000): Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. In: *Haemophilia* 6 (6), S. 649–657.
- Manco-Johnson, M. J.; Abshire, Th. C.; Shapiro, A. D.; Riske, B.; Hacker, M. R.; Kilcoyne, R. et al. (2007a): Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia (6), zuletzt geprüft am 30.05.2013.
- Manco-Johnson, M. J.; Abshire, Th. C.; Shapiro, A. D.; Riske, B.; Hacker, M. R.; Kilcoyne, R. et al. (2007b): Prophylaxis versus Episodic Treatment to Prevent

## Literaturverzeichnis

---

Joint Disease in Boys with Severe Hemophilia (6), zuletzt geprüft am 30.05.2013.

Manninen, P.; Riihimäki, H.; Heliövaara, M.; Mäkelä, P. (1996): Overweight, gender and knee osteoarthritis. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 20 (6), S. 595–597.

Mast, N. H.; Impellizzeri, F.; Keller, S.; Leunig, M. (2011): Reliability and Agreement of Measures Used in Radiographic Evaluation of the Adult Hip. In: *Clin Orthop Relat Res* 469 (1), S. 188–199. DOI: 10.1007/s11999-010-1447-9.

Mayerson, N. H.; Milano, R. A. (1984): Goniometric measurement reliability in physical medicine (2).

McHorney, C. A.; Ware, J. E.; Raczek, A. E. (1993): The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. In: *Med Care* 31 (3), S. 247–263.

Melchiorre, D.; Linari, S.; Innocenti, M.; Biscoglio, Toigo, M.; Cerinic, M. M.; Morfini, M. (2011): Ultrasound detects joint damage and bleeding in haemophilic arthropathy: a proposal of a score. In: *Haemophilia* 17 (1), S. 112–117. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02380.x.

Muça-Perja, M.; Riva, S.; Grochowska, B.; Mangiafico, L.; Mago, D.; Gringeri, A. (2012): Ultrasonography of haemophilic arthropathy. In: *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia* 18 (3), S. 364–368. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02672.x.

Miehle, Wolfgang (Hg.) (2000): *Rheumatologie in Praxis und Klinik*. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme.

Monahan, P. E.; Doria, A.; Ljung, R.; Jimenez-Yuste, V. (2012): Optimizing joint function: new knowledge and novel tools and treatments. In: *Haemophilia* 18, S. 17–26. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02888.x.

Mondorf, W.; Kalnins, W.; Klamroth, R. (2013): Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy. In: *Haemophilia*. DOI: 10.1111/hae.12136.

Mulder, K.; Llinás, A. (2004): The target joint. In: *Haemophilia* 10 Suppl 4, S. 152–156. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2004.00976.x.

## Literaturverzeichnis

---

- Nagaosa, Y.; Mateus, M.; Hassan, B.; Lanyon, P.; Doherty, M. (2000): Development of a logically devised line drawing atlas for grading of knee osteoarthritis. In: *Ann. Rheum. Dis* 59 (8), S. 587–595.
- Nijdam, A.; Bladen, M.; Hubert, N.; Pettersson, M.; Bartels, B.; van der Net, J et al. (2015a): Using routine Haemophilia Joint Health Score for international comparisons of haemophilia outcome: standardization is needed. In: *Haemophilia*. DOI: 10.1111/hae.12755.
- Nijdam, A.; Bladen, M.; Hubert, N.; Pettersson, M.; Bartels, B.; van der Net, J et al. (2015b): Using routine Haemophilia Joint Health Score for international comparisons of haemophilia outcome: standardization is needed.
- Nuss, R.; Kilcoyne, R. F.; Geraghty, S.; Shroyer, A. L.; Rosky, J. W.; Mawhinney, S. et al. (2000): MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. In: *Haemophilia* 6 (3), S. 162–169.
- Obesity; Preventing and managing the global epidemic; report of a WHO Consultation ; [1999, Geneva] (2000). Geneva: World Health Organization (894).
- Oldenburg, J.; Barthels, M. (2008): Angeborene Koagulopathien am Beispiel der Hämophilie A und B, Hemmkörperhämophilie. In: *Hamostaseologie* 28 (5), S. 335–347.
- Oldenburg, J.; Zimmermann, R.; Katsarou, O.; Theodossiades, G.; Zanon, E.; Niemann, B. et al. (2014): Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. In: *Haemophilia*. DOI: 10.1111/hae.12539.
- Oldenburg J, Hertfelder H. J. (2007): Hämophilie A und B. *Hämostaseologie für die Praxis*. In: Schattauer Verlag,, S. 261–272.
- Oymak, Yesim; Yildirim, Aysen T.; Yaman, Yontem; Gurcinar, Muge; Firat, Altinay; Cubuckcu, Duygu et al. (2014): The Effectiveness of Tools for Monitoring Hemo-philic Arthropathy. In: *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* DOI: 10.1097/MPH.0000000000000210.
- Palma, A. F. de; Cotler, J. M. (1956): Hemophilic arthropathy. In: *AMA Arch Surg* 72 (2), S. 247–250.



## Literaturverzeichnis

---

- Pandolfi, M.; Ahlberg, A.; Traldi, A.; Nilsson, I. M. (1972): Fibrinolytic activity of human synovial membranes in health and in haemophilia. In: *Scand J Haematol* 9 (6), S. 572–576.
- Pasta, G.; Forsyth, A.; Merchan, C. R.; Mortazavi, S. M. J.; Silva, M.; Mulder, K. et al. (2008): Orthopaedic management of haemophilia arthropathy of the ankle. In: *Haemophilia* 14 Suppl 3, S. 170–176. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01720.x.
- Pennekamp, P.; Wallny, T.; Goldmann, G.; Kraft, C.; Berdel, P.; Oldenburg, J.; Wirtz, D. (2007): Flexionskontraktur bei hämophiler Kniearthropathie - 10-Jahres-Follow-up nach Hamstring-Release und dorsaler Kapsulotomie. In: *Z Orthop Ihre Grenz-geb* 145 (3), S. 317–321. DOI: 10.1055/s-2007-965228.
- Petersen, P. H.; Stöckl, D.; Blaabjerg, O.; Pedersen, B.; Birkemose, E.; Thienpont, L. et al. (1997): Graphical interpretation of analytical data from comparison of a field method with reference method by use of difference plots (11).
- Pettersson, H.; Ahlberg, A.; Nilsson, I. M. (1980a): A radiologic classification of hemophilic arthropathy. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.* (149), S. 153–159.
- Pettersson, H.; Ahlberg, A.; Nilsson, I. M. (1980b): A radiologic classification of hemophilic arthropathy. In: *Clin. Orthop. Relat. Res.* (149), S. 153–159.
- Pettersson H.; Gilbert M. S. (1985): *Classification of hemophilic arthropathy.* In: Springer-Verlag.
- Pickering, G.; Jourdan, D.; Eschaliere, A.; Dubray, C. (2001): Influence de l'âge sur la perception de la douleur et la pharmacologie des antalgiques. In: *Presse médicale* (Paris, France : 1983) 30 (15), S. 754–758.
- Pipe, S. W.; Valentino, L. A. (2007): Optimizing outcomes for patients with severe haemophilia A. In: *Haemophilia* 13 Suppl 4, 1-16; quiz 3 p following 16. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01552.x.
- Piper, W. (2007): *Innere Medizin.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag.
- Poonnoose, Pradeep M.; Srivastava, Alok (2006): Functional assessment of arthropathy--an international perspective. In: *Semin. Hematol* 43 (1 Suppl 1), S27-32. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2005.11.022.

## Literaturverzeichnis

---

- Pöttsch, B.; Madlener, K. (Hg.) (2010): Hämostaseologie. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag.
- Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Mit 19 Tabellen (2009). 4. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.
- Radoschewski, M. (2000): Gesundheitsbezogene Lebensqualität. Konzepte und Maße. Entwicklungen und Stand im Überblick. In: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 43 (3), S. 165–189. DOI: 10.1007/s001030050033.
- Raffini, L.; Manno, C. (2007): Modern management of haemophilic arthropathy. In: Br. J. Haematol. 136 (6), S. 777–787. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06490.x.
- Ramstedt, B. (2010): Handbuch der sozialwissenschaftlichen Datenanalyse. 1. Aufl. Wiesbaden: VS Verl. für Sozialwissenschaften.
- Rankin, G.; Stokes, M. (1998): Reliability of assessment tools in rehabilitation: an illustration of appropriate statistical analyses. In: clin rehabil 12 (3), S. 187–199. DOI: 10.1191/026921598672178340.
- Reichel, H.; Birke, A.; Wolf, H.-H (2001): Knieendoprothetik bei hämophiler Arthropathie: Ergebnisse, Probleme und Komplikationen. In: Z Orthop Ihre Grenzgeb 139 (2), S. 120–126. DOI: 10.1055/s-2001-15042.
- Richards, M.; Altisent, C.; BATOROVA, A.; Chambost, H.; Dolan, G.; Moerloose, P. de et al. (2007): Should prophylaxis be used in adolescent and adult patients with severe haemophilia? An European survey of practice and outcome data. In: Ha-emophilia 13 (5), S. 473–479. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01478.x.
- Roaaas, A.; Andersson, G. B. (1982): Normal range of motion of the hip, knee and ankle joints in male subjects, 30-40 years of age. In: Acta orthopaedica Scandinavica 53 (2), S. 205–208.
- Rodriguez-Merchan, E. C.; Lee, Christine A.; Goddard, N. J. (Hg.) (2000): Musculoskeletal aspects of haemophilia. Oxford, U.K, Malden, MA: Blackwell Science.
- Roosendaal, G.; Lafeber, F. P. (2006): Pathogenesis of haemophilic arthropathy. In: Haemophilia 12 Suppl 3, S. 117–121. DOI: 10.1111/j.13652516.2006.01268.x.

## Literaturverzeichnis

---

- Roosendaal, G.; van den Berg, H. M.; Lafeber, F. P.; Bijlsma, J. (1999): Pathologie der Synovitis und hämophilen Arthropathie. In: Orthopade 28 (4), S. 323–328.
- Roosendaal, G.; Vianen, M. E.; Wenting, M. J.; van Rinsum, A. C.; van den Berg, H. M.; Lafeber, F. P.; Bijlsma, J. W. (1998): Iron deposits and catabolic properties of synovial tissue from patients with haemophilia. In: J Bone Joint Surg Br 80 (3), S. 540–545.
- Sammels, M.; Vandesande, J.; Vlaeyen, E.; Peerlinck, K.; Milisen, K. (2014): Falling and fall risk factors in adults with haemophilia: an exploratory study. In: Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 20 (6), S. 836–845. DOI: 10.1111/hae.12512.
- Schramm, W.; Rieger, A. (2012): Morbidität und Mortalität der Hämophilie-Patienten in Deutschland. Update 2010/2011. In: Hamostaseologie 32 Suppl 1, S5-11.
- Schulman, S.; Eelde, A. (2007): Confusion around the official classification of arthropathy. In: Haemophilia 13 (1), S. 117–119. DOI: 10.1111/j.13652516.2006.01385.x.
- Scully, C. (Hg.) (2014): Scully's medical problems in dentistry. 7th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier.
- Seuser, A.; Wallny, T.; Oldenburg, J.; Seuser, Axel (Hg.) (2008): Hämophilie und Schmerz. Neckargemünd: WissenschaftsVerlag Angela Weller; Weller.
- Sharma, L. (2001): Local factors in osteoarthritis. In: Curr Opin Rheumatol 13 (5), S. 441–446.
- Sharma, L.; Song, J.; Felson, D. T.; Cahue, S.; Shamiyeh, E.; Dunlop, D. D. (2001): The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. In: JAMA 286 (2), S. 188–195.
- Shrout P. E., Fleiss J. L. (1979): Intraclass Correlation: Uses in Assessing Rater Reliability, zuletzt geprüft am 30.05.2013.
- Silbernagl, S.; Lang, F. (Hg.) (2005): Taschenatlas der Pathophysiologie. 2. Aufl. Stuttgart, New York: Thieme.
- Silva, M.; Luck, J. V.; Quon, D.; Young, C. R.; Chin, D. M.; Ebrahimzadeh, E.; Fong, Y-J (2008): Inter- and intra-observer reliability of radiographic scores common-

ly used for the evaluation of haemophilic arthropathy. In: *Haemophilia* 14 (3), S. 504–512. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01630.x.

Smith, P.; Teutsch, S. M.; Shaffer, P. A.; Rolka, H.; Evatt, B. (1996): Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: A cost-effectiveness analysis. In: *The Journal of Pediatrics* 129 (3), S. 424–431. DOI: 10.1016/S0022-3476(96)70076-8.

Soucie, J; Wang, C.; Forsyth, A.; Funk, S.; Denny, M.; Roach, K.; Bonne, D. (2011): Range of motion measurements: reference values and a database for comparison studies. In: *Haemophilia* 17 (3), S. 500–507. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02399.x.

Speer, D. P. (1984): Early pathogenesis of hemophilic arthropathy. Evolution of the subchondral cyst. In: *Clin. Orthop. Relat. Res* (185), S. 250–265.

Srivastava, A.; Brewer, A. K.; Mauser-Bunschoten, E. P.; Key, N. S.; Kitchen, S.; Llinas, A. et al. (2012): Guidelines for the management of hemophilia. In: *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

Srivastava, A. (2004): Dose and response in haemophilia--optimization of factor replacement therapy. In: *Br. J. Haematol.* 127 (1), S. 12–25. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2004.05110.x.

Stäuber, F.; Brunner, A.; Göhler, S.; Krüger, S., Czepa, D.; Wendel, S.; Seuser, A.; Hilberg, T. (2012): Age-Related Changes of Joint Status in Adults with Severe Hemophilia in Germany. In: *Haemophilia* (18), S. 128.

Stengel, D. (Hg.) (2010): *Statistik und Aufbereitung klinischer Daten*. Stuttgart: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/732278625>.

Stephensen, D.; Tait, R. C.; Brodie, N.; Collins, P.; Cheal, R.; Keeling, D. et al. (2009): Changing patterns of bleeding in patients with severe haemophilia A. In: *Haemophilia* 15 (6), S. 1210–1214. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01876.x.

Strauss, A. C.; Goldmann, G.; Ezziddin, S.; Placzek, R.; Müller, M. C.; Pflugmacher, R. et al. (2014): Treatment options for haemophilic arthropathy of the elbow after failed conservative therapy. A single centre experience. In: *Hamostaseologie* 34 Suppl 1, S17-22. DOI: 10.5482/HAMO-14-01-0009.

## Literaturverzeichnis

---

- Strike, Karen; Mulder, Kathy; Michael, Rojer (2016): Exercise for haemophilia. In: The Cochrane database of systematic reviews 12, S. CD011180. DOI: 10.1002/14651858.CD011180.pub2.
- Sun, J.; Hilliard, P. E.; Feldman, B. M.; Zourikian, N.; Chen, L.; Blanchette, V. S. et al. (2013): Chinese Hemophilia Joint Health Score 2.1 reliability study. In: Haemo-philia. DOI: 10.1111/hae.12330.
- Susanne Fuchs (2004): Arthrose. Neues über Genese und Therapie. Darmstadt: Steinkopff (Münsteraner Streitgespräche).
- Tagliaferri, A.; Di Perna, C.; Rivolta, G. F. (2008): Secondary prophylaxis in adolescent and adult haemophiliacs. In: Blood Transfus 6 Suppl 2.
- Thews, G. (Hg.) (1999): Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 5. Aufl. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Transfusionsmedizin und Immunhämatologie. Grundlagen - Therapie - Methodik (2010). 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Trattnig, S.; Plank, C.; Pinker, K.; Striessnig, G.; Mlynarik, V.; Nöbauer, I.; Marlovits, S. (2004): Bildgebende Diagnostik von Knorpelersatztherapien. In: Radiologe 44 (8). DOI: 10.1007/s00117-004-1085-x.
- Tusell, J. M.; Aznar, J. A.; Querol, F.; Quintana, M.; Moreno, M.; Gorina, E. (2002): Results of an orthopaedic survey in young patients with severe haemophilia in Spain. In: Haemophilia 8 Suppl 2, S. 38–42.
- Valentino, L. A. (2004): Secondary prophylaxis therapy: what are the benefits, limitations and unknowns? In: Haemophilia 10 (2), S. 147–157.
- Valentino, L. A. (2009): Controversies regarding the prophylactic management of adults with severe haemophilia A. In: Haemophilia 15 Suppl 2, 5-18, quiz 19-22. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02159.x.
- Valentino, L. A.; Hakobyan, N.; Rodriguez, N.; Hoots, W. K. (2007): Pathogenesis of haemophilic synovitis: experimental studies on blood-induced joint damage. In: Haemophilia 13 Suppl 3, S. 10–13. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01534.x.
- Valentino, L. A.; Mamonov, V.; Hellmann, A.; Quon, D. V.; Chybicka, A.; Schroth, P. et al. (2012): A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A

## Literaturverzeichnis

---

- management. In: J. Thromb. Haemost. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04611.x.
- van den Berg, H. M.; Fischer, K.; Mauser-Bunschoten, E. P.; Beek, F. J.; Roosendaal, G.; van der Bom, J. G.; Nieuwenhuis, H. K. (2001): Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. In: Br. J. Haematol 112 (3), S. 561–565.
- van Dijk, K.; Fischer, K.; van der Bom, J. G.; Scheibel, E.; Ingerslev, J.; van den Berg, H. M. (2005): Can long-term prophylaxis for severe haemophilia be stopped in adulthood? Results from Denmark and the Netherlands. In: Br. J. Haematol 130 (1), S. 107–112. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05546.x.
- van Meegeren, M. (2010): Update on pathogenesis of the bleeding joint: an interplay between inflammatory and degenerative pathways. In: Haemophilia 16 Suppl 5, S. 121–123. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02309\_2.x.
- Vaupel, P.; Mutschler, E., Schaible, H.-G. (Hg.) (2015): Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen. 7., vollständig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Wiss. Verl.-Ges.
- Walker, J. M.; Sue, D.; Miles-Elkousy, N.; Ford, G.; Trevelyan, H. (1984): Active mobility of the extremities in older subjects. In: Phys Ther 64 (6), S. 919–923.
- Wallny, T.; Lahaye, L.; Brackmann, H. H.; Hess, L.; Seuser, A.; Kraft, C. N. (2002): Clinical and radiographic scores in haemophilic arthropathies: how well do these correlate to subjective pain status and daily activities? In: Haemophilia 8 (6), S. 802–808.
- Walsh, C.E. & Valentino, L.A., 2009. Factor VIII prophylaxis for adult patients with severe haemophilia A: results of a US survey of attitudes and practices. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia, 15(5), pp.1014–21.
- Ware, J. E.; Sherbourne, C. D. (1992): The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. In: Med Care 30 (6), S. 473–483.
- Weseloh, G. (1973): Beitrag zur konservativen und operativen Behandlung der hämophilen Arthropathie. In: Z Orthop Ihre Grenzgeb 111 (4), S. 521–523.

## Literaturverzeichnis

---

- White, G. C.; Rosendaal, F.; Aledort, L. M.; Lusher, J. M.; 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. In: *Thromb. Haemost* 85 (3), S. 560.
- Wirth, C. J.; Mutschler, W.; Kohn, D.; Pohlemann, T. (2014): *Praxis der Orthopädie und Unfallchirurgie*. 3. Aufl. Stuttgart, S. 217.
- Wirtz, C. (2011): "Knie-Achsendeviationen - Ursache für Gonarthrose?". In: *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin und Sporttraumatologie* (59), 59(4):169.
- Wood, K.; Omer, A.; Shaw, M. T. (1969): Haemophilic arthropathy. A combined radiological and clinical study. In: *Br J Radiol* 42 (499), S. 498–505.
- Wülker, N.; Kluba, T. (Hg.) (2010): *Taschenlehrbuch Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/521566615>.
- Yulish, B. S.; Lieberman, J. M.; Strandjord, S. E.; Bryan, P. J.; Mulopulos, G. P.; Modic, M. T. (1987): Hemophilic arthropathy: assessment with MR imaging. In: *Radio-logy* 164 (3), S. 759–762.
- Zacher, J.; Carl, H. D.; Swoboda, B.; Backhaus, M. (2007): Bildgebung bei der Arthrose peripherer Gelenke. In: *Z. Rheumatol.* 66 (3), S. 257–266. DOI: 10.1007/s00393-006-0112-x.
- 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. In: *Haemophilia* 18 (3), e140-53. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02770.x.
- Zukotynski, K.; Jarrin, J.; Babyn, P. S.; Carcao, M.; Pazmino-Canizares, J.; Stain, A. M.; Doria, A. S. (2007): Sonography for assessment of haemophilic arthropathy in children: a systematic protocol. In: *Haemophilia* 13 (3), S. 293–304. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2006.01414.x.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ablauf der Blutgerinnung (eigene Darstellung in Anlehnung an Arastéh 2013, S.1274).....	4
Abb. 2: Siebenjähriger Junge mit schwerer Hämophilie mit irreversiblen Fehlstellungen der Gelenke, (Key 1932) .....	7
Abb. 3: Pseudotumor mit einem Oberschenkelumfang rechts von 105 cm (Witzel et al. 1973).....	14
Abb. 4: Abb. 50-jähriger Patient mit hämophiler Arthropathie mit Valgusstellung des rechten Kniegelenks (Reichel et al. 2001, S. 124) .....	17
Abb. 5: 50-jähriger Patient mit hämophiler Arthropathie mit Varusstellung des linken Kniegelenks (Reichel et al. 2001, S. 124) .....	17
Abb. 6: Pathogenese der chronischen hämophilen Arthropathie (eigene Darstellung in Anlehnung an Knobe und Berntorp 2011) .....	19
Abb. 7: „Circulus vitiosus“ der hämophilen Arthropathie (eigene Abb. der HämArthro-Gruppe).....	21
Abb. 8: Radiologische Kniegelenksveränderungen (A: linkes Kniegelenk: Pettersson-Score:3 und B: rechtes Kniegelenk: Pettersson-Score: 12) (Oldenburg und Barthels 2008). .....	23
Abb. 9: Pettersson radiological score (the maximum of 13 points representing most severe arthropathy) in a 27-year-old severe hemophilia A patient. A: normal ankle (left), B: a moderate arthropathy (right). C: End-stage hemophilic arthropathy (avascular necrosis of the talar dome, multiple osteophytes, severe joint space narrowing, and natural fusion of the joint (Lobet et al. 2014). .....	24
Abb. 10: Varianzquellen eines klinischen Scores (eigene Darstellung in Anlehnung an Holle 1995, S. 29; Feinstein 1987) .....	38
Abb. 11: Validitätstypen und deren Prüfkonzepte (in Anlehnung an Stengel 2010, S. 64; Krüger et al. 2014, S. 107 ff.) .....	40
Abb. 12: Nebengütekriterien einer Testmethode (eigene Darstellung modifiziert nach Lienert und Raatz 1998, S. 13).....	41



## Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 13: Studienteils I – Zeitrahmen sowie Patienten- und Probandenzahl: Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K).....	45
Abb. 14: Studienteil II + III – Zeitrahmen sowie Patienten- und Probandenzahl: Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K).....	46
Abb. 15: Untersuchungsorte (Studienteil II und III) .....	47
Abb. 16: Organisatorische und inhaltliche Planungsabschnitte der HämArthro- Studie (Studienteil II und III), Abbildung der HämArthro-Gruppe .....	47
Abb. 17: Ablauf und zeitlicher Rahmen der Untersuchungen .....	48
Abb. 18: Häufigkeitsdarstellung: Hämophilieform (N = 240) .....	54
Abb. 19: Häufigkeitsdarstellung: HIV (N = 230) .....	54
Abb. 20: Häufigkeitsdarstellung (Anzahl, N), Endoprothetik (N = 240), .....	54
Abb. 21: Häufigkeitsdarstellung (Prozent, %), Hepatitis (N = 240).....	55
Abb. 22: Altersverteilung der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) .....	55
Abb. 23: Altersverteilung der nicht-hämophilen Kontrollprobanden (N = 103) .....	56
Abb. 24: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 1 Jahr retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen. ....	67
Abb. 25: Übersicht über die Vollständigkeit der Substitutionsunterlagen 5 Jahre retrograd und Einteilung der Therapieregimegruppen. ....	68
Abb. 26: Ausgewählte Untersuchungsinhalte des Wuppertal Haemophilia Joint Scores .....	70
Abb. 27: Bewertung der Schmerzintensität (NRS, Numerische Rating-Skala, eigene Darstellung) .....	71
Abb. 28: Starke Muskelatrophie (M. quadriceps femoris beidseits, Score 3) .....	73
Abb. 29: Genu valgum und Antekurvation (Kniegelenk rechts: Score 3) .....	74
Abb. 30: Erfassung der Achsenstellung am linken Sprunggelenk bei einem Erwachsenen mit schwerer Hämophilie.....	75
Abb. 31: Manuelle Ausstreichung der proximalen und distalen Knieregion (links)..	76

## Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 32: Kaudal- und Kranialschub - Palpation der Haut und der oberflächigen Muskulatur zur Erfassung möglicher Spannungsänderungen bzw. Schwellungen .....	76
Abb. 33: Palpieren der Ellenbogenregion zur Feststellung einer Schwellung .....	77
Abb. 34: Palpieren der Malleolengabel zur Feststellung einer Schwellung .....	77
Abb. 35: Muskelumfangsmessung der rechten unteren Extremität mit Lokalisation der Umfangsmessung – 10 cm, 20 cm proximal und 15 cm distal des lateralen Kniegelenkspaltes (Füeßl und Middeke 2010) .....	80
Abb. 36: Muskelumfangsmessung 7 cm distal des lateralen Gelenkspaltes am linken Ellenbogengelenk .....	80
Abb. 37: Bewegungsausmaß: Extension des rechten Kniegelenks von 0°/25°/100° .....	82
Abb. 38: Bewegungsausmaß: Flexion des linken Kniegelenks von 0°/35°/70° .....	82
Abb. 39: Physiologisches Bewegungsausmaß: Extension / Nullstellung / Flexion des Kniegelenks von 5°/0°/140° nach (Hepp et al. 2004) .....	83
Abb. 40: Bewegungsausmaß: Plantarflexion des rechten Sprunggelenks von 5°/0°/20° .....	84
Abb. 41: Bewegungsausmaß: Extension des rechten Ellenbogengelenks von 0°/70°/90° .....	85
Abb. 42: Bewegungsausmaß: Supination des linken Ellenbogengelenks von 10°/0°/20° .....	86
Abb. 43: Schwere Kniegelenksbeugekontraktur rechts .....	87
Abb. 44: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Inter-Observer-Reliabilität (Rater 1 und Rater 2): Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der klinischen Einzel scores vom Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), N = 23 .....	101

## Abbildungsverzeichnis

---

- Abb. 45: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Gesamtscore des WHJS (0 - 133) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 23) untersucht von Rater 1 und Rater 2, dargestellt als Box-Whisker-Plot..... 102
- Abb. 46: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Kniegelenks (KgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,30) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -3,3 bis +3,9 Scorepunkte, N = 23..... 104
- Abb. 47: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Kniegelenks (KgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,48) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -5,3 bis +4,4 Scorepunkte, N = 23..... 104
- Abb. 48: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Sprunggelenks (SgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,39) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -4,0 bis +4,8 Scorepunkte, N = 23..... 105
- Abb. 49: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Sprunggelenks (SgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,65) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -3,6 bis +4,9 Scorepunkte, N = 23..... 105
- Abb. 50: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Ellenbogengelenks (EgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,96) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,0 bis +3,9 Scorepunkte, N = 23..... 106
- Abb. 51: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Ellenbogengelenks (EgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 1,00) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2s$ , wobei s die

## Abbildungsverzeichnis

---

- Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,8 bis +4,8  
Scorepunkte, N = 23..... 106
- Abb. 52: Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Gesamtscores (WHJS) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 3,78) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -10,8 bis +18,3 Scorepunkte, N = 23..... 107
- Abb. 53: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Test-Retest-Reliabilität (Tag 1 zu Tag 2): Darstellung der Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen des Klinischen Gesamtscores (WHJS) mit max. 133 Scorepunkten und des Einzelscores vom Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR) für beide Messzeitpunkte (Tag 1 zu Tag 2)..... 109
- Abb. 54: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Kniegelenks (KgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,12) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,2 bis +2,4 Scorepunkte, N = 25..... 112
- Abb. 55: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Kniegelenks (KgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,20) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,0 bis +2,4 Scorepunkte, N = 25..... 112
- Abb. 56: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Sprunggelenks (SgL) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,36) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei s die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,9 bis +2,6 Scorepunkte, N = 25..... 113
- Abb. 57: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Sprunggelenks (SgR) mit Verzerrung MW = Mittelwert der Scoredifferenzen (MW = 0,52) und Übereinstimmungsgrenzen (limits

## Abbildungsverzeichnis

---

- of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,7 bis +2,7 Scorepunkte,  $N = 25$ ..... 113
- Abb. 58: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des linken Ellenbogengelenks (EgL) mit Verzerrung  $MW =$  Mittelwert der Scoredifferenzen ( $MW = 0,44$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,8 bis +2,6 Scorepunkte,  $N = 25$ ..... 114
- Abb. 59: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Score des rechten Ellenbogengelenks (EgR) mit Verzerrung  $MW =$  Mittelwert der Scoredifferenzen ( $MW = 0,16$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -1,8 bis +2,1 Scorepunkte,  $N = 25$ ..... 114
- Abb. 60: Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Bland-Altman-Plot für den Klinischen Gesamtscore (WHJS) mit Verzerrung  $MW =$  Mittelwert der Scoredifferenzen ( $MW = 1,80$ ) und Übereinstimmungsgrenzen (limits of agreement)  $MW \pm 2xs$ , wobei  $s$  die Standardabweichung der Differenzen bezeichnet: von -2,8 bis +6,4 Scorepunkte,  $N = 25$ ..... 115
- Abb. 61: Häufigkeitsverteilung der gescorten Gelenke mittels Pettersson-Score . 117
- Abb. 62: Studienteil II – Kontrollprobanden: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ( $MW \pm SD$ ), Range of Motion (Summe aus Extension und Flexion bzw. Pronation und Supination, ROM), Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR),  $N = 103$  ..... 122
- Abb. 63: Studienteil II - Kontrollprobanden: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Klinischer Gesamtscore der Kontrollprobanden ( $N = 103$ ), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ..... 123
- Abb. 64: Studienteil II - Kontrollprobanden: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Gesamtschmerzscore der Kontrollprobanden ( $N = 103$ ) ..... 123

## Abbildungsverzeichnis

---

- Abb. 65: Studienteil II - Kontrollprobanden: Rangkorrelation nach Spearman ( $r_s$ ) zwischen Alter und Wuppertal Haemophilia Joint Score der Kontrollprobanden ( $N = 103$ ), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)..... 124
- Abb. 66: Studienteil II – Kontrollprobanden: Klinischer Score dargestellt als Whisker-Box-Plot (Interquartilsabstand, IQR) in den verschiedenen Altersgruppen, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR) ..... 126
- Abb. 67: Studienteil II – Kontrollprobanden: Klinischer Score und klinischer Gesamtscore in Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Klinischer Gesamtscore (KG, max. 133 Scorepunkte) ..... 128
- Abb. 68: Studienteil II – Kontrollprobanden: Schmerzscore und Gesamtschmerzscore in Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Schmerzgesamtscore (SG, max. 78 Scorepunkte),  $N = 103$ ..... 129
- Abb. 69: Studienteil II – Kontrollprobanden: Wuppertal Haemophilia Joint Score, Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Gesamtscore (WHJS, max. 211 Scorepunkte),  $N = 103$  ..... 129
- Abb. 70: Studienteil II – Patienten mit schwerer Hämophilie: Wuppertal Haemophilia Joint Score, Altersgruppen, Daten sind als Mittelwert dargestellt, Kniegelenk links (KgL), Kniegelenk rechts (KgR), Sprunggelenk links (SgL), Sprunggelenk rechts (SgR), Ellenbogengelenk links (EgL), Ellenbogengelenk rechts (EgR), Gesamtscore (WHJS, max. 211 Scorepunkte),  $N = 240$ ..... 133

## Abbildungsverzeichnis

---

- Abb. 71: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Alter und Klinischer Gesamtscore (N = 240), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ..... 134
- Abb. 72: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Alter und Schmerzgesamtscore (N = 240), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ..... 135
- Abb. 73: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Alter und Wuppertal Haemophilia Joint Score (N = 240), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ..... 135
- Abb. 74: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Klinischen Gesamtscore (N = 240) und Schmerzgesamtscore, \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig)..... 136
- Abb. 75: Adulte Patienten mit Hämophilie (Anzahl N) mit einem Schmerzscore von 0 (Schmerzfreiheit) der jeweiligen Gelenke bei einem Gesamtkollektiv von N=240 ..... 137
- Abb. 76: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Wuppertal Haemophilia Joint Score (N = 240) und SF-36-Fragebogen (KSK-Körperliche Summenskala) (N = 218), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ..... 138
- Abb. 77: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Wuppertal Haemophilia Score (N = 240) und SF-36-Fragebogen (Körperliche Funktionsfähigkeit, pfi) (N = 232), \*\* Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ..... 139
- Abb. 78: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Skalenwerte der Subskalen des SF-36 bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) im Vergleich zur deutschen Normpopulation (N = 2911) (Bullinger 1998)... 140
- Abb. 79: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Skalenwerte der Subskalen..... 141
- Abb. 80: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Schmerzgesamtscore (0-78 Scorepunkte), Klinischer Gesamtscore (0-133 Scorepunkte),

## Abbildungsverzeichnis

---

Wuppertal Haemophilia Joint Score (0-211 Scorepunkte) bei H in Altersgruppen (Z1 bis V), Daten sind als Mittelwert dargestellt .....	143
Abb. 81: Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Klinischer Gesamtscore (max. 133 Scorepunkte) dargestellt als Whisker-Box-Plot (Interquartilsabstand, IQR) bei Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 240) in den verschiedenen Altersgruppen .....	143
Abb. 82: Whisker-Boxplots (Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score) von Patienten mit schwerer Hämophilie und nicht-hämophilen Kontrollprobanden .....	147
Abb. 83: Faktorverbrauch der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen - Typ B (VP – volle Prophylaxe, OD – On-Demand, TP – Teilprophylaxe, Mix, *Unterschied VP vs. OD bei $p \leq 0,05$ ; # Unterschied VP vs. TP bei $p \leq 0,05$ , +Unterschied TP vs. OD bei $p < 0,05$ .....	154
Abb. 84: Studienteil III - Korrelationsanalyse: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Wuppertal Haemophilia Joint Score und Gesamtgelenkblutungen (N = 156) für 1 Jahr retrograd der Patienten mit schwerer Hämophilie, ** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ....	172
Abb. 85: Studienteil III - Korrelationsanalyse: Rangkorrelation nach Spearman (rs) zwischen Wuppertal Haemophilia Joint Score und Gesamtgelenkblutungen (N = 130) für 5 Jahre retrograd der Patienten mit schwerer Hämophilie, ** Korrelation ist bei Niveau 0,01 signifikant (zweiseitig) ....	173
Abb. 86: Range of Motion (ROM) der großen Synovialgelenke bei 674 gesunden Personen stratifiziert nach Geschlecht und Alter (entnommen von Soucie et al. 2011).....	188



### Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Plasmatische Gerinnungsfaktoren (in Anlehnung an Thews 1999, S. 137; Kemkes-Matthes et al. 2001, S. 3; Behrends et al. 2012, S. 181) .....	3
Tab. 2:	Blutungsmanifestation in Abhängigkeit vom Schweregrad der Hämophilie modifiziert nach (Srivastava et al. 2012, White et al. 2001; Oldenburg und Barthels 2008, S. 336) .....	7
Tab. 3:	Definitionen hämophiliespezifischer Therapieprotokolle (Srivastava et al. 2012).....	10
Tab. 4:	Pettersson-Score (Pettersson et al. 1980).....	23
Tab. 5:	Zusammensetzung und Berechnung des WFH-Score nach Gilbert .....	28
Tab. 6:	WFH-Score: Schmerzscore nach Gilbert (Gilbert 1993).....	28
Tab. 7:	WFH-Score: Klinischer Score nach Gilbert (Gilbert 1993).....	28
Tab. 8:	WFH-Score: Blutungsscore nach Gilbert (Gilbert 1993).....	29
Tab. 9:	Literaturübersicht ausgewählter Studien zur kritischen Auseinandersetzung des klinischen WFH-Scores (HA=hämophile Arthropathie, HJHS=Hemophilia Joint Health Score, WFH-Score=World Federation of Hemophilia Score nach Gilbert, ADL=Activities of daily living).....	35
Tab. 10:	Einschlusskriterien – Studienteil I, II und III .....	50
Tab. 11:	Studienteil I – Testverfahren.....	51
Tab. 12:	Anthropometrische Daten – Studienteil I: Reliabilitätsanalyse - Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K).....	51
Tab. 13:	Beschreibung der Patienten mit schwerer Hämophilie – Studienteil I: Test-Retest-Reliabilität - Häufigkeitsdarstellung (N, %) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik.....	51
Tab. 14:	Beschreibung der Patienten mit schwerer Hämophilie – Studienteil I: Inter-Observer-Reliabilität - Häufigkeitsdarstellung (N, %) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik.....	52

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 15:	Beschreibung der Patienten mit schwerer/mittelschwerer Hämophilie – Studienteil I: Kriteriumsvalidität - Häufigkeitsdarstellung (N, %) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik.....	52
Tab. 16:	Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (H) und Kontrollprobanden (K) – Studienteil II.....	53
Tab. 17:	Beschreibung der Patienten mit schwerer Hämophilie – Studienteil II: Häufigkeitsdarstellung (N), Hepatitis .....	53
Tab. 18:	Übersicht der Altersgruppen – Studienteil II .....	56
Tab. 19:	Gruppenunterschiede: Alter – Studienteil II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K) .....	57
Tab. 20:	Gruppenunterschiede: Körpergröße – Studienteil II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K).....	57
Tab. 21:	Gruppenunterschiede: Körpergewicht – Studienteil I und II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K).....	58
Tab. 22:	Gruppenunterschiede: BMI – Studienteil I und II, Personen mit Hämophilie (H), Kontrollprobanden (K).....	58
Tab. 23:	Typ B (1 Jahr) - Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	59
Tab. 24:	Typ B (1 Jahr) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 156) – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik.....	59
Tab. 25:	Typ B (5 Jahre) - Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix.....	60
Tab. 26:	Typ B (5 Jahre) - Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie (N = 130) – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik.....	60

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 27:	Reihenfolge der Gruppeneinteilung .....	61
Tab. 28:	Darstellung der unterschiedlichen Substitutionstherapieregime (entwickelt von HämArthro-Gruppe) .....	62
Tab. 29:	Differenzierte Gruppeneinteilung nach der Substitutionstherapieform–1 Jahr retrograd .....	64
Tab. 30:	Differenzierte Gruppeneinteilung nach der Substitutionstherapieform–5 Jahre retrograd .....	65
Tab. 31:	Gruppeneinteilung nach dem Behandlungsregime .....	66
Tab. 32:	Gewichtsklassifizierung bei Erwachsenen nach WHO (Obesity; Preventing and managing the global epidemic; report of a WHO Consultation; [1999, Geneva]) .....	69
Tab. 33:	Bewertung der Beweglichkeit für das Kniegelenk (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion .....	83
Tab. 34:	Beispiel: Bewegungsausmaß Kniegelenk.....	84
Tab. 35:	Bewertung der Beweglichkeit für das Sprunggelenk nach Manco-Johnson et al. (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion.....	84
Tab. 36:	Bewertung der Beweglichkeit für das Ellenbogengelenk nach Manco-Johnson et al. (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion.....	85
Tab. 37:	Bewertung der Beweglichkeit (Pronation / Supination) für das Ellenbogengelenk nach Manco-Johnson et al. (Manco-Johnson et al. 2000), FROM = Full Range of Motion.....	86
Tab. 38:	Übersicht der Scoreausprägungen der einzelnen Parameter für Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk des Wuppertal Haemophilia Joint Score (klinischer Teil) .....	88
Tab. 39:	Übersicht der Scorepunkte für Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenk des modifizierten klinischen Gelenkscore und modifizierten Schmerzscores.....	89

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 40:	Gegenüberstellung der beschriebenen Gelenkscores anhand der klassifizierten Parameter .....	90
Tab. 41:	Beurteilung des ICC`s (Shrout und Fleiss 1979; Fleiss 1999) .....	95
Tab. 42:	Beurteilung des Korrelationskoeffizient (Bühl 2008, S.269).....	96
Tab. 43:	Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität.....	101
Tab. 44:	Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität (Rangkorrelation nach Spearman).....	102
Tab. 45:	Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität (Klinischer Score der einzelnen Gelenke, Klinischer Gesamtscore) .....	103
Tab. 46:	Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Inter-Observer-Reliabilität (Range of Motion (ROM) der einzelnen Gelenke).....	103
Tab. 47:	Studienteil I - Objektivitätsanalyse: Klinischer Score der Kontrollprobanden (K) – Inter-Observer-Reliabilität.....	108
Tab. 48:	Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität.....	108
Tab. 49:	Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score (Differenzen) der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität .....	110
Tab. 50:	Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität (Klinischer Score der einzelnen Gelenke, Klinischer Gesamtscore).....	111
Tab. 51:	Studienteil I - Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der Patienten mit Hämophilie (H) – Test-Retest-Reliabilität (Range of Motion (ROM) der einzelnen Gelenke) .....	111
Tab. 52:	Studienteil I – Reliabilitätsanalyse: Klinischer Score der nicht-hämophilen Kontrollprobanden (K) – Test-Retest-Reliabilität .....	116
Tab. 53:	Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Klinischer Gesamtscore.....	117

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 54:	Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Kniegelenke.....	117
Tab. 55:	Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Sprunggelenke .....	118
Tab. 56:	Studienteil I - Kriteriumsvalidität: Ellenbogengelenke .....	118
Tab. 57:	Studienteil I - Kontrollprobanden: Klinischer Gelenkscore .....	119
Tab. 58:	Studienteil II - Kontrollprobanden: Schmerzscore.....	120
Tab. 59:	Studienteil II - Kontrollprobanden: Wuppertal Haemophilia Joint Score	120
Tab. 60:	Studienteil II – Kontrollprobanden: Altersspezifische Subgruppenanalyse – Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score .....	125
Tab. 61:	Studienteil II – Kontrollprobanden: Bewegungsausmaß der Kontrollprobanden .....	127
Tab. 62:	Studienteil II – Kontrollprobanden: Altersgruppenunterschiede innerhalb der Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score .....	130
Tab. 63:	Studienteil II – Kontrollprobanden: Altersspezifische Gruppenunterschiede in der Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score .....	131
Tab. 64:	Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Klinischer Score....	132
Tab. 65:	Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Schmerzscore.....	132
Tab. 66:	Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Wuppertal Haemophilia Joint Score.....	132
Tab. 67:	Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Altersspezifische Subgruppenanalyse – Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score .....	142
Tab. 68:	Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Gruppenunterschiede in der Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score .....	144

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 69:	Studienteil II - Patienten mit schwerer Hämophilie: Altersspezifische Gruppenunterschiede in der Hämophilie-Gruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore und Wuppertal Haemophilia Joint Score.....	145
Tab. 70:	Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersgruppen - Gruppenübersicht.....	146
Tab. 71:	Studienteil II – Querschnittsanalyse: Klinischer Gesamtscore, Schmerzgesamtscore, Wuppertal Haemophilia Joint Score bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H) und Kontrollprobanden (K) .....	147
Tab. 72:	Studienteil II - Querschnittsanalyse: Klinischer Score bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N = 240) und Kontrollprobanden (K, N = 103).....	148
Tab. 73:	Studienteil II - Querschnittsanalyse: Schmerzscore bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N = 240) und Kontrollprobanden (K, N = 103).....	149
Tab. 74:	Studienteil II - Querschnittsanalyse: Wuppertal Haemophilia Joint Score bei Patienten mit schwerer Hämophilie (H, N = 240) und Kontrollprobanden (K, N = 103).....	150
Tab. 75:	Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersspezifische Gruppenunterschiede zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe hinsichtlich Klinischer Gesamtscore .....	151
Tab. 76:	Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersspezifische Gruppenunterschiede zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe hinsichtlich Schmerzgesamtscore .....	151
Tab. 77:	Studienteil II – Querschnittsanalyse: Altersspezifische Gruppenunterschiede zwischen der Hämophilie- und Kontrollgruppe hinsichtlich WHJS.....	152
Tab. 78:	Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen	

## Tabellenverzeichnis

---

(VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	153
Tab. 79: Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix).....	153
Tab. 80: Typ B (1 Jahr) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen .....	154
Tab. 81: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1.....	155
Tab. 82: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2.....	156
Tab. 83: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 3.....	157
Tab. 84: Typ B (1 Jahr) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 4.....	157
Tab. 85: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Klinischer Score der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	159
Tab. 86: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Schmerzscore der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	160
Tab. 87: Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (1 Jahr retrograd) – Wuppertal Haemophilia Joint Score der hämophilen Patienten (N = 156) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	161

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 88:	Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Alter und anthropometrische Daten der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	162
Tab. 89:	Studienteil III – Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Klinische Parameter der Patienten mit schwerer Hämophilie – Häufigkeitsdarstellung (N) von Hämophilieform, HIV, Hepatitis und Endoprothetik .....	163
Tab. 90:	Typ B (5 Jahre) - Faktorverbrauch der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen .....	163
Tab. 91:	Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 1 .....	164
Tab. 92:	Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 2 .....	165
Tab. 93:	Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 3 .....	166
Tab. 94:	Typ B (5 Jahre) - Blutungen der Patienten mit schwerer Hämophilie mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen, Teil 4 .....	167
Tab. 95:	Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Klinischer Score der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	169
Tab. 96:	Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Schmerzscore der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	170
Tab. 97:	Studienteil III - Querschnittsanalyse: Typ B (5 Jahre retrograd) – Wuppertal Haemophilia Joint Score der hämophilen Patienten (N = 130) mit unterschiedlichen Substitutionstherapieformen (VP – volle Prophylaxe, On-Demand Behandlung – OD, TP – Teilprophylaxe und Mix) .....	171



## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 98: „Using the hemophilia joint health score (HJHS) in adult patients: Testing inter-rater reliability“ (Fischer and De Kleijn 2012; Hillard 2006) .....	177
Tab. 99: Vergleich der Test-Retest-Untersuchungen ( $ICC_{2,1}$ ): HJHS (Hilliard et al. 2006b) versus Wuppertal Haemophilia Joint Score (WHJS) .....	180

### Anhang

- I            **Untersuchungsprotokoll-WHJS**
- II           **Klinische Scores**
- III          **Fragebögen**
- IV          **Rohdatenbank**
- V           **Statistische Auswertung**

# Anhang

## I                    Untersuchungsprotokoll

### Wuppertal Haemophilia Joint Score - WHJS

Datum: \_\_\_\_\_

Probanden-Code:

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

Untersucher: \_\_\_\_\_

Protokollant: \_\_\_\_\_

A-

NR.

### Wuppertal Haemophilia Joint Score – WHJS

Parameter	Knie		Sprunggelenk		Ellenbogen	
	Links	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts
<b>Instabilität / Gebrauch von Orthesen</b>						
Bemerkung:	0 = Keine 1 = Gegenwärtig, kein Funktionsdefizit, gelegentlicher Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln (z.B. Gehstützen, Orthesen, orthopädische Schuhe) 2 = Funktionsdefizit, regelmäßiger Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln bei sportlichen Aktivitäten oder um rezidivierende Blutungen zu vermeiden 3 = konstante Nutzung von orthopädischen Hilfsmitteln					
<b>Gebrauch von Schmerzmitteln</b>	<input type="checkbox"/> = Kein gegenwärtiger Gebrauch von Schmerzmitteln <input type="checkbox"/> = Gelegentlicher Gebrauch von Schmerzmitteln <input type="checkbox"/> = Häufiger Gebrauch von Schmerzmitteln					
<b>Schmerzen</b>						
NRS						
Bemerkung:	0 = Keine Schmerzen in Bewegung und Ruhe, ein funktionelles Defizit 1 = Schmerzen bei stärkeren und längerandauernden Belastungen Wirkt nicht störend auf Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL) 2 = Schmerzen bei geringeren Belastungen Teilweise bzw. gelegentliche Behinderung der ADL					

## Anhang

	3 = Schmerzen in Ruhe, wirkt störend auf ADL																
	0 = Kein Schmerz 10 = Stärkster Schmerz <table border="1" style="margin: 5px auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; text-align: center;">0</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">1</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">2</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">3</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">4</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">5</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">6</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">7</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">8</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">9</td> <td style="width: 20px; text-align: center;">10</td> </tr> </table>						0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10							
<b>Muskelatro- phie</b>																	
	0 = keine 1 = mild: Muskel hat gegenüber der kontralateralen Seite eine geringfügigere Kontur 2 = moderat: Abflachung des Muskelbauches 3 = schwer: schwere Muskelschwäche, Vertiefung																
<b>Kontraktur</b> Nur Knie + Sprunggelenk																	
Bemerkung:	0 = keine 1 = mild: 1 – 7° 2 = moderat: 8 – 15° 3 = schwer: > 15°																
<b>Achsenab- weichung</b> Nur Knie + Sprunggelenk																	
<b>Achsenstel- lung</b>	Valg/Varus /	Valg/Varus /	Valg/Varus /	Valg/Varus /													
Bemerkung:	Knie: 0 = 0 – 7° valgus/ 0° varus 1 = 8 – 15° valgus bzw. 1 – 5° varus 2 = > 15° valgus bzw. > 5° varus			Sprunggelenk: 0 = 0° 1 = 1 – 10° valgus bzw. 1 – 5° varus 2 = > 10° valgus bzw. > 5° varus													
<b>Schwellung</b>																	

## Anhang

Bemerkung:	<p>0 = Keine</p> <p>1 = mild: Gelenk geringfügig geschwollen gegenwärtig, Schwellung present und palpabel, kein messbarer Unterschied zwischen den Gelenken, Knochenpunkte sind sichtbar</p> <p>2 = moderat: Gelenk geschwollen, geschwollener Bereich ist fest palpabel, fühlt sich sumpfig an, messbarer Unterschied zwischen den Gelenken, Knochenpunkte sind palpabel aber nicht sichtbar</p> <p>3 = schwer: geschwollen, gespannt bei der Palpation, messbarer Unterschied zwischen den Gelenken, Knochenpunkte sind schwer zu palpieren</p>					
<b>Dauer der Schwellung</b>						
Bemerkung:	<p>0 = Schwellung &lt; 6 Monate</p> <p>1 = Schwellung ≥ 6 Monate</p>					
<b>Krepitation</b>						
<b>Muskelumfang</b>						
Messstelle Umfang in cm	20 cm prox	20 cm prox	15 cm dis	15 cm dis	10 cm prox	10 cm prox
Messstelle Umfang in cm	10 cm prox	10 cm prox			7 cm dis	7 cm dis
Bemerkung:	<p>0 = Keine</p> <p>1 = Gegenwärtig (Seitendifferenz ≥ 1cm)</p>					
<b>Bewegungsausmaß</b>						
<b>Neutral-Null-Methode passiv</b>	Ex/ 0 /Flex (5 / 0 / 140) / /	Ex/ 0 /Flex (5 / 0 / 140) / /	Ex/ 0 /Flex (20 / 0 / 50) / /	Ex/ 0 /Flex (20 / 0 / 50) / /	Ex/ 0 /Flex (5 / 0 / 150) / /	Ex/ 0 /Flex (5 / 0 / 150) / /
Bemerkung:	<p>0 = normal (kein Bewegungsverlust)</p> <p>1 = geringer Verlust: &lt; 10 % of total FROM</p> <p>2 = moderater Verlust: 10 – 33<sup>1/3</sup> % of total FROM</p> <p>3 = schwerer Verlust: &gt; 33<sup>1/3</sup> % of total FROM</p>				Pro/ 0 /Sup (90 / 0 / 90) / /	Pro/ 0 /Sup (90 / 0 / 90) / /
Bemerkung:						

### **Richtlinien/Ablauf der Gelenkuntersuchung (Wuppertal Haemophilia Joint Score)**

#### Benötigte Materialien:

Protokolle, Liste mit Messterminen, Liege, Papierrolle, Desinfektionsmittel, Goniometer (Bauerfeind), Hautstift, zwei Umfangmessbänder (seca), Maßband (für Körpergröße), Waage (seca sensa 804), Stethoscope (Littmann), Aneroid-Blutdruckmessgerät (Boso), Polster und Knierolle als Unterlagen, Kugelschreiber, Uhr, Klebeband, Numerische Rating Skala (NRS)

#### **1. Anamnese** (Knie-, Sprung-, Ellenbogengelenk)

##### Instabilität/Gebrauch von Orthesen

- 0 = Keine
- 1 = Gegenwärtig, kein Funktionsdefizit, gelegentlicher Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln (Gehstützen, Orthesen, orthopädische Schuhe)
- 2 = Funktionsdefizit, regelmäßiger Gebrauch von orthopädischen Hilfsmitteln bei sportlichen Aktivitäten oder um rezidivierende Blutungen zu vermeiden
- 3 = Konstante Nutzung von orthopädischen Hilfsmitteln

##### Gebrauch von Schmerzmitteln

- = Kein gegenwärtiger Gebrauch von Schmerzmitteln
- = Gelegentlicher Gebrauch von Schmerzmitteln
- = Häufiger Gebrauch von Schmerzmitteln

##### Schmerzscore

- 0 = Keine Schmerzen in Bewegung und Ruhe  
Kein funktionelles Defizit
- 1 = Schmerzen bei stärkeren und längerandauernden Belastungen  
Wirkt nicht störend auf Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL)
- 2 = Schmerzen bei geringeren Belastungen  
Teilweise bzw. gelegentliche Behinderung der ADL
- 3 = Schmerzen in Ruhe  
Wirkt störend auf ADL

## Anhang

---

Nummerische NRS

0 = Kein Schmerz

10 = Stärkster Schmerz



### 2. Klinischer Untersuchungsbogen

Blutdruck (links): \_\_\_\_\_ mm/Hg (sys/dia)

Blutdruck (rechts): \_\_\_\_\_ mm/Hg (sys/dia)

Körpergröße: \_\_\_\_\_ m

Körpergewicht (seca sensa 804): \_\_\_\_\_ kg

BMI (seca sensa 804): \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>

Körperfett (seca sensa 804): \_\_\_\_\_ %

Taillenumfang

(10 cm prox. von spina iliaca anterior superior): \_\_\_\_\_ cm

Hüftumfang

(Trochanter major): \_\_\_\_\_ cm

### 3. Inspektion (Knie-, Sprung-, Ellenbogengelenk)

#### Muskelatrophie

*Dokumentation:*

0 = keine

1 = mild: Muskel hat gegenüber der kontralateralen Seite eine geringfügigere Kontur

2 = moderat: Abflachung des Muskelbauches

3 = schwer: schwere Muskelschwäche, Vertiefung

*Ausgangsposition:* Stehend (hüftbreit)

*Anmerkungen:* Kniegelenk: M. quadriceps femoris

Sprunggelenk: M. gastrocnemius

Ellenbogengelenk: M. biceps brachii

### Achsenabweichung

Kniegelenk:

*Dokumentation:*

0 = 0 – 7° valgus bzw. 0° varus

1 = 8 – 15° valgus bzw. 1 - 5° varus

2 = > 15° valgus bzw. > 5° varus

*Ausgangsposition:* Stehend (hüftbreit)

*Knöchel Referenzpunkt:* Patella-Mitte

*Durchführung:* Anlegen des Goniometers an Mikulicz-Linie: Drehzentrum des Femurkopfes, Patella-Mitte, Mitte der Malleolengabel

Sprunggelenk:

*Dokumentation:*

0 = 0°

1 = 1 – 10° valgus bzw. 1 - 5° varus

2 = > 10° valgus bzw. > 5° varus

*Ausgangsposition:*

Stehend (hüftbreit)

*Referenzpunkt:* Tendo calcaneus

*Durchführung:* Anlegen des Goniometers zwischen Tendo und Calcaneus posterior

### Schwellung

*Dokumentation:*

0 = Keine

1 = mild: Gelenk geringfügig geschwollen  
gegenwärtig, Schwellung present und palpabel,  
kein messbarer Unterschied zwischen den  
Gelenken, Knochenpunkte sind sichtbar

2 = moderat: Gelenk geschwollen, geschwollener  
Bereich ist fest palpabel, fühlt sich sumpfig an.  
messbarer Unterschied zwischen den  
Gelenken, Knochenpunkte sind palpabel aber  
nicht sichtbar

3 = schwer: geschwollen, gespannt bei der



## Anhang

---

Palpation, messbarer Unterschied zwischen den Gelenken, Knochenpunkte sind schwer zu palpieren

*Ausgangsposition:* Rückenlage

### Dauer der Schwellung

0 = Schwellung < 6 Monate

1 = Schwellung ≥ 6 Monate

### Krepitation

*Dokumentation:*

0 = Keine

1 = mild: kaum nachweisbar, hörbares bzw.

palpables Gefühl während der Bewegung

2 = moderat: zunehmendes knirschen und/oder

grobes Geräusch bzw. Gefühl während der Bewegung

3 = schwer: stark hörbares und palpables Knirschen (Knochen schleifen aufeinander) während der Bewegung

*Ausgangsposition:*

Rückenlage

### Muskelumfang

Ober- und Unterschenkelmuskulatur:

*Ausgangsposition:*

Rückenlage

*Knöchel Referenzpunkte:*

10 cm prox. des lateralen Gelenkspalts

20 cm prox. des lateralen Gelenkspalts

15 cm distal des lateraler Gelenkspalts

*Durchführung:*

Umfangmessband 10/20 cm prox.

und 15 cm distal des lateralen Gelenkspalts

Ober- und Unterarmmuskulatur:

*Ausgangsposition:*

Rückenlage (Daumen zeigt nach oben)

*Knöchel Referenzpunkte:*

10 cm prox. des lateralen Ellenbogenspalts

7 cm distal des lateralen Ellenbogenspalts

## Anhang

---

*Durchführung:* Umfangmessband 10 cm prox. und 7 cm distal des lateralen Ellenbogengelenkspaltes

### Bewegungsausmaß (passiv)

Kniegelenk (Extension/Flexion) :

*Dokumentation:* Ex/0/Flex - Normwerte: 5/0/140  
0 = normal (kein Bewegungsverlust =145°)  
1 = geringer Verlust: < 10 % of total FROM (>131°)  
2 = moderater Verlust: 10 – 33 1/3 % of total FROM (131°-97°)  
3 = schwerer Verlust: > 33 1/3 % of total FROM (< 97°)

*Ausgangsposition:*

Rückenlage, Knierolle unter Sprunggelenk

*Drehpunkt:*

Lateraler Gelenkspalt

*Durchführung:*

Anlegen des Goniometers an der Verbindungslinie:

Trochanter major

Malleolus lateralis

*Bemerkungen:*

bei Extension: passiver Druck proximal des Kniegelenkes

### Bewegungsausmaß (passiv)

Sprunggelenk (Dorsalextension/Plantarflexion):

*Dokumentation:* Ex/0/Flex - Normwerte: 20/0/50  
0 = normal (kein Bewegungsverlust = 70°)  
1 = geringer Verlust: < 10 % of total FROM (> 63°)  
2 = moderater Verlust: 10 – 33 1/3 % of total ROM (63°-47°)  
3 = schwerer Verlust: > 33 1/3 % of total FROM (<47°)

*Ausgangsposition:*

Rückenlage, Knierolle unter Wadenmusk.

*Drehpunkt:*

Lateraler Gelenkspalt

*Durchführung:*

Anlegen des Goniometers an der Verbindungslinie:

## Anhang

---

Bemerkungen: Caput fibulae/Malleolus lateralis Metatarsale V  
bei Extension: passiver Druck auf die Plantarfläche

### Bewegungsausmaß passiv

Ellenbogengelenk (Extension/Flexion):

*Dokumentation:*

Ex/0/Flex - Normwerte: 5/0/150

0 = normal (kein Bewegungsverlust = 155°)

1 = geringer Verlust: < 10 % of total FROM (> 140°)

2 = moderater Verlust: 10 – 33 1/3 % of total FROM (140°-103°)

3 = schwerer Verlust: > 33 1/3 % of total FROM (<103°)

*Ausgangsposition:*

Rückenlage, Polster unter dem Oberarm

*Drehpunkt:*

Lateraler Gelenkspalt

*Durchführung*

Anlegen des Goniometers an der Verbindungslinie:

Epicondylus lateralis/Tuberculum majus humeri

Processus styloideus radii

### Bewegungsausmaß passiv

Ellenbogengelenk (Ponation/Supination):

*Dokumentation:*

Pro/0/Sup - Normwerte:90/0/90

0 = normal (kein Bewegungsverlust = 180°)

1 = geringer Verlust: < 10 % of total FROM (> 162°)

2 = moderater Verlust: 10 – 33 1/3 % of total FROM (162°-120°)

3 = schwerer Verlust: > 33 1/3 % of total FROM (<120°)

*Ausgangsposition:*

Sitzend, Arm vollständig adduziert, Ellenbogen 90° Flexion, Hand in Neutralstellung (Stift bei Pronation)

*Knöchernen Referenzpunkt:*

Proc. Styloideus radii

## Anhang

---

*Durchführung (Pronation):*

Anlegen des Goniometers an der Verbindungslinie:

Linie des Proc. Styloideus radii in Neutralstellung

Linie des Proc. Styloideus radii während max. Pronation

*Durchführung (Supination):*

Anlegen des Goniometers an der Verbindungslinie:

Linie des Proc. Styloideus radii in Neutralstellung

Linie des Proc. Styloideus radii während max. Supination

## II Klinische Scores

### WFH-Score nach Gilbert (Gilbert 1993)

#### Prophylaxis: Musculoskeletal Evaluation

Marvin S. Gilbert

**J**OINT HEMORRHAGE, the most common manifestation of severe hemophilia, predisposes to recurrent hemarthrosis, synovitis, and arthropathy. Prevention of these is the best measurement of the adequacy of substitution or replacement therapy. Episodic care has been shown to slow the progress of arthropathy, but not to eliminate it. Prophylaxis offers the hope of prevention, and therefore it is important that musculoskeletal evaluation be standardized to evaluate the efficacy of treatment.

Multiple joint scores have been made for every joint in the body by orthopedic surgeons, but approximately 10 years ago the World Federation of Hemophilia asked its Musculo-Skeletal Committee to set up an evaluation system for the hemophilic joint. This is the score that will be discussed and that the World Federation would like to be used as a standard.

In terms of joint evaluation, the four parameters that must be considered are pain, bleeding, physical examination, and x-ray evaluation. Several factors affect the joint score obtained: if the

Table 1. Evaluation of the Nonbleeding Joint

Score	
1. Pain	0-3
2. Bleeding	0-3
3. Physical examination	0-12
4. X-ray evaluation	0-13

If the limb described requires an aid to ambulation, the following letters should be added at the end of the evaluation:

- B = Brace or orthosis
- C = Cane
- CR = Crutches
- WC = Wheelchair

ates that the guidelines delineating major and minor bleeding episodes are not exact and scientific.

The physical examination is quite easy for an orthopedic surgeon to perform, but hematologists encounter some difficulty. Points are assigned for important abnormal findings (Table 4). For example, if there is no swelling of the joint, then no points are given; if it is swollen, 2 points are assigned and an "S" is added where it is believed the swelling is due to a chronic

## WFH-Score nach Gilbert (nach Gilbert, 1993 Gilbert 1993)-Fortsetzung

MARVIN S. GILBERT

Table 2. Pain Scores

0	No pain No functional deficit No analgesic use (except with acute hemarthrosis)
1	Mild pain Does not interfere with occupation or with activities of daily living (ADL) May require occasional non-narcotic analgesic
2	Moderate pain Partial or occasional interference with occupation or ADL Use of non-narcotic medications May require occasional narcotic medications
3	Severe pain Interferes with occupation or ADL Requires frequent use of non-narcotic and narcotic medications

zero with the leg straight and then records further flexion, with the normal limit being 135° (Fig 1). In Fig 1B, the motion starts at 30° and stops at 90° for a total arc of 60°. For scoring, the range is expressed as a percentage of normal, or  $(60/135) \times 100$ ; therefore, it is recorded as 44% of normal.

At the ankle, both flexion and extension must be considered (Fig 2). Sometimes extension is referred to as dorsiflexion, and flexion as plantar-flexion. The normal ranges are 20° of dorsiflexion and 50° of plantar-flexion, with the full arc being 70°. The score is determined as a percentage of that, as discussed previously.

At the elbow there are two motions, flexion and pronation-supination. Normal flexion is recorded starting with the arm straight (0°),

Table 3. Bleeding Scores

0 = None
1 = No major or 1-3 minor*
2 = 1-2 major or 4-6 minor*
3 = 3 or more major or 7 or more minor*
Guidelines
Minor
Mild pain
Minimal swelling
Minimal restriction of motion
Resolves within 24 hours of treatment
Major
Pain
Effusion
Limitation of motion
Failure to respond within 24 hours

\*This is measured by the number of minor and major hemarthroses per year.

Table 4. Physical Examination Scores

Swelling	0 or 2+ (S)
Muscle atrophy	0-1
Axial deformity	0-2
Crepitus on motion	0-1
Range of motion	0-2
Flexion contracture	0 or 2
Instability	0-2

NOTE. Based on an additive score of 0 to 12, with 0 being a normal joint and 12 being most affected. An "S" is added after the number if a chronic synovitis is clinically diagnosed.

with further flexion to 150° (Fig 3). In the elbow with limited movement, the range of motion has been reduced to between 30° and 90°, or 40% of normal. The elbow also moves in pronation and supination. The arm is kept fixed at the side and the forearm is placed palm up (supination) and palm down (pronation), with the normal range of motion being 90° each, for a total of 180° (Fig 4). In Fig 4B, movement is limited to 45° of

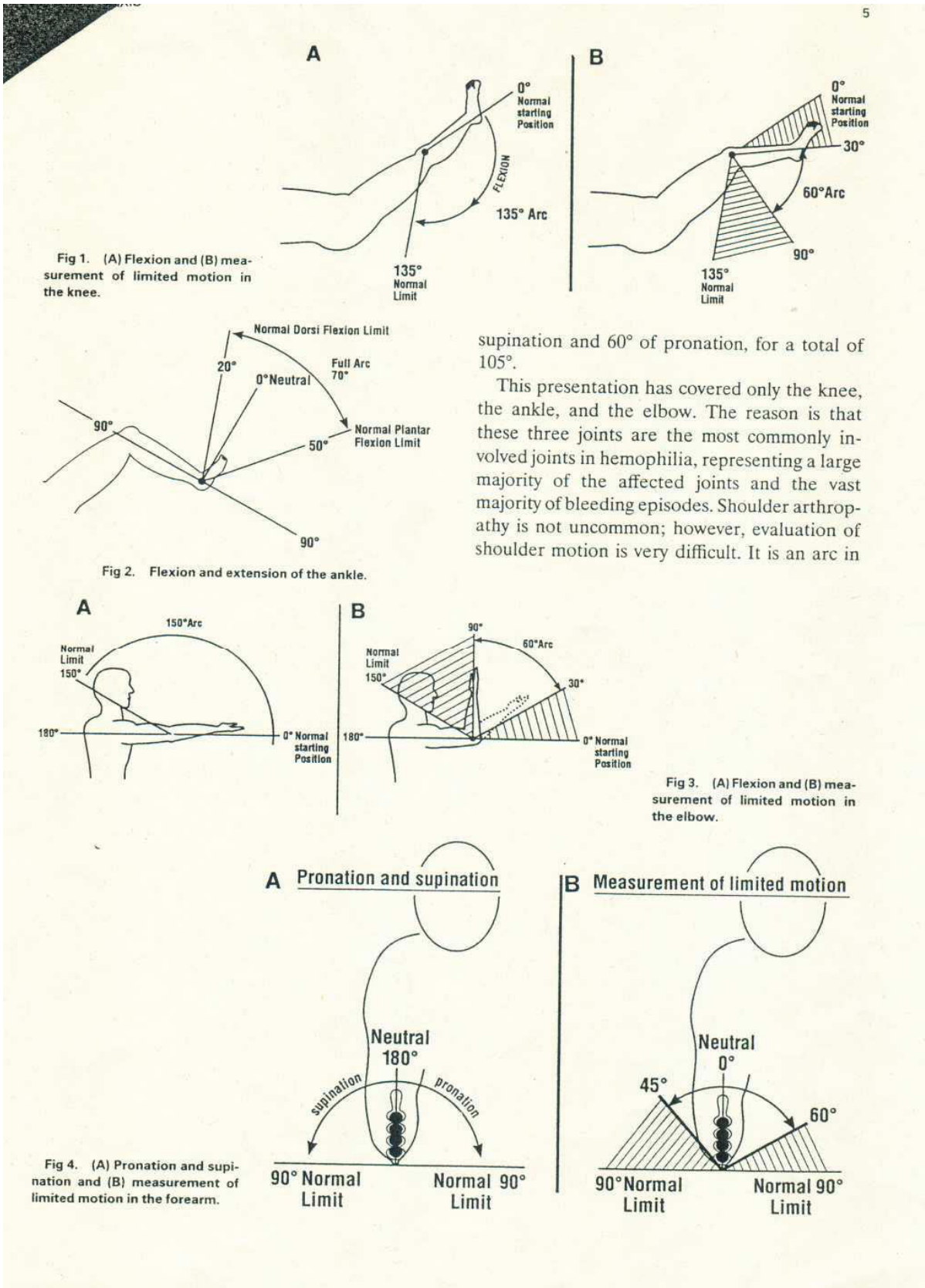
Table 5. Guidelines for Physical Examination Scores

Swellings
0 = None
2 = Present
S = Added after score if chronic synovitis is present
Muscle atrophy
0 = None or minimal (< 1 cm)
1 = Present
Axial deformity
Measured only at knee or ankle
Knee
0 = Normal = 0-7° varus
1 = 8°-15° varus or 0-5° varus
2 = 10° or 5° varus
Ankle
0 = No deformity
1 = ≤ 10° varus or ≤ 5° varus
2 = > 10° varus or > 5° varus
Crepitus on motion
0 = None
1 = Present
Range of motion
0 = Loss of 10% of total FROM
1 = Loss of 10%-33½% of total FROM
2 = Loss of > 33½% of total FROM
Flexion contracture
Measured only at hip, knee, or ankle
0 = < 15° FFC
2 = ≥ 15° FFC at hip or knee or equinus at ankle
Instability
0 = None
1 = Noted on examination, but does not interfere with function or require bracing
2 = Instability that creates a functional deficit or requires bracing

Abbreviations: FROM, full range of motion (see AAOS standard classification); FFC, fixed flexion contracture.



WFH-Score nach Gilbert (nach Gilbert 1993, Gilbert 1993)-Fortsetzung



supination and 60° of pronation, for a total of 105°.

This presentation has covered only the knee, the ankle, and the elbow. The reason is that these three joints are the most commonly involved joints in hemophilia, representing a large majority of the affected joints and the vast majority of bleeding episodes. Shoulder arthropathy is not uncommon; however, evaluation of shoulder motion is very difficult. It is an arc in

## WFH-Score nach Gilbert (nach Gilbert 1993, Gilbert 1993)-Fortsetzung

MARVIN S. GILBERT

Table 6. Radiologic Classification of Hemophilic Arthropathy<sup>2</sup>

Type of Change	Finding	Score
Osteoporosis	Absent	0
	Present	1
Enlarged epiphysis	Absent	0
	Present	1
Irregular subchondral surface	Absent	0
	Surface partially involved	1
	Surface totally involved	2
Narrowing of joint space	Absent	0
	Present; joint space > 1 mm	1
	Present; joint space < 1 mm	2
Subchondral cyst formation	Absent	0
	1 Cyst	1
	> 1 Cyst	2
Erosions at joint margins	Absent	0
	Present	1
Gross incongruence of articulating bone ends	Absent	1
	Slight	1
	Pronounced	2
Joint deformity (angulation and/or displacement between articulating bones)	Absent	0
	Slight	1
	Pronounced	2

NOTE. Possible joint score is 0-13 points.

many directions, and motion comes not only from the joint itself, but also from movement of the scapula on the rib cage. It requires a very proficient examiner to obtain the correct measurement; therefore, evaluation has been limited to the knee, the ankle, and the elbow.

The fourth parameter in the joint score is the radiologic evaluation, which Professor Pettersson will explain in detail (Table 6).<sup>2</sup>

To obtain an orthopedic joint score, scores

for each parameter are expressed by a number representing pain, bleeding, physical examination, and radiologic evaluation. Thus a 1:1:5(S):4 score describes a joint with mild pain, minimal bleeding, and moderate changes on physical examination; a synovitis is present and radiologic changes are moderate. By contrast, a 3:3:10:9:B score indicates a joint that is painful and bleeds often; the changes on physical examination and x-ray evaluation are severe, and the patient requires a brace to walk. This system communicates the status of a joint quite well.

### Conclusion

The question must be asked, is a total joint score valid? The answer is, not completely.

The problem with a total joint score is that it puts more value on the physical examination (12) than it does on pain and bleeding (3 each). Pain may be so severe that it is the most important factor, and that is why the separate scoring system has been retained. It must also be remembered that in evaluating a patient the impact of having a single affected joint, two affected joints in the same limb, and multiple affected joints is very different. However, in performing the evaluation for a study it may sometimes be necessary to use a total joint score.

The last point I want to leave you with is that frequently there is little correlation between the clinical score and the radiologic score, and therefore no evaluation for treatment should be made primarily on the basis of an x-ray examination.

### REFERENCES

1. American Academy of Orthopedic Surgeons Committee for the Study of Joint Motion: Method of Measuring and Recording Joint Motion. Chicago, IL, American Academy of Orthopedic Surgeons, 1965

2. Pettersson H, Ahlberg A, Nilsson IM: A radiologic classification of hemophilic arthropathy. Clin Orthop 140: 153-159, 1980



## Anhang

### Colorado PE 1 – Score (Manco-Johnson et al. 2000)

Table 3. Colorado PE – 1: full point instrument.

Physical finding	Scale	Scoring key
Swelling	0–3	0 = none 1 = joint looks slightly ‘puffy’; there is slight palpable swelling present; may not be any measurable difference between the joints; bony landmarks clearly visible 2 = joint looks swollen and the swollen area feels firm on palpation; may also feel boggy; there is measurable difference between the joints; bony landmarks are palpable but not visible 3 = joint and surrounding area look very swollen and are tense to palpation; there is a measurable difference between the joints and the bony landmarks are difficult to palpate
Muscle atrophy	0–3	0 = none 1 = muscle has slightly less contour than the contralateral side 2 = flattening of the muscle belly 3 = severe muscle wasting and depression
Axial deformity		
Knee	0–2	0 = normal; 0–7° valgus 1 = 8–15° valgus or 1–5° varus 2 = > 15° valgus or > 5° varus
Ankle	0–2	0 = no deformity 1 = up to 10° valgus or 1–5° varus 2 = > 10° valgus, or > 5° varus
Crepitus with motion	0–3	0 = none 1 = barely detectable audible or palpable sensation during joint motion 2 = more pronounced cracking and/or rough sensation during joint motion 3 = audible and palpable grinding and crunching during joint motion
Range of motion	0–3	0 = no loss 1 = loss of < 10% of total FROM 2 = loss of 10–33% of total FROM 3 = loss of > 33% of total FROM
Flexion contracture measured at hip, knee, ankle and elbow	0–3	0 = normal 1 = 0–7° 2 = 8–15° 3 = > 15°
Instability	0–2	0 = none 1 = present but doesn’t interfere with function 2 = creates a functional deficit or requires bracing ± orthotics
New additions		
Strength against gravity	0–3	0 = moves through full ROM, takes maximal resistance 1 = moves through full ROM, takes moderate resistance 2 = moves through full ROM, cannot take resistance 3 = unable to move through full ROM
Pain with activity	0–3	0 = No pain, no functional deficit, no analgesic use except with acute haemarthrosis 1 = Mild pain, does not interfere with occupation nor with activities of daily living; may require occasional non-narcotic analgesic 2 = moderate pain, partial or occasional interference with occupation or activities of daily living 3 = severe pain, interferes with occupation or activities of daily living, requires frequent use of non-narcotic and narcotic analgesics
Pain without activity	0–3	0 = No pain, no functional deficit, no analgesic use except with acute haemarthrosis 1 = mild pain, does not interfere with occupation nor with activities of daily living; may require occasional non-narcotic analgesic 2 = moderate pain, partial or occasional interference with occupation or activities of daily living 3 = severe pain, interferes with occupation or activities of daily living, requires frequent use of non-narcotic and narcotic analgesics

## Anhang

---

### Colorado PE 1 – Score (nach Manco-Johnson, 2000; Manco-Johnson et al. 2000): Fortsetzung

Table 3. (Contd.)

Physical finding	Scale	Scoring key
Gait abnormalities	0–3	0 = normal walking, running, skipping, galloping, stairs
Gait abnormalities include limping, walking with foot turned out, walking on side of foot, no push-off, walking on toes, uneven strides, no or uneven weight shifting, abnormal running, galloping, skipping or climbing stairs.		1 = normal walking, one or more other gait abnormality 2 = abnormal walking and 1 or 2 other gait abnormalities 3 = abnormal walking and 3 or more gait abnormalities
Total	0–31	(Ankle or knee); 0–29, elbow

### Haemophilia Joint Health Score (nach Hilliard, 2006; Hilliard et al. 2006b)

---

Swelling

- 0 = no swelling
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

Duration

- 0 = no swelling or <6 months
- 1 = >6 months

Muscle atrophy

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = severe

Axial alignment

Measured only at knee and ankle

- 0 = within normal limits
- 2 = outside normal limits (see guidelines in explanation document)

Flexion loss

- 0 = <5
- 1 = 5–10
- 2 = 11–20
- 3 = >20

Extension loss

- 0 = <5
- 1 = 5–10
- 2 = 11–20
- 3 = >20

Table 3. (Contd.)

Physical finding	Scale	Scoring key
Gait abnormalities	0–3	0 = normal walking, running, skipping, galloping, stairs
Gait abnormalities include limping, walking with foot turned out, walking on side of foot, no push-off, walking on toes, uneven strides, no or uneven weight shifting, abnormal running, galloping, skipping or climbing stairs.		1 = normal walking, one or more other gait abnormality 2 = abnormal walking and 1 or 2 other gait abnormalities 3 = abnormal walking and 3 or more gait abnormalities
Total	0–31	(Ankle or knee); 0–29, elbow

### Haemophilia Joint Health Score (nach Hilliard, 2006; Hilliard et al. 2006b):

#### Fortsetzung

##### Instability

- 0 = none
- 1 = significant pathologic joint laxity

##### Joint pain

- 0 = no pain either through range or at end range of motion
- 1 = present (observed grimace, withdrawal or resistance)

##### Strength (using Daniels and Worthingham's scale)

###### Within available ROM

- 0 = holds test position against gravity with maximum resistance (gr. 5)
- 1 = holds test position against gravity with moderate resistance (but breaks with maximal resistance) (gr. 4)
- 2 = holds test position with minimal resistance (gr. 3+), or holds test position against gravity (gr. 3)
- 3 = able to partially complete ROM against gravity (gr. 3-/2+), or able to move through ROM gravity eliminated (gr. 2), or through partial ROM gravity eliminated
- 4 = trace (gr. 1) or no muscle contraction (gr. 0)

##### Gait

- 0 = all skills are within normal limits
  - 1 = one skill is not within normal limits
  - 2 = two skills are not within normal limits
  - 3 = three skills are not within normal limits
  - 4 = no skills are within normal limits (walking, stairs, running, skipping)
-

## Anhang

### Gegenüberstellung der beschriebenen Gelenkscores

Parameter	Wuppertal Ha- emophilia Joint Score Punkte (klinischer Score)	Gilbert-Score Punkte	HJHS Punkte	Colorado PE 1 Punkte
<b>Instabilität / Orthesen</b>	0 - 3	0 oder 2	0 - 1	0 - 2
<b>Atrophie</b>	0 - 3	0 - 1	0 - 2	0 - 3
<b>Achsenabweichung</b>	0 - 2	0 - 2	0 oder 2	0 - 2
<b>Schwellung</b>	0 - 3	0 oder 2	0 - 3	0 - 3
<b>Dauer der Schwellung</b>	0 - 1	Plus S (bei chroni- scher Synovitis)	0 - 1	-
<b>Krepitation</b>	0 - 3	0 - 1	-	0 - 3
<b>Kontraktur</b>	0 - 3	0 oder 2	0 - 3	0 - 3
<b>Bewegungsausmaß</b>	0 - 3	0 - 2	-	0 - 3
<b>Muskelumfang</b>	0 - 2 (0 - 1**)	-	-	-
<b>Schmerz (allgemein)</b>	- *	- *	0 - 1	-
<b>Schmerz in Ruhe</b>	-	-	-	0 - 3
<b>Schmerz bei Aktivität</b>	-	-	-	0 - 3
<b>Kraft</b>	-	-	0 - 4	0 - 3
<b>Gangbild</b>	-	-	0 - 4	0 - 3
<b>Gesamtscore</b>	0 - 133	0 - 97	0 - 146	0 - 172

\* Schmerz wird in einem separaten „Schmerz“-Score erfasst / \*\* Muskelumfang des Sprunggelenk max. 1 Punkt

## III Fragebögen

### Allgemeiner Fragebogen

## Allgemeiner Fragebogen

Datum: \_\_\_\_\_

Probanden-Code:

Uhrzeit: \_\_\_\_\_

A-□□□□□□

NR. □□□

---

In diesem Fragebogen möchten wir etwas zu Ihrer Person, Ihrem Gesundheitszustand und Therapieverhalten sowie Ihren bisherigen körperlichen Aktivitäten erfahren. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie das entsprechende Kästchen ankreuzen bzw. kurze Stichpunkte geben.

#### Angaben zu Ihrer Person

1. Familienstand:

- Ledig
- Lebensgemeinschaft
- Verheiratet
- Geschieden
- Verwitwet

2. Anzahl der Kinder: \_\_\_\_\_

3. In welchem Bundesland wohnen Sie?

\_\_\_\_\_

4. Höchster Abschluss:

- Hauptschule
- Realschule
- Abitur
- Lehre
- Hochschule/ Universität

5. Welcher beruflichen Tätigkeit gingen Sie in den letzten 30 Jahren bis heute nach? Bitte geben sie die Zeiträume an. (Mehrfachnennungen möglich.)

## Anhang

Zeitraum von ____ bis ____ (in Jahren)	Berufliche Tätigkeit <sup>#</sup> (Bitte Buchstabe einfügen!)	Fachbereich/ Beruf	Vollzeit (V)/ Teilzeit (T)	Form der Tätigkeit* (Bitte Zahl einfü- gen!)

**# Berufliche Tätigkeit**

- a) in Ausbildung
- b) Angestellter
- c) Selbstständig
- d) Arbeitslos
- e) Berufsunfähig
- f) Rentner/ Pensionär

**\* Form der Tätigkeit:**

- 1 – überwiegend liegende Tätigkeit
- 2 – überwiegend sitzende Tätigkeit
- 3 – überwiegend stehende Tätigkeit
- 4 – überwiegend gehende Tätigkeit
- 5 – überwiegend körperlich, anstrengende Tätigkeit  
(z.B. schweres Heben, Tragen)

6. Wenn Sie berufstätig sind, wie viele Tage waren Sie innerhalb des letzten Jahres krankgeschrieben?

\_\_\_ \_\_\_ Tage

7. Monatliches Bruttoeinkommen:

- 0 bis 1000 €
- Zwischen 1000 und 3000 €
- Zwischen 3000 und 5000 €
- Mehr als 5000 €
- Ohne Angaben

### Anamnese

8. Welche Form der Hämophilie liegt bei Ihnen vor?

- A
- B

## Anhang

---

9. Welchen Schweregrad haben Sie?

- Schwer (<1%)
- Mittelschwer (1 – 5%)
- Leicht (>5 – 15%)
- Subhämophilie (>15%)

10. Welches Gelenk machte Ihnen als Erstes im Alltag die meisten Probleme (bitte nur ein Gelenk nennen)?

Gelenk: \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

Keine Probleme mit Gelenken

11. Welches Gelenk macht Ihnen heute im Alltag die meisten Probleme (bitte nur ein Gelenk nennen)?

Gelenk: \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

Keine Probleme mit Gelenken

12. Sind Sie Raucher?

- Nein  Ja, wie viele Zigaretten pro Tag?  
\_\_\_\_\_ seit wann? \_\_\_\_\_ (JJJJ)

13. Trinken Sie regelmäßig Alkohol?

Nein  Ja, gelegentlich  Ja, regelmäßig

14. Bestehen bei Ihnen folgende Erkrankungen bzw. Beschwerden?

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Hoher Blutdruck  Nein  Ja

Niedriger Blutdruck  Nein  Ja

Herzerkrankung  Nein  Ja, welche? \_\_\_\_\_

Gefäßerkrankung  Nein  Ja, welche? \_\_\_\_\_

Lungenerkrankungen

Asthma  Nein  Ja

Bronchitis  Nein  Ja

Emphysem  Nein  Ja



## Anhang

---

### Immunerkrankungen

- Allergien  Nein  Ja, welche? \_\_\_\_\_
- Krebserkrankung  Nein  Ja, welche? \_\_\_\_\_
- HIV  Nein  Ja
- Hepatitis  Nein  Ja, welche?  A  B  C
- Ausgeheilte Hepatitis  Nein  Ja, welche?  A  B  C

### Stoffwechselerkrankungen

- Zuckerkrankheit (Diabetes)  Nein  Ja, welche?  Typ I  Typ II
- Fettstoffwechselstörung  Nein  Ja
- Gicht/ Rheuma  Nein  Ja
- Schilddrüsenerkrankung  Nein  Ja

### Neurologische Erkrankungen

- Epilepsie  Nein  Ja
- Ataxie  Nein  Ja
- Lähmungen  Nein  Ja

### Psychosomatische Erkrankungen

- Depression  Nein  Ja
- Schlafstörungen  Nein  Ja

### Orthopädische Erkrankungen

- Rückenbeschwerden  Nein  Ja

- Sonstige Erkrankungen  Nein  Ja, welche? \_\_\_\_\_

15. Benutzen Sie Gehhilfen (wie z.B. Orthesen, Gehstützen, Rollstuhl)?

- Nein  Ja, welche? \_\_\_\_\_

## Anhang

---

16. Tragen Sie orthopädische Schuhe/ Einlagen?  
Nein  Ja
17. Ist Ihre Mutter als Konduktorin bekannt?  
 Nein  Ja
18. Haben Sie Geschwister?  
 Nein  
 Ja, wieviele? \_\_\_\_\_ davon \_\_\_\_\_ Bruder/ Brüder mit Hämophilie  
davon \_\_\_\_\_ Schwester(n) als Konduktorin(nen)
19. In welchem Alter und wo trat bei Ihnen die erste Blutung auf?  
\_\_\_\_ Jahre \_\_\_\_ Monate \_\_\_\_\_ Lokalisation
20. Welches Gelenk war zuerst von wiederholten Einblutungen betroffen?  
Gelenk: \_\_\_\_\_ (links / rechts?)
21. Hatten Sie in den letzten zwei Wochen Blutungsereignisse?  
 Nein  
 Ja, wo? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)
22. Lag bzw. liegt bei Ihnen eine Hemmkörper-Hämophilie vor?  
Nein  
 Ja, wann?  Derzeit  im letzten Jahr  vor >1 Jahr  vor >5 Jahren
23. Erhalten Sie derzeit eine der folgenden Therapien?  
Hemmkörpertherapie  Nein  Ja  
Interferontherapie o.ä.  Nein  Ja
24. Mussten Sie sich schon einmal einer der folgenden Operation unterziehen?  
Wenn ja, nennen Sie bitte die Lokalisation/ das Gelenk (Seite) und den Zeitpunkt der Operation? Bei wiederholten Eingriffen fügen Sie bitte die entsprechende Anzahl in das vorgegebene Feld ( ) ein.
- Synovektomie  Nein  Ja,  
wenn ja, welches Gelenk? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)  
letzter Eingriff? \_\_\_\_\_(JJJJ)
- Endoprothetik  Nein  Ja,  
wenn ja, welches Gelenk? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

## Anhang

---

letzter Eingriff? \_\_\_\_\_(JJJJ)

Arthroskopie  Nein  Ja,

wenn ja, welches Gelenk? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

letzter Eingriff? \_\_\_\_\_(JJJJ)

Gelenkpunktion  Nein  Ja,

wenn ja, welches Gelenk? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

letzter Eingriff? \_\_\_\_\_(JJJJ)

Fraktur  Nein  Ja,

wenn ja, wo? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

letzter Eingriff? \_\_\_\_\_(JJJJ)

Sonstige  Nein  Ja,

wenn ja wo? \_\_\_\_\_ (links / rechts?)

letzter Eingriff? \_\_\_\_\_(JJJJ)

25. Wurde bei Ihnen innerhalb des letzten Jahres eine Zahnextraktion (operativer Eingriff im Zahnbereich) durchgeführt?

Nein  Ja

26. Wurden bei Ihnen in den letzten sechs Monaten radiologische Aufnahmen von ihren Gelenken gemacht (Röntgen, Kernspin- und/ oder Computertomographie)?

Nein

Ja, welche Gelenke? \_\_\_\_\_

### Angaben zur Medikation

27. In welchem Alter erfolgte bei Ihnen die erste Faktorensubstitution?

\_\_\_ Jahre \_\_\_ Monate

Mit welchem Präparat? Kryopräparat

Faktor VIII

Faktor IX

Sonstiges, welches? \_\_\_\_\_

## Anhang

Mit welcher Therapieform?      Prophylaxe      Nach Bedarf

28. Welche Art der Behandlung erhielten/ erhalten Sie in den verschiedenen Lebensphasen?

Lebens- jahre	Prophy- laxe	Nach Bedarf	Ab welchem Alter genau?	Grund für Behandlungsform bzw. für Veränderung		
				a) Verordnung des Arztes b) Auf eigenen Wunsch c) Sonstiges		
0 – 10	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> a)	<input type="checkbox"/> b)	<input type="checkbox"/> c)
11 – 20	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> a)	<input type="checkbox"/> b)	<input type="checkbox"/> c)
21 – 30	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> a)	<input type="checkbox"/> b)	<input type="checkbox"/> c)
31 – 40	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> a)	<input type="checkbox"/> b)	<input type="checkbox"/> c)
41 – 50	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	<input type="checkbox"/> a)	<input type="checkbox"/> b)	<input type="checkbox"/> c)

29. Sofern die Behandlung „prophylaktisch“ erfolgte, in welcher Menge (in Einheiten) wurde die Faktorensubstitution in den verschiedenen Lebensphasen verordnet?

0 – 10 Jahre      \_\_\_\_\_mal/Woche      à \_\_\_\_\_Einheiten  
 11 – 20 Jahre      \_\_\_\_\_mal/Woche      à \_\_\_\_\_Einheiten  
 21 – 30 Jahre      \_\_\_\_\_mal/Woche      à \_\_\_\_\_Einheiten  
 31 – 40 Jahre      \_\_\_\_\_mal/Woche      à \_\_\_\_\_Einheiten  
 41 – 50 Jahre      \_\_\_\_\_mal/Woche      à \_\_\_\_\_Einheiten

30. Welches Faktorpräparat erhalten Sie derzeit?

- Plasmaderivat      Seit wann? \_\_\_\_\_(JJJJ)  
 Rekombinant      Seit wann? \_\_\_\_\_(JJJJ)

31. Wann erfolgte Ihre letzte Faktorengabe?

- Heute       in den letzten 2 Tagen       vor einer Woche       vor >1 Woche  
 Anderes Datum: \_\_\_\_\_

## Anhang

---

32. Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein (z.B. Schmerzmittel, blutdrucksenkende Mittel)?

Nein       Ja, welche? \_\_\_\_\_

### Angaben zur körperlichen Aktivität

33. Haben Sie in Ihrer Schulzeit am Sportunterricht teilgenommen?

Ja

Nein

Teilsportbefreiung

34. Wie häufig waren Sie in den letzten 4 Wochen sportlich aktiv?

Mehr als 3mal / Woche

3mal / Woche

2mal / Woche

1mal / Woche

Gar nicht

35. Mit wem treiben Sie Sport? (Mehrfachnennungen möglich)

Allein

In der Trainingsgruppe

Mit Freunden

Sonstige, mit wem? \_\_\_\_\_

36. Sind Sie Mitglied in einem Sportverein?

Nein     Ja, in welchem? \_\_\_\_\_

37. Sind Sie Mitglied in einer Selbsthilfegruppe (z.B. DHG, IGH)?

Nein     Ja, in welcher? \_\_\_\_\_

38. Sind Sie derzeit bzw. waren Sie in den letzten 8 Wochen in physiotherapeutischer Behandlung?

Nein   

Ja, \_\_\_\_\_ mal/ Woche                      Dauer einer Einheit: \_\_\_\_\_ min

Welche(s) Gelenk(e)? \_\_\_\_\_

## Anhang

---

Inhalt(e) (Mehrfachnennungen möglich):

Koordination (z.B.: Balancetraining auf der Weichbodenmatte)

Stabilisation

- Kräftigung
- Dehnung
- Gerätetraining
- Wassertherapie
- Rückenschule
- Gangschule
- Manuelle Therapie (z.B. Mobilisation am Gelenk)
  - Physikalische Therapie (Elektro-, Wärme-, Kältetherapie)
  - Massage
  - Lymphdrainage
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

39. Welche der nachfolgend aufgeführten Sportarten haben Sie in den letzten 3 Monaten ausgeübt? Wenn ja, geben Sie bitte an, wie viele Tage pro Woche und jeweils wie viele Stunden Sie diese durchschnittlich ausgeübt haben. Zusätzlich ergänzen Sie bitte, seit wann (Monat/ Jahr) Sie die jeweilige Sportart betreiben. Falls bei Ihnen eine saisonale Abhängigkeit besteht, kennzeichnen Sie dies bitte mit S (Sommer) bzw. W (Winter).

Radfahren	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Wandern	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
(Nordic-)Walking	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Jogging	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Schwimmen	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Wassergymnastik	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Krafttraining	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Fußball	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W
Tischtennis	Nein	<input type="checkbox"/> Ja, __mal/ Woche à __Stunden	seit_____	S/W

## Anhang

---

Badminton            Nein    Ja, \_\_mal/ Woche à \_\_Stunden seit\_\_\_\_\_ S/W

Yoga, Tai Chi        Nein    Ja, \_\_mal/ Woche à \_\_Stunden seit\_\_\_\_\_ S/W

Entspannungsverfahren, wie z.B. Autogenes Training oder Progressive Muskelrelaxation        Nein        Ja, \_\_mal/ Woche à \_\_Stunden seit\_\_\_\_\_ S/W

### Andere Sportarten

Welche? \_\_\_\_\_        \_\_mal/ Woche à \_\_Stunden seit\_\_ S/W

Welche? \_\_\_\_\_        \_\_mal/ Woche à \_\_Stunden seit\_\_ S/W

Welche? \_\_\_\_\_        \_\_mal/ Woche à \_\_Stunden seit\_\_ S/W

40. Kennen Sie das Sporttherapieprojekt ‚Haemophilia & Exercise Project (HEP)‘?

Nein

Ja, ich habe schon mal davon gehört.

von wem bzw. woher:

Internet

Flyer

Vortrag

Bekannte

Ärzte

andere \_\_\_\_\_

Ja, ich habe daran teilgenommen/ nehme daran teil

## SF-36 Health Survey

## SF-36 Health Survey

Datum: \_\_\_\_\_

Probanden-Code:

A-

NR.

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwort-möglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Ausgezeichnet:.....1  
Sehr gut: .....2  
Gut: .....3  
Weniger gut: .....4  
Schlecht: .....5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr: 1  
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr: 2  
Etwa so wie vor einem Jahr: 3  
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr: 4  
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr: 5

3. Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?



## Anhang

---

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, über- haupt nicht einge- schränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z. B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten, z. B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z. B. Ich musste mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z. B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)? (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

## Anhang

---

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Überhaupt nicht:	.....	1
Etwas:	.....	2
Mäßig:	.....	3
Ziemlich:	.....	4
Sehr:	.....	5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?  
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Ich hatte keine Schmerzen:	1
Sehr leicht:	2
Leicht:	3
Mäßig:	4
Stark:	5
Sehr stark:	6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?  
(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

Überhaupt nicht:	1
Ein bisschen:	2
Mäßig:	3
Ziemlich:	4
Sehr:	5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht!) Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

## Anhang

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
a) ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b) ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c) ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d) ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e) ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f) ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g) ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h) ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i) ... müde?	1	2	3	4	5	6

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt? (Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an!)

- Immer: ..... 1  
 Meistens: ..... 2  
 Manchmal: ..... 3  
 Selten: ..... 4  
 Nie: ..... 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?  
 (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an!)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt	1	2	3	4	5
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

### **IV Datenbank**

1. Fragebögen, Untersuchungsprotokolle
  - 1.1 Allgemeiner Fragebogen
  - 1.2 Fragebogen-Lebensqualität SF-36
  - 1.3 Fragebogen zum Substitutionsverhalten und Blutungen
  - 1.4 Protokoll Wuppertal Haemophilia Joint Score - WHJS
2. Substitutionstherapieregime, Gruppenbildung, Blutungen, Confounder
3. Rohwerte und aufbereitete Daten des WFH-Scores
4. Rohwerte und aufbereitete Daten des WHJS-Scores
  - 4.1 Studienteil I – Entwicklung und Evaluation
  - 4.2 Studienteil II – Anwendung 1: Gelenkstatus und Alter
  - 4.3 Studienteil III – Anwendung 2: Gelenkstatus und Therapieregime

Die Daten liegen dem Lehrstuhl für Sportmedizin der BUW (Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. Hilberg) vor und stehen bei Bedarf zur Verfügung.

### **V            Statistische Auswertung**

#### 5.    Statistik

##### 5.1   SPSS-Stammdatei

##### 5.2   SPSS-Auswertungstabellen der Studienteile I-III

##### 5.3   GASD-Auswertung für alle Substitutions-Typen (A-D) und Zeiträume 1 Jahr, 5 Jahre, 10 Jahre, 15 Jahre

Die Daten liegen dem Lehrstuhl für Sportmedizin der BUW (Leitung: Univ.-Prof. Dr. Dr. Hilberg) vor und stehen bei Bedarf zur Verfügung.

### Abkürzungsverzeichnis der Datenbank

Aabw	Achsenabweichung
Ba	Bewegungsausmaß (Extension-Flexion)
BdsysL/R	Blutdruck systolisch links/rechts
BddiaL/R	Blutdruck diastolisch links/rechts
Bkt	Beugekontraktur
Diff	Differenz
DS	Dauer der Schwellung
EgL	Ellenbogengelenk links
EgR	Ellenbogengelenk rechts
Ex	Extension
Flex	Flexion
KgL	Kniegelenk links
KgR	Kniegelenk rechts
KP	Krepitation
LR	links-rechts
Matr	Muskelatrophie
Mu	Muskelumfang
Orth	Orthopädische Hilfsmittel
Pro	Pronation
SgL	Sprunggelenk links
SgR	Sprunggelenk rechts
Sup	Supination
Sw	Schwellung
Vg	Valgus
Vr	Varus
7-distal	7 cm distal des Gelenkspalts
10-prox	10 cm proximal des Gelenkspalts
20-prox	20 cm proximal des Gelenkspalts
15-distal	15 cm distal des Gelenkspalts

### Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater und Mentor Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg für die inspirierende, konsequente, fachliche und langjährige Unterstützung sowie Betreuung dieser Arbeit. Ohne sein Vertrauen wäre der Abschluss dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Ein großer Dank gebührt Prof. Dr. Jürgen Freiwald für die Begutachtung meiner Dissertation, für die unkomplizierte Art und Weise und die anregenden interdisziplinären Gespräche.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meinen Kollegen, dem gesamten HämArthro-Projektteam (Sandra Göhler, Alexander Stäuber, Mareike Wendel, Dörte Czepa, Steffen Krüger, Dr. med. Axel Seuser, Prof. Dr. Dr. Thomas Hilberg) für eine zeitintensive, tatkräftige und erfolgreiche Zusammenarbeit.

All den Mitarbeitern und Kollegen am Lehrstuhl für Sportmedizin, insbesondere Sandra Göhler, PD Dr. Udo Wehmeier und Holger Stephan möchte ich für das angenehme Arbeitsklima und die motivierenden, konstruktiven sowie unvergesslichen Gespräche danken.

Zudem möchte ich mich bei den vielzähligen Studenten und Helfern für die zuverlässige Unterstützung im Rahmen der Datenerhebung des HämArthro-Projektes bedanken.

Meinen lieben Eltern, meinen Schwiegereltern, meinem Bruder und meiner lieben Schwester danke ich für ihre Liebe, Unterstützung und Motivation sowie ihr Vertrauen in mich.

Mein größter Dank gilt meinem geliebten Mann Alexander für seine vorbildliche Kompetenz, unermüdliche und liebevolle Unterstützung sowie meiner über alles geliebten Tochter Amalia.

## Eidesstattliche Erklärung

---

### Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt (als Zitate) oder indirekt (dem Sinn nach) übernommenen Textstellen und Gedanken sind in der Arbeit als solche kenntlich gemacht worden.

Des Weiteren erkläre ich, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe. Zudem wurde keine gleiche, keine in wesentlichen Teilen ähnliche und keine andere Abhandlung bei einer anderen Hochschule bzw. anderen Fakultät als Dissertation eingereicht.

Wuppertal, den \_\_\_\_\_

(Ort)

(Datum)

\_\_\_\_\_

(Unterschrift)