



universität
wien

Diplomarbeit

Titel der Arbeit:

Vergleich der Diskriminanzvalidität zwischen einem krankheitsspezifischen Instrument und zwei generischen Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten

Verfasserin:

Helena Wehling

Angestrebter akademischer Grad:

Magistra der Naturwissenschaften (Mag. rer. nat.)

Wien, 2014

Studienkennzahl: 298

Studienrichtung: Psychologie

Betreuer: Dr. Reinhold Jagsch

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Betreuer Dr. Reinhold Jagsch bedanken, der mich während des ganzen Prozesses von Entwicklung der Forschungsfrage bis zur Fertigstellung hin sehr gut unterstützt hat und durch seinen Input und Rat einen wesentlichen Beitrag zum Abschluss der Diplomarbeit beigetragen hat.

Des Weiteren danke ich dem Team des Hämophilie-Zentrums des St. Thomas'-Krankenhauses in London, das mir durch ihr kooperierendes Verhalten und die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung eine große Hilfe im Zuge der Datenerhebung war. Besonderen Dank spreche ich auch an den leitenden Hämophilie-Arzt Dr. Madden aus, der mir die notwendigen Auskünfte zu den ärztlichen objektiven Befunden bereitgestellt hat.

Im besonderen Maße bin ich außerdem Dr. Tony Sachdev zum Dank verpflichtet, der mich während der gesamten Patientenrekrutierung und Datenerhebung betreut und unterstützt hat.

Zuletzt würde ich mich außerdem gerne bei der leitenden Psychologin des Krankenhauses, Dr. Rogers, bedanken, die mir den Zugang zu meiner Patientenstichprobe überhaupt möglich gemacht hat, weil ich vor anderthalb Jahren unter ihrer Aufsicht mein Pflichtpraktikum absolviert hatte. Durch ihren Kontakt und ihren Einsatz bekam ich die Möglichkeit, schnelle und ohne große Umwege an meine Studienteilnehmer zu kommen.

Wien, im Dezember, 2013

I Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	S. 6
-----------------	------

THEORETISCHER TEIL.....	S. 8
-------------------------	------

1. Krankheitsbild Hämophilie.....	S. 9
--	-------------

1.1. Definition	S. 9
-----------------------	------

1.2. Zusammensetzung und Funktionen von Blut.....	S. 9
---	------

1.3. Hämostase bei Gesunden und bei Hämophilen	S. 12
--	-------

1.4. Ätiologie.....	S. 14
---------------------	-------

1.5. Klassifikation.....	S. 17
--------------------------	-------

1.6. Diagnose.....	S. 19
--------------------	-------

1.7. Geschichtlicher Hintergrund.....	S. 20
---------------------------------------	-------

1.8. Symptome.....	S. 22
--------------------	-------

1.9. Die Rolle des Schmerzes bei Hämophile.....	S. 23
---	-------

1.10. Epidemiologie und Entwicklung über die Lebenszeit.....	S. 26
--	-------

1.11. Behandlung.....	S. 27
-----------------------	-------

1.11.1. Substitutionstherapie.....	S. 27
------------------------------------	-------

1.11.2. Physiotherapie.....	S. 28
-----------------------------	-------

1.11.3. geschichtliche Entwicklung und Ausblick von Hämophilie-Behandlung.....	S. 29
---	-------

1.12. Prognose.....	S. 33
---------------------	-------

2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	S. 34
--	--------------

2.1. Definition.....	S. 35
----------------------	-------

2.2. Geschichtliche Entwicklung von Lebensqualitätsforschung.....	S. 36
---	-------

2.3. Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität.....	S. 37
---	-------

2.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten.....	S. 37
2.4.1. Einschränkungen der Lebensqualität im Alltag von Hämophilie-Patienten.....	S. 37
2.4.2. Lebensqualitätsforschung von Hämophilie.....	S. 39
2.4.3. Entwicklung pädiatrischer LQ-Messinstrumente für Hämophilie.....	S. 40
2.4.4. Entwicklung von LQ-Messinstrumenten für Hämophilie bei Erwachsenen.....	S. 41
2.4.5. Entwicklung des Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for adults (HAEMO-QoL-A).....	S. 41
3 Zielsetzung der Studie.....	S. 44
4 Methode.....	S. 45
4.1. Stichprobe.....	S. 45
4.2. Studiendesign.....	S. 46
4.3. Untersuchungsinstrumente.....	S. 46
4.3.1. Haemophilia-specific Quality of Life questionnaire for adults (HAEMO-QoL-A).....	S. 47
4.3.2. Nottingham Health Profile (NHP).....	S. 49
4.3.3. Short Form Health Survey (SF-36).....	S. 50
4.3.4. Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index (HAQ-FDI).....	S. 52
4.4. Untersuchungsdurchführung.....	S. 54
4.5. Fragestellungen und Hypothesen.....	S. 55
4.6. statistische Auswertungsverfahren.....	S. 57
5 Ergebnisdarstellung.....	S. 58
5.1. Beschreibung der Stichprobe.....	S. 58
5.1.1. Alter und Geschlecht.....	S. 58
5.1.2. Hämophilie-Typ und –Schweregrad.....	S. 69

5.1.3.	Behandlungsmethoden in der Stichprobe.....	S. 60
5.1.4.	deskriptive Darstellung der erhobenen Konstrukte.....	S. 61
5.1.4.1.	mittels HAEMO-QoL-A erhobene Lebensqualität.....	S. 61
5.1.4.2.	mittels NHP erhobene Lebensqualität.....	S. 62
5.1.4.3.	mittels SF-36 erhobene Lebensqualität.....	S. 63
5.1.4.4.	mittels HAQ-FDI erhobener Disability-Index.....	S. 64
5.2.	Hypothesenbereich 1: Unterschiede in der Lebensqualität bezüglich Vorhandensein und Anzahl von Behandlungen.....	S. 66
5.2.1.	Fragestellung 1: Unterschiede in der Lebensqualität bei keiner Behandlung oder bei Behandlung (unabhängig von Anzahl).....	S. 67
5.2.2.	Fragestellung 2: Unterschiede in der Lebensqualität hinsichtlich der Anzahl der Behandlungen.....	S. 68
5.3.	Hypothesenbereich 2: Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A und B.....	S. 70
5.4.	Hypothesenbereich 3: Vergleich der Diskriminanzvalidität des HAEMO-QoL-A, dem NHP und der SF-36.....	S. 72
5.4.1.	Vergleich der relativen Validität des HAEMO-QoL-A, dem NHP und der SF-36.....	S. 77
5.4.2.	Vergleich der Effektstärken aus den Subskalen für HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36.....	S. 80
5.4.3.	Boden- und Deckeneffekte.....	S. 82
5.4.4.	Sensitivität und Spezifität für HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36.....	S. 84
6	Diskussion der Ergebnisse.....	S. 88
6.1.	Deskription der Stichprobe.....	S. 88
6.2.	Diskriminanzvalidität der Instrumente HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36.....	S. 90
6.3.	Auswirkungen der Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	S. 92
6.4.	Unterschiede zwischen Patienten mit Hämophilie A und B in ihrer Lebensqualität.....	S. 93

7	Zusammenfassung der Ergebnisse	S. 94
8	Kritik und Ausblick.....	S. 95
9	Abstract.....	S.99
II	Literaturverzeichnis.....	S. 101
III	Abbildungsverzeichnis.....	S. 103
IV	Tabellenverzeichnis.....	S. 104
	ANHANG.....	S. 110

Einleitung

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität handelt es sich um ein relativ neues, multidimensionales Konstrukt, das vor allem im letzten Jahrzehnt vermehrt ins Zentrum der Aufmerksamkeit im Zuge medizinischer Relevanz rückte und bei Patientenpopulationen Anwendung fand. Der Begriff wurde durch Bullinger (2000) offiziell definiert und fand seitdem zunehmenden Konsens in wissenschaftlichen Kreisen. Ein innovatives Merkmal von gesundheitsbezogener Lebensqualität ist die Sichtweise des Patienten mit seiner subjektiven Wahrnehmung als Individuum im Fokus, und außerdem eine stärkere Aufmerksamkeit auf die Arzt-Patienten-Kommunikation als wichtigen Beitrag für das Krankheitsverständnis und die Treatment-Compliance.

Die Wichtigkeit der Forschung in diesem Bereich legt insbesondere Implikationen nahe, die die Gesundheitsökonomie betreffen. Es geht zum einen natürlich um die objektive Erfassung von Einschränkungen in verschiedenen Lebensbereichen des Patienten, aber vor allem um die Frage nach Kosten-Nutzen-Analysen für medizinische Behandlungen. Diese erfolgen hauptsächlich durch klinische Studien, bei denen die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität als Indikator für die Effektivität dient. Für chronische Krankheiten wurden in den letzten Jahren speziell entwickelte, sogenannte krankheitsspezifische Instrumente entwickelt, die in vielen Fällen besser für die Messung geeignet sind als universelle Fragebögen.

In Zusammenhang mit chronischen Beschwerden stellt die Hämophilie ein Krankheitsbild dar, das bislang in diesem Zusammenhang nur wenig untersucht wurde und in der Lebensqualitäts-Forschung noch relativ am Anfang steht. Bisher wurden nur wenige krankheitsspezifische Instrumente entwickelt, die auch nur in vereinzelten klinischen Studien auf ihre Gütekriterien überprüft wurden. Dies wirft die Frage auf, ob sie tatsächlich genauer oder zuverlässiger messen als allgemeine Instrumente für die gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das Ziel und der Inhalt der vorliegenden Arbeit liegen vor allem in dem Nachgehen der Frage nach dem optimalen Instrument für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten. Dies soll durch die Untersuchung und Gegenüberstellung der psychometrischen Charakteristika verschiedener Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgen, darunter sollte sich auch eines befinden, das speziell für Hämophilie-Patienten entwickelt wurde.

Aus der Literatur geht einstimmig hervor, dass die Lebensqualität von Hämophilie-Patienten besonders in schweren Krankheitsfällen in vielen Bereichen enorm eingeschränkt sein kann. Aus diesem Grund ist es ein großes Anliegen im Sinne dieser Patienten, dieses Konzept universell und standardisiert zu erheben, um einen standardgemäßen Eingang in die Gesundheitsökonomie zu finden und beim medizinischen Personal Relevanz und Akzeptanz zu erlangen.

Anzumerken ist, dass für die gesamte Arbeit aus Einfachheit auf das Gendern verzichtet wird, und daher durchgängig das männliche Pronomen stellvertretend für beide Geschlechter verwendet wird.

THEORETHISCHER TEIL

1 Krankheitsbild Hämophilie

1.1. Definition

Die Krankheit Hämophilie ist eine angeborene, vererbte Blutgerinnungsstörung, die lebenslang besteht. Der Begriff Haemo-philie stammt aus dem Griechischen und bedeutet Blutneigung. Umgangssprachlich wird die Krankheit im Alltag auch Bluterkrankheit genannt. Es handelt sich um eine x-chromosomal-rezessiv vererbte Störung, die entweder vererbt ist oder durch Mutationen spontan entsteht.

Hämophilie wird durch einen Mangel an bestimmten Gerinnungsfaktoren verursacht, die während der Hämostase, der Blutgerinnung, wirksam sind. Eine einwandfrei funktionierende Hämostase ist für die Heilung von Wunden und dem Schutz vor dem Verbluten essentiell. Aus diesem Grund leiden Hämophile an lang anhaltenden Blutungen. Sie bluten nicht stärker oder sind anfälliger für Wunden als Gesunde, sondern sie bluten beim Auftreten von Wunden durch die defekte Blutgerinnung viel länger und verlieren infolgedessen mehr Blut, was ohne sofortige und adäquate Gegenmaßnahmen lebensgefährlich sein kann (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008).

1.2 Zusammensetzung und Funktionen von Blut

Für das Verständnis der bei der Hämophilie relevanten Mechanismen ist es zunächst von Bedeutung, einige wichtige biologische Grundlagen über die Zusammensetzung des menschlichen Blutes zu kennen. Blut ist eine lebenserhaltende Körperflüssigkeit, die zur Hälfte aus dem festen Bestandteil Erythrozyten besteht. Außerdem enthalten in fester Form sind die Leukozyten, die in Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten unterteilt werden. Des Weiteren gibt es die Thrombozyten, die bei der Hämostase eine tragende Rolle spielen. Der restliche flüssige Blutanteil, Plasma genannt, setzt sich vor allem aus Proteinen zusammen, den α -, β - und δ - Globinen, die für die Immunabwehr, den Bluttransport und die Hämostase verantwortlich sind. Ansonsten sind die Bestandteile dem Extrazellulärraum sehr ähnlich. Damit können je nach Körperregion unterschiedliche Körperflüssigkeiten wie Tränen, Sekrete und Urin gemeint sein. Die Erythrozyten

ermöglichen zum einen den lebenswichtigen Transport von Sauerstoff (O₂) im Körper und zum anderen von Kohlenstoffdioxid (CO₂) innerhalb des Blutes. Sie werden in der Alltagssprache als „rote Blutkörperchen“ bezeichnet. Für den O₂-Transport ist das Hämoglobin zuständig, das mit zwei Dritteln eine große Mehrheit der Erythrozyten ausmacht. Es setzt sich aus vier Untereinheiten mit je einer Proteinkette (Globin) und einem eisenhaltigen Porphyrinring (Häm) zusammen, der die Bindungsstelle für O₂ markiert. Erythrozyten sind äußerlich eine flache Scheibe von ca. 7,5 µm Durchmesser und sind allgemein verformbar, da sie keine Zellstrukturen besitzen. Die genaue Zusammensetzung eines Erythrozyts, hier eines Hämoglobin-Moleküls, wird in Abbildung 1 dargestellt.

Eine weitere wichtige Funktion von Erythrozyten ist der Membrantransport. Dieser geht im Wesentlichen vom Cl/HCO₃-Austauscher aus, der HCO₃ über die Zellmembran transportiert.

Der Entstehungsort der Erythrozyten befindet sich im roten Knochenmark. Aus den Vorläuferzellen werden dabei zunächst pluripotente Stammzellen, aus denen innerhalb von vier bis sechs Tagen Retikozyten entstehen, die noch keinen Zellkern beinhalten. Nachdem diese aus dem Knochenmark ins Blut übergehen, verlieren sie in einem Tag ihre Ribosomen und Mitochondrien, die eine wichtige Rolle für den Energiehaushalt einer Zelle spielen, und reifen zu Erythrozyten heran. Insgesamt können Erythrozyten 100 bis 120 Tage überleben und werden dann vom Knochenmark, der Leber oder der Milz abgebaut.

Eine weitere wichtige Aufgabe des Blutes ist die Immunabwehr, die durch die Leukozyten in Kraft gesetzt wird. Leukozyten werden in der Alltagssprache „weiße Blutkörperchen“ genannt. Eine relevante Unterfunktion übernehmen hierbei die Monozyten, da sie dazu zahlreiche Mediatoren bereitstellen. Dieser Prozess wird auch als Phagozytose bezeichnet.

Granulozyten lassen sich noch einmal in drei Untertypen unterscheiden:

Neutrophile Granulozyten bilden Sauerstoffradikale, mit deren Hilfe bestimmte Moleküle zerstört und somit deren Schaden abgewehrt werden kann. Eosinophile Granulozyten können neben der Phagozytose außerdem zytotoxische Substanzen freisetzen, die schädliche Organismen bekämpfen. Für das Freisetzen verwandter Mastzellen, die ebenfalls schädliche Organismen bekämpfen, sind die basophilen Granulozyten verantwortlich.

Lymphozyten erfüllen die Funktion der spezifischen Abwehr, indem sie Antigene ausschalten. Unter Antigenen sind toxische Moleküle an der Oberfläche von Erregern zu verstehen. Sie werden

durch Antikörper erkannt, die aus vier Proteinuntereinheiten bestehen und sich mit ihrem Haptem an der Oberfläche an den Antigenen festsetzen. Die Aufgaben von Antikörpern sind das Ausschalten der Wirkung von Antigenen, die Vernetzung von Antigenen mit dem Ziel deren Ausschaltung, das Verklumpen von Antigenen und die Förderung der Phagozytose. Außerdem sollen sie das Komplementsystem aktivieren, das gegen die Antigene wirkt und diese neutralisiert.

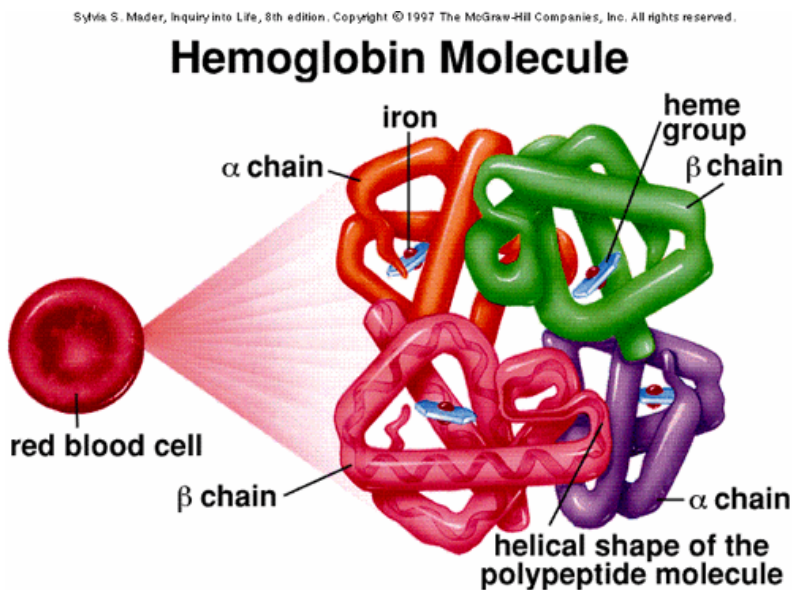


Abbildung 1. Hämoglobin-Molekül (aus Mader, 1997)

An der Oberfläche von Erythrozyten sind ebenfalls eine Reihe von Antigenen angeheftet (A, B und Rhesusfaktoren C, D und E). Die daraus resultierenden zwei Systeme AB0- und Rhesussystem sind Basis der verschiedenen Blutgruppen. Im AB0-System sind die vier Blutgruppen A, B, 0 und AB vorhanden, die durch die Antigene an der Erythrozytenoberfläche bestimmt werden (siehe Tabelle 1). Dies ist insofern von sehr großer Bedeutung, da bei einer Transfusion im Fall einer Verabreichung der falschen Blutgruppe der Patient schwer geschädigt werden kann, was sich in Form eines allergischen Schocks, Kreislaufversagen und Nierenversagen äußern kann. Als Rhesussystem werden die Antigene im Blutplasma bezeichnet, die für die Übertragung von fremdem Blut in den eigenen Kreislauf essentiell sind. Eine Transfusion kann nur erfolgreich sein,

wenn ein negativer Rhesus positive Blutkörperchen erhält und infolgedessen Antikörper gebildet werden (Lang & Lang, 2007).

Tabelle 1. Schematische Darstellung der Antigene und Antikörper im AB0-Blutgruppensystem (aus Deutsches Rotes Kreuz, 2013).

Blutgruppe	Antigen	Antikörper
A	A	B
B	B	A
AB	A und B	keine Antikörper
0	H	A und B

1.3. Hämostase bei Gesunden und bei Hämophilen

Um zu verstehen, was bei Hämophilie-Kranken dazu führt, dass die Blutgerinnung länger dauert, ist es zunächst wichtig, den genauen Vorgang der Hämostase, der Blutgerinnung, bei gesunden Menschen zu verstehen. Als Hämostase wird die Gesamtheit der physiologischen Prozesse bezeichnet, die den Stillstand einer Blutung herbeiführen. Bei der Hämostase handelt es sich um eine lebenswichtige Funktion, denn sie dient dem Schutz vor dem Verbluten sowie der Wundheilung und kann nur bei ausreichend vorhandenen Gerinnungsfaktoren einwandfrei funktionieren.

Der Vorgang der Hämostase kann in drei ineinandergreifende Schritte unterteilt werden: Im ersten Schritt werden Serotonin und Thromboxan freigesetzt, was eine Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes bewirkt; das bedeutet, dass die Blutzirkulation verringert wird. Dies stellt die Grundlage bzw. Voraussetzung für alle darauffolgenden Prozesse dar und begünstigt ebenso den zweiten Schritt der Hämostase: das Anhaften und die Aktivierung der Thrombozyten an das betroffene Gefäß. Im dritten und letzten Schritt verbinden sich Fibrinpolymere mit den Thrombozyten zu einem Netz, dem Blutgerinnsel, und verschließen den verletzten Gefäßabschnitt. Im dritten und letzten Schritt verbinden sich Fibrinpolymere mit den Thrombozyten zu einem Netz, dem Blutgerinnsel, und verschließen den verletzten Gefäßabschnitt. Diese drei Schritte können auch in

die primäre und sekundäre Hämostase unterteilt werden: Die primäre Hämostase hat eine Blutungszeit von einer bis drei Minute/n, bis es zur Blutstillung kommt. Sie besteht aus der Vasokonstriktion, der Trombozytenadhäsion und der Vernetzung der Trombozyten mit Fibrin. Die sekundäre Hämostase ist die eigentliche Blutgerinnung und dauert ungefähr sechs bis zehn Minuten. Während dieser Phase wird das Fasernetz aus Fibrin und Thrombozyten gefestigt, der Thrombus, auch Blutgerinnsel genannt.

Es kann zwischen zwei Systemen unterschieden werden, der intrinsischen und der extrinsischen Gerinnungskaskade. Diese werden durch sogenannte Gerinnungsfaktoren in Gang gesetzt. Es entsteht ein treppenartiger Ablauf, bei dem die Gerinnungsfaktoren jeweils den nächsten Faktor induzieren. Beide Systeme führen über die Bildung des Faktors X letztendlich zur Bildung von Thrombin, wobei der Faktor II maßgeblich ist. Dies verursacht wiederum die Entstehung von Fibrinogen sowie dessen Polymerisation.

Das intrinsische System ist für die gesamten Reaktionen an der Oberfläche aktivierter Thrombozyten und ebenfalls für die Fibrinvermehrung verantwortlich. Dabei sind der Gerinnungsfaktor VIII (GF VIII) und der Willebrand-Faktor essentiell. Bei dem GF VIII handelt es sich um ein multimeres Glykoprotein, das in Endothelzellen und Megakaryozyten umgewandelt wird und sowohl im Blutplasma als auch in den Thrombozyten vorkommt. Er beschleunigt die Aktivierung des Faktors X in weiterer Folge der Kaskade um bis zu drei Zehnerpotenzen. Dazu muss der GF VIII mit Hilfe von Thrombin aus seinem Trägerprotein, dem Willebrand-Faktor, herausgelöst werden. Dieser führt den GF VIII an den Ort der Blutung, wo dieser die Glykorezeptoren GPIIa und GPIIb/IIIa mit den Thrombozyten und dem Endothel (die innerste Zellschicht der Wand von Blut- und Lymphgefäßen) verbindet.

Das extrinsische System wird meist durch ein geschädigtes Endothel aktiviert. Infolgedessen nimmt es Kontakt zu einem extravaskulären Gewebsthromboplastin, dem sogenannten Tissue-Faktor, auf, der die Umwandlung von Faktor VII zu Faktor VIIa aktiviert. Der nun entstandene Faktor VIIa aktiviert wiederum gemeinsam mit Kalzium den Faktor X zu Faktor Xa. An dieser Stelle verbindet sich die extrinsische mit der intrinsischen Gerinnungskaskade zu einer gemeinsamen Endstrecke. Dabei wird mithilfe von Kalzium der Faktor V zu Faktor Va aktiviert, der durch Spaltung von Prothrombin die Thrombinentstehung hervorbringt. Durch die Ablösung von der Thrombozytenoberfläche kann Thrombin nun Fibrinogen zu Fibrin spalten und im Zusammenspiel mit weiteren Faktoren die Vernetzung des Fibrinpolymers herbeiführen. Nachdem

der Thrombus vollständig gebildet wurde, ziehen sich die Wundränder zusammen, wobei aus dem Inneren der Wunde ein Serum heraustritt, das mit dem Blutstrom verschwindet. Das Fibringerüst, das makroskopisch als Kruste auf der Haut sichtbar ist, wird durch die Fibrinolyse abgebaut (Weiland, 2013). Die wichtigsten Schritte der Hämostase werden in Abbildung 2 graphisch dargestellt.

Im Falle von Hämophilie liegt eine Störung der Hämostase vor. Der Grund ist ein angeborener ständiger Mangel an dem Gerinnungsfaktor XIII oder dem Gerinnungsfaktor IX, die innerhalb der extrinsischen Gerinnungskaskade aktiv sind. Zunächst verläuft die internistische Blutstillung normal. Aufgrund des Mangels an Fibrin, das durch die fehlenden Gerinnungsfaktoren unzureichend gebildet wird, wird die Wunde jedoch nicht vollständig verschlossen. Die Stillung dauert bei Hämophilie-Kranken viel länger als bei Gesunden, und die Wunde ist außerdem deutlich verletzungsanfälliger und kann immer wieder aufbrechen. Währenddessen ist außerdem eine erhöhte Blutungsneigung zu beobachten. Je größer die verletzten Gefäße sind, desto stärker fällt die Blutung aus (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008).

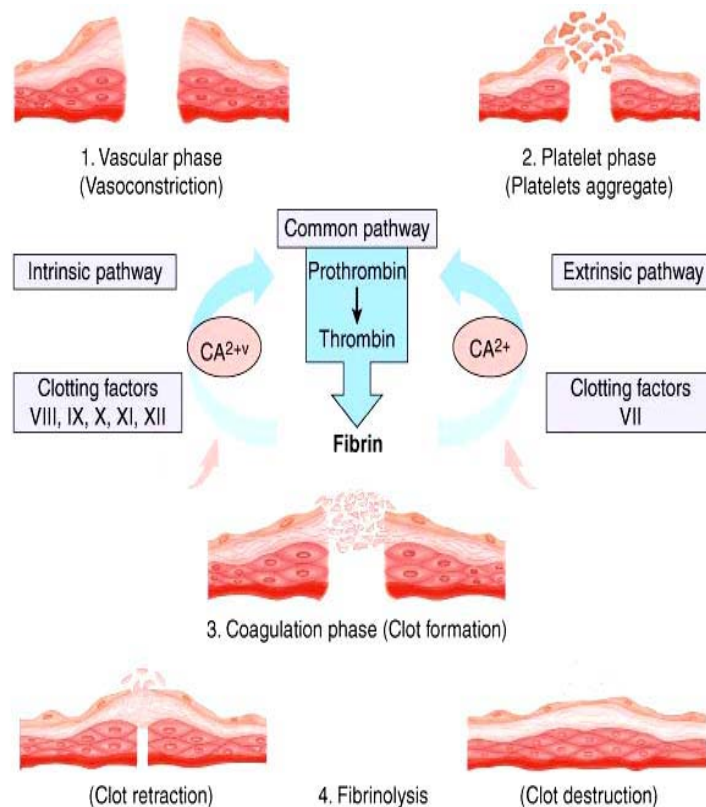
1.4. Ätiologie

Hämophilie ist eine ausschließlich genetisch bedingte Krankheit. Jeder zweite Patient hat sie von seinen Eltern geerbt, der Rest erwirbt sie durch spontane Neumutationen. Um ein besseres Verständnis der Funktionsweise eines Hämophilie- Erbgangs zu erlangen, werden die wichtigsten genetischen Grundlagen im Folgenden kurz dargestellt.

Das menschliche Erbgut, die DNA, setzt sich im Normalfall aus insgesamt 46 Chromosomen zusammen: davon sind die ersten 22 Autosomen, das bedeutet, dass jeweils eine Kopie von ihnen vorhanden ist. Außerdem verfügt jeder Mensch über zwei Geschlechtschromosomen, die das individuelle Geschlecht bestimmen. Frauen besitzen zwei X-Chromosomen und Männer jeweils ein X- und ein Y-Chromosom. In Abbildung 3 wird die DNA-Struktur mit ihren 23 Chromosomenpaaren dargestellt und ein Chromosom vergrößert gezeigt.

Außerdem gibt es zwei Arten von Vererbung, einerseits die dominante und andererseits die rezessive Vererbung. Diese sind für das Verständnis von Erbkrankheiten von großer Bedeutung. Bei einer dominanten Erbkrankheit erkrankt der Nachkomme in jedem Fall, obwohl nur bei einem Gen eine Mutation, also eine Veränderung, vorliegt. Dies passiert, weil das mutierte gegenüber

dem gesunden Gen dominant ist, und sich durchsetzt. Bei Hämophilie hingegen handelt es sich um eine rezessive Erbkrankheit. Auch in diesem Fall wird ein mutiertes Gen durch einen Elternteil vererbt.



Biology of hemostasis. The four physiologic processes that interrelate to limit blood loss from an injured vessel are illustrated and include vascular constriction, platelet plug formation, fibrin clot formation, and fibrinolysis.

Abbildung 2. Die vier Schritte der Hämostase (aus Brunicardi, Andersen, Billar, Dunn, Hunter & Matthews, 2009)

Der Fehler auf diesem veränderten Gen, der die Krankheit auslösen würde, kann jedoch durch eine gesunde Kopie des betroffenen Gens ausgeglichen werden. Aus diesem Grund erkrankt der Nachkomme nicht an der Störung, sondern er wird zum Träger der Krankheit und gibt diese unter Umständen an die nachfolgende Generation weiter. Wenn also ein Elternteil ein mutiertes Hämophilie-Gen in seinem Erbmaterail hat oder im sehr seltenen Fall zwei, verändert sich das X-

Chromosom. Da Frauen zwei X-Chromosomen haben, erkranken sie viel seltener an rezessiven Erbkrankheiten als Männer, da das gesunde X-Chromosom die Mutation in dem veränderten Gen ausgleichen kann. Sie werden allerdings automatisch zu Trägerinnen (Konduktorinnen) und können in Kombination mit einem gesunden Mann einen Sohn mit Hämophilie zeugen. Sie erkranken nur in dem seltenen Fall, wenn sie zwei mutierte X-Chromosomen erben. Auf diese Weise kann ein Hämophilie-Erbgang in einer Familie über mehrere Generationen hinweg unerkant bleiben, wenn nur Töchter geboren werden. Ist hingegen der Mann von Hämophilie erkrankt und die Frau gesund, können nur ihre Töchter Konduktorinnen werden. Die Söhne bleiben automatisch gesund, da sie vom Vater nur das nicht-betroffene Y-Chromosom erhalten; das X-Chromosom kommt von der gesunden Frau (Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften, 2013).

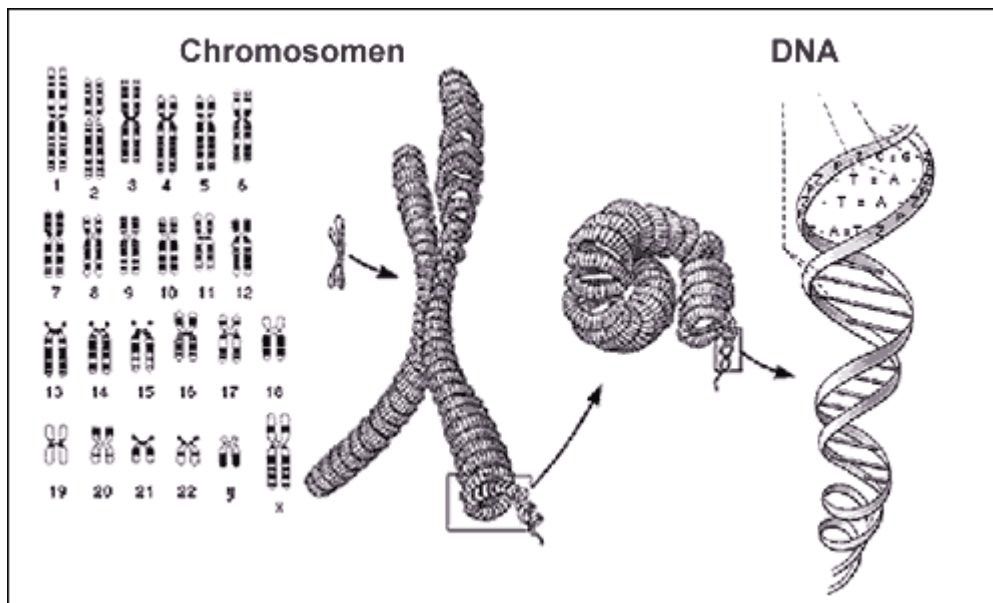


Abbildung 3. Der Aufbau einer menschlichen DNA (Liebisch, 2013).

Um einen Hämophilie-Erbgang zu verdeutlichen, werden in Abbildung 4 zwei Beispiele dargestellt. Im ersten Beispiel ist der Vater von Hämophilie betroffen, im zweiten Beispiel ist die Mutter Trägerin. Die Stammbäume zeigen mögliche Kombinationen für ihren Nachwuchs, wobei das rot markierte X für das mutierte Gen steht.

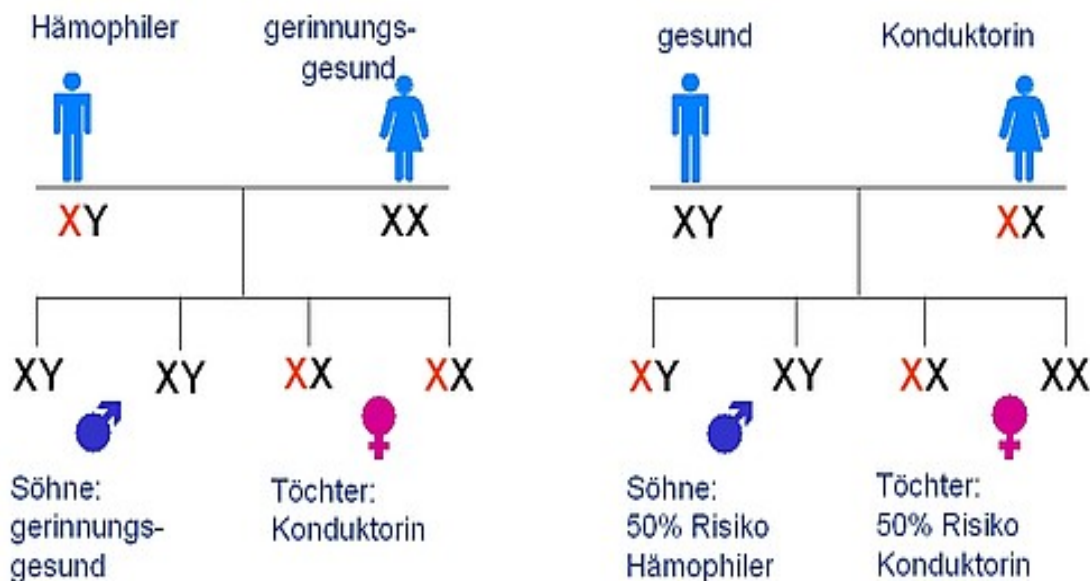


Abbildung 4. Vererbung der Hämophilie (aus Octapharma GmbH, 2013).

1.5. Klassifikation

Es kann insgesamt zwischen zwei Haupttypen von Hämophilie differenziert werden sowie zusätzlich einer selteneren Form. Sie unterscheiden sich im Wesentlichen darin, dass ihnen ein Mangel an verschiedenen Blutgerinnungsfaktoren zugrunde liegt. Die verschiedenen Hämophilie-Typen werden mit ihren jeweiligen fehlenden Gerinnungsfaktoren in Tabelle 2 dargestellt.

Die Hämophilie A stellt die „klassische Bluterkrankheit“ dar und macht mit 85% die große Mehrheit der Hämophilie-Patienten aus. Bei dieser Krankheitsform liegt ein Mangel des Gerinnungsfaktors VIII, auch Anti-Hämophilie-Faktor genannt, vor, der bei der Hämostase als Beschleuniger für die Spaltung des Gerinnungsfaktors X zu Gerinnungsfaktor Xa fungiert (siehe Abschnitt 1.3.).

Bei der Hämophilie B, die mit 15% die deutlich seltenere Form ist, besteht ein Mangel des Gerinnungsfaktors IX, auch Christmas-Faktor genannt, der bei der Hämostase den Gerinnungsfaktor X zu Gerinnungsfaktor Xa aktiviert (siehe Abschnitt 1.3.). Zwischen beiden Erscheinungsformen gibt es keine wesentlichen Unterschiede im Erbgang, den Symptomen und der Behandlung. Mangelzustände anderer Gerinnungsfaktoren sind äußerst selten, wie z.B. der

Faktor XI bei der sehr seltenen Hämophilie C, die leicht ausgeprägt ist (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008).

Tabelle 2. Klassifikation von Hämophilie-Typen

Hämophilie –Typ	mangelnder Gerinnungsfaktor
A	VIII
B	IX
C	XI

Es werden bei Hämophilie insgesamt drei Schweregrade unterschieden, die abhängig von der für die Blutgerinnung zur Verfügung stehenden Faktor-VIII-Restaktivität sind (siehe Tabelle 3). Die Restaktivitäten sind in Tabelle 3 laut den Angaben der Canadian Haemophilia Society (2013a) ihren Schweregraden zugeordnet.

Tabelle 3. Darstellung der Schweregrade im Zusammenhang mit der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren

Schweregrad der Krankheit	Restaktivität der Gerinnungsfaktoren
mild	5–30 %
mittelschwer	1–5 %
schwer	< 1 %

Nicht zu verwechseln mit Hämophilie, bei der es sich um eine angeborene Blutungsneigung handelt, sind verschiedene Störungen im Blutstillungssystem. Diese haben andere Ursachen und sind klar von der Hämophilie abzugrenzen. Dazu gehört besonders die verbreitetste Blutungsneigung, das von-Willebrand-Syndrom, bei dem ein Mangel eines wichtigen Eiweißkörpers im Blutplasma (auch von-Willebrand-Faktor genannt) zu einer mangelhaft funktionierenden Blutgerinnung führt. Hier werden bei der Diagnose zwei Typen mit jeweils

mehreren Varianten nach ihrem Schweregrad unterschieden, was eine große Bedeutung für die Wahl der Therapie hat, da sie je nach Klassifikation einen unterschiedlichen Verlauf anstrebt. Das von-Willebrand-Syndrom kann angeboren oder spontan durch verschiedene Erkrankungen wie beispielsweise Herzklappenfehler (Aortenstenose) oder Schilddrüsenstörungen (Hypothyreose) entstehen.

Außer den bei den drei Hämophilie-Typen erwähnten mangelnden Gerinnungsfaktoren können auch andere Gerinnungsfaktoren (V, VII, X, XIII) in unzureichender Menge vorhanden sein. Dieser Mangel kann entweder, wie bei Hämophilie, angeboren sein oder erworben; das heißt, dass er nicht von Geburt an besteht, sondern erst im Laufe der Lebenszeit auftritt. Aufgrund der vielfältigen und komplexen Ursachen muss die Therapieindikation je nach Einzelfall und nach genauer Diagnose erfolgen (Universitätsklinikum Düsseldorf, 2013).

1.6. Diagnose

Erste Anzeichen für eine Erkrankung an Hämophilie sind häufig auftretende spontane Blutungen ohne Verletzungen, z.B. in Form von Nasenbluten, Blutungen im Zahnfleisch sowie an Muskeln und Gelenken; hierbei sind am häufigsten Knöchel, Knie, und Ellbogen betroffen. Diese Blutungen machen sich in Form von Blutergüssen bemerkbar, die oftmals als blaue Flecken sichtbar sind. Liegt eine milde Form der Hämophilie vor, kann dieser Zustand über mehrere Jahre verborgen bleiben, wenn die Symptome ausbleiben. In zahlreichen Fällen wird die Krankheit erst bei Zahnarzt Eingriffen (z.B. durch Ziehen eines Zahns), bei Auftreten einer großen Wunde durch eine Verletzung oder bei einer Operation erkannt. Die Symptome äußern sich in ungewöhnlich langanhaltenden Blutungen (National Health Service, 2013).

Um bei einem Verdacht auf Hämophilie zu einer Diagnose zu gelangen, gibt es verschiedene Herangehensweisen. Der erste wichtigste und verlässlichste Schritt ist eine Analyse des Bluts im Labor. Dafür wird die Konzentration der Gerinnungsfaktoren VIII, IX und XI im Blutplasma gemessen. Befindet sich die gemessene Konzentration eines dieser Gerinnungsfaktoren in einem Bereich von unter 30%, kann von dem Vorliegen von Hämophilie ausgegangen werden. Trifft dies auf den Faktor VII zu, handelt es sich um Hämophilie A, bei einer niedrigen Konzentration des Faktors IX liegt Hämophilie B vor, und bei einem Mangel des Faktors XI kann man von Hämophilie C ausgehen. Je niedriger die Konzentration ausfällt, desto schwerer ist die Krankheit.

Somit gibt der Bluttest neben Art der Erkrankung ebenfalls Aufschluss über den Schweregrad, wenn die Krankheit diagnostiziert wird (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008). Auf die Schweregrade in Bezug auf die prozentuale Restaktivität Gerinnungsfaktoren wurde in Abschnitt 1.5. eingegangen.

Eine weitere Methode zur Diagnose ist das Durchführen eines genetischen Tests, der Aufschluss über die genaue Zusammensetzung des Erbgutes, der DNA, gibt. Dieser Test ermöglicht die Feststellung eines genetischen Fehlers bzw. einer genetischen Mutation. Dadurch ist diese Methode in Zusammenhang mit Hämophilie eine geeignete Methode, um bei erblichen Vorbelastungen pränatal die Möglichkeit einer Hämophilie-Erkrankung des Nachwuchses zu erfahren (Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften, 2013). Außerdem gibt es die Möglichkeit, eine Analyse des Familienstammbaums in Hinblick auf genetische Vorbelastungen durchzuführen. Dies kann unter Umständen Auswirkungen auf die Festlegung des Schweregrades haben. Wenn beispielsweise viele Vorfahren unter einer sehr schweren Hämophilie litten, kann der Patient in seinem Schweregrad vorsorglich hochgestuft werden, obwohl er laut des Bluttests eigentlich einem geringeren Schweregrad der Hämophilie zugeordnet werden würde.

1.7. Geschichtlicher Hintergrund

Hämophilie gilt als eine der ältesten genetischen Krankheiten, von denen berichtet wurde. Sie wurde erstmals im zweiten Jahrhundert im Talmud, einer Sammlung jüdisch-rabbhinisher Schriften, durch ein Vorkommen bei einigen Männern erwähnt. Aus der modernen Geschichte gibt es Beispiele aus dem 19. Jahrhundert: John Otto berichtete 1803 über die sogenannte hämorrhagische Disposition in bestimmten Familien, und Nasse veröffentlichte 1820 die erste Besprechung der Krankheit. Des Weiteren fand Wright 1893 erste Beweise für Defekte in der Blutgerinnung als Ursache (Zaiden, 2013c).

Hämophilie wird häufig auch als Königliche Krankheit bezeichnet. Der Grund dafür ist Königin Victoria von England (183—1901), die Trägerin der Krankheit war. Ihr achttes Kind Leopold erkrankte an Hämophilie und litt oftmals unter spontanen starken Blutungen. Letztendlich starb er mit 31 Jahren an Gehirnblutungen. Auch seine Kinder waren betroffen: Seine Tochter wurde zur Trägerin, und sein Sohn erlag wie er seinen Gehirnblutungen. Noch bedeutsamer waren die

bekannten Fälle von Hämophilie in der russischen Königsfamilie. Da zwei von Königen Victorias Töchtern Trägerinnen waren, übertrugen sie die Krankheit in die spanische, deutsche und russische Königsfamilie. Die Enkelin von Königin Victoria heiratete den Zar von Russland, und ihr erster Sohn wurde als Hämophiler geboren. Der Mönch Rasputin, der ihn mit Hypnose behandelte, half ihm dabei, den Schmerz zu vermindern, und außerdem verkürzten sich die Blutungen kurz nach seiner Behandlung. Die Hämophilie des russischen Zarensohnes, das Leiden, das die Krankheit der Königsfamilie brachte, sowie der Einfluss, den der Mönch ausübte, waren insgesamt letztendlich ausschlaggebend für die Russische Revolution im Jahr 1917.

Der Gerinnungsfaktor VIII (GF VIII) wurde 1937 erstmals von zwei Ärzten aus Harvard entdeckt, indem sie diesen vom Blut isolierten. Sie nannten ihn den Antihämophilie-Faktor (Canadian Haemophilia Society, 2013b). Im Jahr 1953 wurde die Interaktion zwischen dem GF VIII mit dem Willebrand-Faktor erkannt, der ein Trägerprotein des GF VIII ist und eine wichtige Rolle für die Blutgerinnung spielt. Das bedeutet, dass Menschen mit einem Mangel des GF VIII ebenfalls einen Mangel des Willebrand-Faktors aufweisen. Außerdem wurde zeitgleich der Christmas-Faktor, ebenfalls ein Gerinnungsfaktor zur Blutgerinnung, in Verbindung mit einigen, jedoch nicht allen Hämophilie-Erkrankten gebracht. Auf diesem Weg wurde die Erkenntnis gewonnen, dass es verschiedene Krankheitsformen geben muss, und es wurde zwischen den Hauptkrankheitsformen Hämophilie A und B differenziert. Patienten mit einem Mangel des Christmas-Faktors haben Hämophilie B (Zaiden, 2013c).

1960 kam Cryoprecipitat, ein Präparat, das aus gefrorenen Blutplasma gewonnen wird, als erste Behandlungsmethode für Hämophilie in den Umlauf und wurde in den 1970er Jahren durch direkte Blutspenden ersetzt. Durch einfache Transport- und Lagerungsmöglichkeiten fand diese Methode schnell wachsende Popularität. In den 1980er Jahren kam es jedoch zu einer schlagartigen Ernüchterung, als die hohe Ansteckungsgefahr an Hepatitis A, B und C sowie an den lebensgefährlichen Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) bekannt wurde. Viele Patienten, besonders solche, die unter schwerer Hämophilie litten, waren bereits an diesen Viren erkrankt, und es kam zu einem sogenannten Blutskandal. Seitdem ist die Substitutionstherapie, die 1968 entwickelt wurde, die Standardmethode, bei der entweder prophylaktisch oder bei Bedarf der fehlende Gerinnungsfaktor in den Blutkreislauf eingespritzt wird. Seit 2002 können Faktorpräparate ohne menschliches Blut produziert werden, somit ist eine Ansteckungsgefahr an einen durch Blut übertragbaren Virus zu 100% ausgeschlossen. Diese Methode führte vor allem

aufgrund der Möglichkeit einer Selbstverabreichung zuhause und daraus resultierenden verringerten Wartezeiten bei Arzt und verkürzten Fehlzeiten bei der Ausbildung oder im Beruf zu einer Verbesserung der Lebensqualität von Hämophilie-Patienten (Zaiden, 2013a). Ein differenzierter Einblick in die geschichtliche Entwicklung der verschiedenen Hämophilie-Therapien wird in Abschnitt 1.12. vorgenommen.

1.8. Symptome

Hämophilie-Betroffene weisen je nach Gerinnungsfaktor-Restaktivität und damit verbundenem Schweregrad unterschiedlich stark ausgeprägte Symptome auf. Allgemein besteht ein erhöhtes Risiko für Prellungen und eine unzureichend funktionierende Blutgerinnung. Bei einer schweren Hämophilie-Erkrankung kommt es zu vermehrten spontanen Blutungen. Das bedeutet, dass die Blutungen ohne entsprechende Verletzungen auftreten. Diese Art von Blutungen treten gleichermaßen bei Gesunden auf, jedoch verheilen sie schnell und unbemerkt durch die vollständig intakte Blutgerinnung (Zaiden, 2013b). Bei Hämophilie machen sich innere Blutungen meist durch sogenannte Hämatome („blaue Flecken“) an der betroffenen Region bemerkbar. Diese entstehen durch Einblutungen unter der Haut oder durch medizinische Eingriffe wie Impfungen. Je größer die betroffene Region ist, desto gefährlicher fällt die Blutung aus. Zu den riskanten Gelenken zählen das Ellbogengelenk, das Kniegelenk und das Sprunggelenk. Hier können Blutungen auch schwerwiegende Langzeitfolgen verursachen, wie z.B. Gelenkfehlstellungen oder Bewegungseinschränkungen. Als gefährlich einzustufende Muskelblutungen sind solche, die in der Wade, im Hüftlendenmuskel (Psoas) oder im Unterarm vorkommen. Blutungen im Wadenmuskel können zu einer sogenannten Spitzfußstellung führen, die durch eine Fehlbelastung von Sprung- und Kniegelenk entsteht. Blutungen im Psoas können in gravierenden Fällen zu Beinlähmungen führen (Auerswald, Bardenhauer, Giersdorf, Klamroth & Krammer-Steiner, 2010). Bei Hämophilie-Kranken können Spontanblutungen unabhängig von der betroffenen Region zu Schwäche- und Schwindelanfällen führen, da es durch den gestörten Blutkreislauf und -verlust zu Sauerstoffmangel kommt. Weitere Symptome sind Tachykardie (erhöhte Herzfrequenz) und Tachypnoe (erhöhte Atemfrequenz).

Blutungen treten am häufigsten an Gelenken und Muskeln auf, was an den betroffenen Regionen zu Bänderrissen, Kribbeln, Wärme und Schmerz führen kann. Blutungen im Zentralnervensystem können sich durch Nackensteifheit, Erbrechen, Reizbarkeit, Ermüdung und ein tethered cord (Fehlbildung des Rückenmarks) bemerkbar machen. Bei Blutungen im Magen-Darm-Trakt können Hämotemesis (Erbrechen von Blut), Melena (Blut im Stuhl) sowie Bauchschmerzen vorkommen. In den urogenitalen Regionen können Blutungen Hämaturie (rote Blutkörperchen im Urin), Nierenkolik (Schmerzen durch Blutgerinnsel in der Harnblase) und Blutungen nach Beschneidungen verursachen. Andere Formen von spontanen Blutungen bei Erkrankungen schwerer Hämophilie können Nasenbluten, Blutungen im Mundbereich, Hämoptyse (Bluthusten durch den Eintritt von Blut in das Lungensystem), Blutergüsse in den Atemwegen, was die Atmung erschweren kann, Blutergüsse am Gewebe, die den Haut- und Weichteilmantel anschwellen lassen, sowie exzessive Blutungen bei Zahnarzt-Routineeingriffen sein. Intrakranielle Blutungen treten in den meisten Fällen bei Patienten unter 18 Jahren auf und sind lebensbedrohlich (Zaiden, 2013a). Bei Frauen kann sich eine Hämophilie-Erkrankung in verstärkten Menstruationsblutungen bemerkbar machen (Auerswald et al., 2010).

1.9. Die Rolle des Schmerzes bei Hämophilie

Der Schmerz stellt besonders bei schweren Erkrankungsformen der Hämophilie ein zentrales Symptom dar und sollte aus diesem Grund näher erläutert werden. Die durch Blutungen entstehenden Schmerzen können abhängig von Region und Stärke der Wunde sehr gravierend sein, vor allem bei dem Auftreten einer Gelenkarthrose. Der Schmerz kann auch eine lebensrettende Funktion für den Patienten haben, beispielsweise bei Gehirnblutungen, da er ihn zum sofortigen Handeln drängt.

Bei blutungsbedingtem Schmerz in einem Gelenk sammelt sich das Blut in den Zwischenräumen an und kann nicht abfließen, da das Gelenk von der Gelenkkapsel komplett verschlossen ist. Erst ein nach einiger Zeit auftretender Druck stoppt die Blutung, der den eigentlichen Schmerz verursacht. Dadurch kann eventuell eine Entzündung der Gelenkinnenhaut (Synovitis) eintreten, da sie durch das Eisen aus dem Blut angegriffen wird. In weiterer Folge werden Enzyme zum Blutabbau freigesetzt, die wiederum die Membran zerstören. Dadurch kann es zu Wucherungen in

der Gelenkinnenhaut kommen, die ein Risiko für erneute Blutungen darstellen. Es kann teilweise Tage bis Wochen dauern, bis die Blutansammlung verschwindet und der Schmerz endlich nachlässt. Bei Blutungen in Muskeln fließt das Blut zwischen die Muskelfasern, was ebenfalls eine Entzündung verursacht. Da Muskeln grundsätzlich elastisch sind und deswegen große Mengen von Blut aufnehmen können, werden die Blutgefäße allmählich zusammengedrückt, und die Muskulatur erhält unzureichende Mengen an Sauerstoff und essentiellen Nährstoffen. Durch diese Einbußen werden die Nerven und der gesamte Muskel geschädigt. Als Langzeitfolgen können in schweren Fällen durch die Kompression der Nerven Bewegungseinschränkungen und teilweise sogar Lähmungen entstehen, die wiederum von starken Schmerzen begleitet sind.

Es kann zwischen zwei Formen von Schmerz unterschieden werden: Zum einen gibt es den nozirezeptiven Schmerz, die häufigere der beiden Formen. Er setzt ein, wenn die Schmerzfühler (Nozirezeptoren) stimuliert werden und macht sich durch ein scharfes und stechendes Gefühl bemerkbar. Außerdem ist er leicht lokalisierbar. Ein Beispiel für den nozirezeptiven Schmerz ist der Arthroseschmerz, der häufig bei Patienten, die an Hämophilie oder dem von-Willebrand-Syndrom leiden, im hohen Lebensalter auftritt. Zusätzlich gibt es den neuropathischen Schmerz, der ausschließlich von den Nerven ausgeht. Insgesamt betrifft er ein Viertel aller chronischen Schmerzpatienten und wird durch Verletzungen und Nervenentzündungen hervorgerufen. Er entsteht dadurch, dass ein Hämatom auf einen Nerv drückt, was sich in einem brennenden, elektrisierenden Gefühl bemerkbar macht. Der Patient reagiert mit Berührungsempfindlichkeit und Taubheit. Beide Formen des Schmerzes können schnell chronisch werden.

Eine Unterscheidung ist aus diesem Grund höchstwichtig, da die Wahl der Schmerzmittel sich neben der Stärke auch nach den Ursachen des Schmerzes richtet. Jedoch sind die beiden Arten von Schmerz nicht immer klar voneinander abzugrenzen, da teilweise dieselben Verletzungen beiden Schmerzarten zugrunde liegen. Somit sind beispielsweise Rückenschmerzen, ein häufiges Symptom von Hämophilie-Patienten, teilweise neuropathischer und teilweise nozirezeptiver Natur. In diesem Fall ist der Einsatz zweier verschiedener Schmerzmittel erforderlich, um den Schmerz vollständig und effektiv zu bekämpfen.

Bei Schmerzmitteln, sogenannten Analgetiken, muss man bei Hämophile allerdings bedenken, dass sie die Blutgerinnung beeinflussen können und die Blutungsneigung sogar verstärken, was in keinem Fall ein gewünschter Nebeneffekt ist. Schmerzmittel sind keinesfalls ein Ersatz für eine Therapie von Hämophile und sollten nur ergänzend eingesetzt werden, daher werden sie im

Abschnitt der Behandlungsformen nicht erwähnt. Darüber hinaus behandeln sie nicht die eigentliche Krankheit, sondern sie können dabei helfen, den Schmerz zu verringern, der entsteht, wenn das Blut aus dem Gelenk abgebaut wird.

Bei Patienten, die eine leichte Form von Hämophilie aufweisen, wird üblicherweise Paracetamol verschrieben, bei dem mittleren Schweregrad werden Cyclooxygenase-2-Hemmer eingesetzt, und bei der schweren Form Opiate. Neben dem Einsatz von Medikamenten sollte man sich außerdem darüber bewusst sein, dass es zahlreiche Studien und Belege dazu gibt, dass es einen Zusammenhang zwischen Schmerz und Psyche gibt. Schmerz kann im Patienten auf Dauer Gefühle wie Angst, Trauer und Aggressionen auslösen, ebenso können negative Gefühle den Schmerz selektiv stärker empfinden lassen. Es kann somit ein Teufelskreis ausgelöst werden, der schwer zu durchbrechen ist. Aus diesem Grund sollte in die Behandlung des Schmerzes neben Medikamenten auch die Psyche involviert sein, bei der es vor allem darum gehen sollte, besser mit dem Schmerz umzugehen. Dies kann unter Umständen Schmerzmittel zum Teil oder komplett überflüssig machen. Zu häufig angewandten Verfahren gehören vor allem Techniken, die Entspannung fördern und somit den Schmerz lindern, im weitesten Sinne als Entspannungsverfahren bezeichnet. Konkrete Beispiele sind die progressive Muskelentspannung, bei der verschiedene Muskeln bewusst abwechselnd an- und entspannt werden, und autogenes Training, bei dem sich der Patient kurzen formelhaften Vorstellungen hingibt (z.B.: „Ich bin ganz ruhig.“). Außerdem werden Yoga und Biofeedback eingesetzt, bei dem ein Tonsignal die muskuläre Entspannung und den Erfolg von Entspannungsverfahren rückmeldet. Somit wird das Bewusstsein über körperliche Prozesse

geschärft, und dem Patient wird das Gefühl vermittelt, aktiv seine Körperfunktionen beeinflussen zu können. Somit fällt es ihm oft leichter, mit dem Schmerz umzugehen. Wenn sich die Depression und die Angst über den Schmerz hinaus in wichtigen Lebensbereichen manifestieren, ist dem Patient in jedem Fall zu einer Psychotherapie zu raten (Auerswald et al., 2010).

1.10. Epidemiologie und Entwicklung über die Lebenszeit

Hämophilie ist die häufigste x-chromosomale genetische Krankheit und weltweit nach der Willebrand-Krankheit die zweithäufigste Krankheit durch Mangel an Gerinnungsfaktoren. Die statistische Häufigkeit einer Erkrankung an Hämophilie A beträgt 1 von 10.000 männlichen

Darstellung der Blutungslokalisationen im Zusammenhang mit dem Lebensalter der Patienten lässt sich in Abbildung 5 finden.

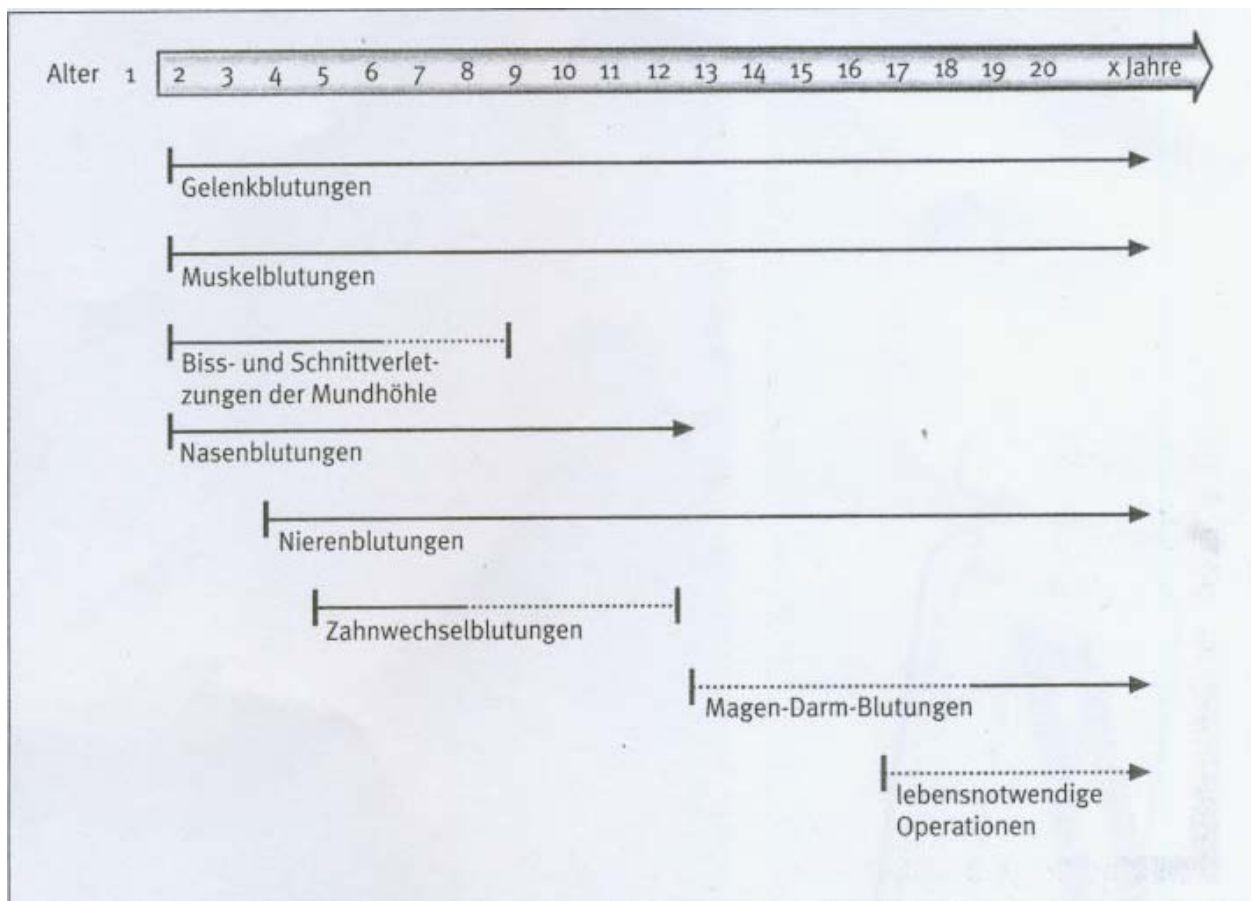


Abbildung 5. Entwicklung der Hämophilie über die Zeit (Auerswald, Bardenhauer, Giersdorf, Klamroth & Krammer-Steiner, 2010, S. 50)

1.11. Behandlung

Bislang gibt es kein Heilmittel für Hämophilie, jedoch gibt es heutzutage effektive Behandlungsmethoden, die die Symptome bereits präventiv kontrollieren und die Lebenserwartung und -qualität von Hämophilie-Patienten somit enorm verbessern können. Hämophilie ist also eine chronische Krankheit, die das Leben signifikant beeinflusst, durch die medizinischen vorhandenen Möglichkeiten, die inzwischen für Patienten innerhalb eines ausreichend vernetzten medizinischen Versorgungssystems verfügbar sind, ist es jedoch durchaus möglich, ein weitgehend normales Leben zu führen.

Das primäre Ziel der Behandlung von Hämophilie liegt zum einen darin, der Entstehung von Blutungen vorzubeugen, und zum anderen, die daraus entstehenden Komplikationen und Folgeschäden zu reduzieren. Damit ist vor allem die Erhaltung der Gelenkfunktionen, die oftmals durch Gelenk- oder Muskelschädigungen beeinträchtigt sind, gemeint (Auerswald et al., 2010).

1.11.1. Substitutionstherapie

Die Behandlung von Hämophilie beinhaltet zum einen die Substitutionstherapie, bei der der fehlende Gerinnungsfaktor durch ein Gerinnungsfaktorpräparat (je nach Hämophilie-Form VIII oder IX) ersetzt wird, das durch Blutplasma gewonnen wird. Damit können neu auftretende Blutungen verhindert oder die Heilung einer bereits eingetretenen Blutung beschleunigt werden. Die genaue Entstehung und Wirkungsweise der Methode wird in Abschnitt 1.12. diskutiert. Diese Therapie wird abhängig von Alter, Schweregrad und Symptomen des Patienten entweder als Dauerprophylaxe oder als Bedarfstherapie nur bei akuten Blutungen oder medizinischen Eingriffen wie Zahnarztbehandlungen oder Operationen eingesetzt. Die standardgemäße Verabreichung bei der Dauerprophylaxe liegt bei zwei bis drei Mal wöchentlich ab dem Kindesalter.

Durch die in den 1960er Jahren entwickelte Heimselbstbehandlung, die mittlerweile längst selbstverständlich für Hämophilie-Patienten ist, kann die Blutung schneller behandelt und Arzt- bzw. Krankenhausaufenthalte erheblich reduziert werden (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008). Ein Vergleich beider Behandlungsmethoden (Prophylaxe und On-Demand-Treatment) in Bezug

auf die darauffolgende Schwere der Symptomatik ergab in einer klinischen Studie, dass der Einsatz der Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie im Vergleich zu dem On-demand-Treatment zu reduzierten Blutungen und infolgedessen zu weniger Krankenhausbesuchen und Operationen in Zukunft führt (Khoriaty, Taher, Inati & Lee, 2005). Anhand dieses Beispiels wird deutlich, in welcher Abhängigkeit die Wahl der Behandlungsmodalität zur Schwere der Krankheitsform steht. Im Fall einer sehr leicht ausgeprägten Krankheitsform der Hämophilie mit einer geringen Blutungswahrscheinlichkeit wäre eher die Bedarfsbehandlung anzuraten, da die milde und seltene Symptomatik keinen dauerhaften Schutz erforderlich macht.

1.11.2. Physiotherapie

Ein zweites wichtiges und ergänzendes Standbein der Hämophilie-Behandlung ist die Physiotherapie, die dabei helfen kann, die Wiederaufnahme des Blutes aus Gelenken und Muskeln in den Blutstrom zu beschleunigen und Folgeschäden vorzubeugen (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008). Da durch Folgeschäden bei Gelenkblutungen vor allem auch die Mobilität des Patienten deutlich eingeschränkt sein kann, von Unfähigkeit zu sportlichen Aktivitäten bis hin zur Invalidität, ist es überhaupt primäres Ziel der Physiotherapie, die Mobilität zu erhalten und je nach Möglichkeit auch zu verbessern. Dazu gibt es eine Reihe von mobilerhaltenden Techniken, die idealerweise im Wasser durchzuführen sind, da in dieser Umgebung sich die Gelenkbelastungen am meisten in Grenzen halten und die Beweglichkeit besser trainiert werden kann. Da auch in vielen Fällen durch den Entzündungsreiz der Knorpel im Knochen beschädigt ist, sind Übungen zur Förderung des Stoffwechsels im Knorpel angebracht, wie z.B. der Wechsel von Traktion (minimales Entfernen der Gelenkflächen voneinander) zu Kompression (Ausüben von Druck auf das betroffene Gewebe). Vor allem bei älteren Menschen ist diese Therapieform unumgänglich, da sie bei Gelenkschäden aufgrund der ohnehin geringeren Knochendichte ein besonders erhöhtes Verletzungsrisiko bei Stürzen haben. Hämophile sind zudem aufgrund der Gelenkschäden besonders in schweren Fällen größtenteils bis vollständig vom Sport ausgeschlossen, was eine Schwächung der Muskeln mit sich bringt. Deshalb sollte im Rahmen der physiotherapeutischen Behandlung auch auf dieses Problem durch kräftigende Techniken eingegangen werden, die je nach Schwere der muskulären Schädigungen sehr unterschiedlich zusammengesetzt sein können.

Da bei hoher Immobilität in schweren Fällen die Muskeln in sehr schlechter Verfassung sein können, sind die Übungen besonders dann mit erhöhter Vorsicht anzugehen.

Durch die Gelenkschäden entstehende Schmerzen ist auch die Schmerzlinderung durch spezielle Übungen von hoher Priorität. Besonders verbreitet sind in diesem Fall Thermobehandlungen, die der Patient auch selbst zuhause durchführen kann. Damit sind zum Beispiel Quarkwickel, Eis und Wärmflaschen gemeint. Außerdem ist eine Wärmebehandlung an der Wirbelsäule bei allgemeinen Schmerzen im Körper sehr effektiv, da sie vegetativ dämpfend wirkt.

Darüber hinaus eignen sich manualtherapeutische Techniken, wie z.B. Traktionen der Stufe 2. Durch den entstehenden Reiz besteht dabei allerdings ein erneutes Blutungsrisiko. Allgemein ist es wichtig, ein adäquates Mittelmaß bei den Übungen zu finden, damit der Reiz gerade so stark ist, um eine positive Wirkung zu erzielen, aber andererseits auch keine riskanten Nebenwirkungen hervorzurufen (Fischer, 2006).

1.12. Geschichtliche Entwicklung und Ausblick der Hämophilie-Behandlung

Um diese enormen Meilensteine der Behandlungsmöglichkeiten zu begreifen, wird nun ein Rückblick auf deren geschichtliche Entwicklung vorgenommen:

Nachdem im Jahr 1901 durch den Österreicher Dr. Landsteiner verschiedene Blutgruppen (A, B, AB und 0) entdeckt wurden, wurde in den 1930er Jahren zunächst die Vollbluttransfusion praktiziert, die den ersten wichtigen Schritt der medizinischen Behandlung markiert. Die Voraussetzung für diese Prozedur ist die Kompatibilität der Blutgruppen des Empfängers und des Spenders, da sonst eine lebensgefährliche hämolytische Reaktion auf das fremde Blut eintritt, bei der rote Blutkörperchen zerstört werden. Aufgrund der vielen Risiken und Nebenwirkungen (z.B. der Übertragung von Bakterien und Viren) wird eine Vollbluttransfusion heute grundsätzlich nicht mehr durchgeführt.

Durch die medizinischen Fortschritte konnte das Blutplasma in den 1940er Jahren zentrifugiert werden. Das bedeutet, dass es von den festen Bestandteilen des Blutes, den Erythrozyten (rote Blutkörperchen), Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und den Thrombozyten (Blutplättchen) getrennt werden konnte. Somit konnte das Erythrozytenkonzentrat vor allem bei Patienten mit Bedarf an roten Blutkörperchen verabreicht werden und das Plasma mit den zahlreich darin

vorkommenden Gerinnungsfaktoren für Hämophilie-Patienten verwendet werden. Dies markierte den ersten bedeutsamen Schritt in der Behandlung von Hämophilie, da durch die Verabreichung von Plasma die fehlenden Gerinnungsfaktoren erstmals durch ein wirksames Konzentrat kompensiert wurden.

In weiterer Folge entdeckte der Amerikaner Dr. Cohn in den 1950er Jahren die Methode der Plasmafraktion. Sie bestand darin, dass dem Plasma Alkohol verabreicht und auf eine bestimmte Temperatur erhitzt wurde. Auf diese Weise konnte das Faktor-VIII-Eiweiß und der Gerinnungsfaktor I (Fibrogen) extrahiert werden. Diese wurden dann in einer Kochsalzlösung erhitzt und dem Patienten intravenös verabreicht. Die dabei entstandene Lösung wurde „Plasmafraktion I nach Cohn“ genannt.

In den 1960er Jahren wurde erneut eine innovative Methode eingeführt, die von der Amerikanerin Dr. Judith Pool entwickelt wurde. Ihr gelang eine bedeutend einfachere Ausfällung als mithilfe von Alkohol: bei ihrem Verfahren wurde das Blutplasma eingefroren und dann langsam wieder aufgetaut, auch Kryopräzipitation genannt. Auch hier werden wie bei der Cohn-Fraktion das aufgegangene Faktor-VIII-Eiweiß und das Fibrogen durch eine Kochsalzlösung dem Patienten konzentriert verabreicht. Hier wird das Präparat „Kryopräzipitat“ genannt. Dieses Verfahren leistete einen essentiellen Beitrag zu der Entwicklung einer Reihe von Methoden, die einerseits die Plasmapherese (Blutplasmatrennung), aber auch die zusammengeführte Anwendung von Plasmaspenden in Spritzenform ermöglichten. Die dabei entstehenden Endprodukte sind als Gerinnungskonzentrate bekannt. Mithilfe dieser wichtigen Entdeckung war auch die Grundvoraussetzung für die Heimselbstbehandlung ab Anfang der 1970er Jahre geschaffen. Außerdem stellte Dr. Soulier in den 1960er Jahren erstmals das Faktor-IX-Eiweiß in konzentrierter Form als Prothrombinkomplex her. Darin sind die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X vorhanden, und somit standen auch Gerinnungskonzentrate zur Behandlung von Hämophilie B und C zur Verfügung.

Noch im selben Jahrzehnt nahm durch den vermehrten Einsatz von Blut, Plasma, Cohn-Fraktion und Kryopräzipitat die Ansteckung und Verbreitung von Hepatitis rasant zu, was lediglich als unbekannte Leberentzündung bezeichnet wurde. Zu damaliger Zeit waren die heute bekannten möglicherweise schwerwiegenden Spätfolgen unbekannt, und somit wurden die kurzfristig auftretenden Nebenwirkungen akzeptiert, weil die Behandlungen für die Betroffenen teilweise eine lebensrettende Funktion hatten. Als das verantwortliche Virus 1989 entdeckt wurde, kam mit der

notwendigen Herstellung von virusinaktivierenden Gerinnungskonzentraten eine schwierige Herausforderung auf die Medizin zu, da die Gerinnungskonzentrate sehr anfällig für externe Einflüsse waren und somit ihre Wirksamkeit verloren. Nach aufwendigen und langwierigen klinischen Studien, die notwendig waren, um eine Virusübertragung und eine erhöhte Antikörperbildung gegen den zugesetzten Faktor bei den Patienten auszuschließen, wurden gegen Ende der 1970er Jahre entsprechende pasteurisierte Faktorkonzentrate für Hämophilie-Behandlungen zugelassen. Anfang der 1980er Jahre kam es durch die aufkommenden und rasant ansteigenden HIV-Infektionen zum Tiefpunkt in der Geschichte der Hämophilie-Behandlung, da in diesem Fall das Virus auch über Blut und Plasma übertragen wurde. Dieser schlimme Notstand führte dazu, dass die Entwicklung und Optimierung von Gerinnungskonzentraten schneller vorangetrieben wurde und glücklicherweise nach wenigen Jahren keine Inzidenzen mehr zu verbuchen waren. Als Folge der HIV-Krise wurde 1984 ein Verfahren von zwei amerikanischen Biotechnologie-Laboratorien veröffentlicht. Dabei wurde der Gerinnungsfaktor VIII biotechnologisch ohne Blutplasma mithilfe von Zellkulturen aus einer Hamster-Nierenzelle und einer Hamster-Ovarial-Zelle produziert. Dabei wird molekularbiologisch das Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Gen in den Zellkern eingeführt. Wenn das Fremdgen angenommen wird, kann das Faktor-VIII- oder Faktor-IX-Eiweiß hergestellt werden. Durch die Rekombination (die ständige Teilung der Zellen) wird das Fremdgen immer weiter auf die Tochterzellen übertragen und vermehrt sich. Um das Produkt für den Menschen verträglich und sicher zu machen, sind bei dieser Prozedur viele hochkomplizierte Schritte erforderlich. Dabei werden die Eiweiße aufbereitet, indem sie mehrfach gereinigt und stabilisiert werden. Außerdem muss in weiterer Folge sichergestellt werden, dass keine Viren aktiviert werden können, obwohl das Produkt keine Ursprünge des menschlichen Blutes aufweist.

In Deutschland war das erste rekombinante Faktor-VII-Präparat in den frühen 1990er Jahren für Patienten erhältlich. Es unterscheidet sich von den gegenwärtig verwendeten Faktorpräparaten lediglich darin, dass damals zur Stabilisierung das aus Plasma hergestellte Albumin verwendet wurde. Das erste rekombinante Faktor-IX-Präparat kam in den späten 1990er Jahren auf den Markt. Kurz darauf wurden beide Produkte überholt mit einer zusätzlichen Nanofiltration und ohne Hinzunahme von Albumin bei der Stabilisierung veröffentlicht. Mit Beginn des neuen Jahrhunderts wurde der erste rekombinante Faktor VIII, dessen Zellkultur und Endergebnis komplett frei von

humanen und tierischen Substanzen ist, entwickelt und zugänglich gemacht (Pfizer Pharma GmbH, 2013).

Aus den geschichtlichen Fortschritten der Hämophilie-Behandlung entstand also die aktuell allgemein angewandte Substitutionstherapie, die auf der Verabreichung der Gerinnungsfaktorpräparate entweder nur bei Auftreten einer Blutung (Bedarfsbehandlung) oder dauerhaft (Prophylaxe) basiert. Obwohl die Anwendung auf internationale Ebene im Prinzip auf ein und demselben Prinzip beruht, bestehen auf nationaler Ebene immer noch Unterschiede in der Dosis und Häufigkeit der Behandlung.

In klinischen Studien kamen Forscher zu dem Ergebnis, dass die Dauerprophylaxe sehr effektiv ist, um durch Blutungen verursachte Gelenkschäden zu verhindern und auch den daraus entstehenden Folgeschäden wie Invalidität vorzubeugen. Auch sollte bedacht werden, dass die Kosten für eine Prophylaxe deutlich geringer sind als im Fall von Folgeerkrankungen.

Bei etwa 30% der Patienten, die eine schwere Form von Hämophilie aufweisen, kommt es heutzutage noch immer bei der Substitutionstherapie zu Komplikationen, da sie Abwehrstoffe gegen die zugeführten Faktorpräparate bilden, auch Hemmkörper genannt, und diese somit nicht ihre volle Wirkung entfalten können. Es handelt sich dabei um eine Reaktion des Immunsystems, die sowohl patientenspezifisch als auch behandlungsabhängig sein kann. Im Jahr 1994 wurde erstmals erfolgreich eine Hochdosis-Immuntoleranztherapie von Dr. Hans-Hermann Brackmann praktiziert, die Hemmkörper eliminiert und in etwa 90% aller Fälle das Abwehrsystem wieder für die Präparate empfänglich macht.

Ein wichtiger Ausblick in eine mögliche Zukunft der Hämophilie-Therapie stellt die Gentherapie dar, die durch Umgehung der Gerinnungskaskade während der Hämostase die Bildung von Hemmkörpern von vorne herein ausschließt. Diese Methode funktioniert also nach dem Bypass-Prinzip. Erste gentechnisch hergestellte Gerinnungsfaktoren kamen gegen Ende der 1990er Jahre auf. Dabei wird das Gen für den menschlichen Gerinnungsfaktor in die DNA eines Bakteriums eingepflanzt, das dieses wiederum reproduziert. Dadurch werden die Gerinnungsfaktoren langsamer im Blut abgebaut als bei der Substitutionstherapie, es werden insgesamt also weniger Infusionen benötigt, und die Therapie kann von den Patienten besser angenommen werden. Die Gentherapie stellt also einen vielversprechenden Fortschritt da, und bisherige Forschungsergebnisse implizieren, dass sie in Zukunft unter Umständen die Hämophilie dauerhaft heilen kann (Miesbach, Müller, Geisen & Seidfried, 2010). Dazu sind aber noch jahrelang

Forschungsarbeit, zahlreiche klinische Studien und medizinische Fortschritte notwendig, und ein Zeitpunkt für eine tatsächliche Anwendung an Patienten ist bislang nicht in Aussicht (Pfizer Pharma, GmbH, 2013).

1.13. Prognose

Die Lebenserwartung bei Hämophilie-Patienten ist, wie viele andere Aspekte der Krankheit, abhängig von Schweregrad und Behandlung. Liegt eine schwere Krankheitsform ohne adäquate Therapie vor, kann man von einer deutlich verkürzten Lebenserwartung ausgehen. Dies zeigen Statistiken vor den 1960er Jahren, bevor effektive Behandlungsmethoden zugänglich waren: Im Durchschnitt erreichten Hämophilie-Patienten lediglich ein Alter von elf Jahren. Durch das Aufkommen der Blutspenden stieg das durchschnittliche Alter in den 1980er Jahren auf 60 Jahre an, bis die HIV-Epidemie durch Infektionen an Blutspenden einen Skandal auslöste und zu zahlreichen Todesfällen führte, vor allem bei Patienten, die schwer erkrankt waren (siehe Abschnitte 1.7. und 1.12.). Durch verbesserte Screening-Methoden von Blutspendern sowie die Einführung der Faktorsubstitutionstherapie verbesserte sich die Lebenserwartung erneut erheblich, allerdings kann eine Ansteckungsgefahr an einige Viren noch nicht ausgeschlossen werden (z.B. Parovirus B15 und Jacob Creutzfeld). Der nächste Meilenstein in der Medizin für Hämophilie wird die Entwicklung von Produkten ohne Tierprotein sein, was höchstwahrscheinlich eine Ansteckung vollkommen verhindern kann. Heutzutage zählen Blutungen im intrakraniellen Bereich sowie in lebenserhaltenden Regionen wie der Luftröhre und inneren Organen zu den gravierendsten Gefahren für Hämophilie-Patienten. Insgesamt leiden 10% aller Patienten mit schwerer und 30% mit moderater Hämophilie in ihrem Leben an intrakraniellen Blutungen. Die Sterberate für Hämophilie-Patienten ist zweimal höher als bei der gesunden männlichen Population, bei der schweren Krankheitsform liegt sie vier- bis sechsmal höher. Werden Hepatitis und Zirrhose (Schrumpfen der Niere als Folge von Hepatitis) ausgeschlossen, sinkt die Sterberate auf ein- bis zweimal höher als bei Gesunden (Zaiden, 2013a). Insgesamt kann man also den Schluss ziehen,

dass ein Mensch mit moderater Hämophilie und einer adäquaten, effektiven Therapie eine annähernd gleiche Lebenserwartung erfahren kann wie eine gesunde Person.

2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

2.1. Definition

Die offizielle Definition von Gesundheit der WHO aus dem Jahr 1947 beschreibt Lebensqualität als einen „Zustand völligen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefinden(s)“. Dies stellt eine Neuerung des klassischen Krankheitsbegriffs dar, der bislang ausschließlich an somatischen Symptomen orientiert war. Mit Hinzunahme der psychischen und sozialen Dimension rückte somit der Patient ins Zentrum und wurde im Rahmen der Arzt-Patienten-Kommunikation zunehmend als Individuum mit seinen eigenen Wünschen, Ansichten und Krankheitstheorien wahrgenommen. Dies ist insofern auch von großer Bedeutung, da es einen Einfluss auf die Entscheidungen und Urteile des Arztes in Bezug auf Behandlungsmaßnahmen ausübt. Im Zuge dieser Entwicklung kam das Konzept der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf.

Die ursprüngliche Anwendung der Lebensqualität beschränkte sich auf die sozialwissenschaftliche Wohlfahrtsforschung und wurde durch ein Kongruenzmaß zwischen den Bedingungen eines objektiven Lebensstandards mit subjektiver Bewertung beschrieben (Glatzer & Zapf, 1984). Im Gegensatz dazu findet die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der klinischen und gesundheitswissenschaftlichen Forschung Anwendung und vermehrt auch in der Praxis ärztlichen Handelns. Insgesamt lässt sich festhalten, dass es in allen Bereichen relevant ist, in denen es um Aspekte des Wohlbefindens von Personen mit gesundheitlichen Einschränkungen oder chronischen Krankheiten geht.

Bullinger stellte die Definition auf, laut der die gesundheitsbezogene Lebensqualität „Selbstbericht von sozialen, psychischen, körperlichen und alltagsnahen Aspekten von Wohlbefinden und Funktionalität“ (2000, S. 190) bedeutet. Daraus lässt sich ableiten, dass die Kernelemente des Konstrukts zum einen die subjektive Wahrnehmung der betroffenen Person, und zum anderen ein mehrdimensionaler Ansatz sind (Bullinger, 2000).

Bis heute sind sich verschiedene Wissenschaftler über eine offizielle Definition nicht einig, dennoch herrscht ein klarer Konsens, dass sich der Begriff der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den folgenden vier Komponenten zusammensetzt, die mit den in Bullingers Definition erwähnten Bereichen übereinstimmen: Die erste Komponente umfasst

krankheitsbedingte körperliche Beschwerden, also die vom Patienten wahrgenommenen Symptome, die durch die Krankheit verursacht wurden. Der zweite Bereich beinhaltet die psychische Verfassung des Patienten im Sinne von emotionaler Befindlichkeit, dem allgemeinen Wohlbefinden und der Lebenszufriedenheit. Ein weiteres Gebiet stellen erkrankungsbedingte funktionale Einschränkungen in alltäglichen Lebensbereichen dar, wie z.B. das Ausüben des Berufs, des Haushalts sowie von Freizeitaktivitäten. In der vierten Dimension geht es um die Ausgestaltung zwischenmenschlicher Beziehungen und sozialer Interaktionen sowie um krankheitsbedingte Einschränkungen dieser (Schumacher, Klaiberg & Brähler, 2003).

2.2. Geschichtliche Entwicklung von Lebensqualitätsforschung

Betrachtet man den bisherigen Verlauf der Lebensqualitätsforschung, kann man diesen in vier Phasen unterteilen: Nachdem Präsident Kennedy den Begriff Lebensqualität erstmals in den 1960er Jahren der Öffentlichkeit unterbreitete, ging es in den 1970er Jahren zunächst darum, eine Definition des Konzepts der Lebensqualität festzulegen, woraus aufgrund von Unstimmigkeiten zwischen den Forschern eine Debatte entstand (erste Phase). In den 1980er Jahren stand in weiterer Folge die Entwicklung von Messinstrumenten sowie deren Publikation im Vordergrund. Da es sich um ein neues Wissenschaftsgebiet handelte, existierten damals nur wenige Patientendaten; Literatur zu Lebensqualität bei Kindern war überhaupt noch nicht vorhanden (zweite Phase). Daraus ergab sich, dass während der 1990er Jahre die entwickelten Messinstrumente intensiv in verschiedene Forschungsfelder einbezogen wurden, um ein evidenzbasiertes Vorgehen zu sichern (Bullinger, Ravens-Sieberer & Siegrist, 2000). In der Medizin war die Onkologie das erste Gebiet, in dem Lebensqualität erforscht wurde, dann kamen Kardiologie, Chirurgie und Psychiatrie hinzu. Da diese vor allem in klinischen Patientenstudien Anwendung finden sollten, ergab sich in diesem Zusammenhang der Begriff der „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, der in den letzten beiden Jahrzehnten zunehmend als Evaluationskriterium an Bedeutung gewann (Bullinger, 1997). Neben klinischen Studien wurden die Messinstrumente außerdem in der Epidemiologieforschung und der Gesundheitsökonomie eingesetzt. In der Gegenwart, der vierten Phase, beruft man sich erneut vermehrt auf theoretische und methodologische Grundlagen (Bullinger, 2000). Es geht vor allem darum, die Messung der Lebensqualität zur Optimierung der Qualitätskontrolle von Gesundheitsleistungen einzusetzen. Es geht nicht mehr ausschließlich um eine Verlängerung der Lebensdauer, sondern darüber hinaus um die Optimierung der Lebensqualität der Patienten, also beispielsweise wie sie mit ihrer Krankheit im Alltag zurechtkommen und wie sich dies auf die

Gestaltung sozialer Beziehungen auswirkt (Koller & Lorenz, 2002). In diesem Zusammenhang sind Kosten-Nutzen-Analysen wichtig, die den Nutzen der Lebensverlängerung gegen einschränkende Nebenwirkungen von Therapien auf die Lebensqualität rechnen (Bullinger, 2000).

2.3. Messung von gesundheitsbezogener Lebensqualität

Insgesamt sind sich Wissenschaftler darüber einig, dass die Erfassung von gesundheitsbezogener Lebensqualität der subjektiven Bewertung unterliegt; aus diesem Grund handelt es sich bei den Messinstrumenten vor allem um Selbsteinschätzungsinventare (Renneberg & Hammelstein, 2006). Diese werden bei gesundheitsökonomischen Kosten-Nutzen-Analysen von medizinischen Behandlungen auch als PROMs (Patient Reported Outcome Measurements) bezeichnet. Sie stellen einen wichtigen Indikator für die gesundheitsbezogene Lebensqualität des betroffenen Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt dar und werden eingesetzt, um den Nutzen einer medizinischen Behandlung bzw. eines Eingriffs aus Sicht des Patienten zu berechnen. Die Messung erfolgt durch eine Befragung des Patienten durch Messinstrumente, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität jeweils vor und nach der Behandlung erfassen. Der Vergleich dieser beiden Werte liefert Informationen über eine Veränderung und somit eine mögliche Verbesserung bzw. Verschlechterung nach Durchführung der Intervention (Health and Social Care Information Centre, 2013). Außer für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden PROMs für die Messung des Gesundheitsstatus sowie der Behandlungszufriedenheit eingesetzt (Riva, Bullinger, Amann & Mackensen, 2010).

Einige Instrumente basieren zusätzlich auf Fremdrating-Skalen, was eine Einschätzung durch den behandelnden Arzt oder Angehörige ermöglicht. Es besteht deswegen in einigen Fällen die Notwendigkeit einer Befragung eines Dritten, wenn diese die einzige (reliable) Quelle darstellt, um eine Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des betroffenen Patienten vorzunehmen. Dies ist beispielsweise bei Kleinkindern oder Personen mit sehr schweren Krankheiten (z.B. Demenz oder Schädel-Hirn-Trauma) der Fall, da hier das Urteilsvermögen bzw. die kognitive Kapazität der Person für präzise Einschätzungen verschiedener Aspekte ihrer Befindlichkeit mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht ausreichen.

Mittlerweile steht eine Vielzahl von standardisierten und psychometrisch überprüften Inventaren zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zur Verfügung. Sie unterscheiden sich zum einen darin, dass sie entweder generisch, d.h. krankheitsübergreifend, oder

krankheitsspezifisch ausgerichtet sind. Letztere Verfahren greifen je nach Krankheitsbild spezifische Aspekte von Behandlungsmaßnahmen wie beispielsweise Nebenwirkungen auf. Des Weiteren kann man die Messinstrumente in der Auswertung unterscheiden: einige lassen ihr Profil über Dimensionen abbilden, aus denen ein Summenscore gebildet wird, bei anderen wird ein Index gebildet. Letztere sind vor allem bei der gesundheitsökonomischen Kosten- Nutzen-Analyse relevant. Ein Beispiel für ein solches Verfahren ist der European Quality of Life Questionnaire (Euro-QoL). Das weltweit am häufigsten eingesetzte Messinstrument für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Short Form 36 Health Survey, auf den in Abschnitt 5.3.3. eingegangen wird (Renneberg & Hammelstein, 2006).

2.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten

2.4.1. Einschränkungen der Lebensqualität im Alltag durch Hämophilie

Die mit Hämophilie verbundenen Einschränkungen im Alltag haben sich dank der Substitutionstherapie in den letzten 30 Jahren drastisch verringert, vor allem auch durch die zusätzliche Möglichkeit der Heimselbstbehandlungen. Hämophilie-Patienten haben inzwischen eine annähernd gleiche Lebenserwartung wie Gesunde, und auch ihre Lebensqualität hat sich durch die damit verbundene erhöhte Mobilität, seltenere Arztbesuche und kürzere Fehlzeiten in Schule oder Beruf deutlich gesteigert.

Jedoch bestimmt das Krankheitsbild leider noch immer wesentlich den Tagesablauf, und dies sollte nicht unterschätzt werden. Wer an Hämophilie erkrankt ist, muss mit einer ständigen Angst vor unerwarteten Blutungen und deren Folgen kämpfen; außerdem ist der Zustand oftmals auch eine hohe Belastung für die Familie des Patienten, da sie indirekt ebenfalls von den Folgen der Krankheit betroffen ist. Für den Patienten ist es lebensnotwendig, im Falle eines Notfalls stets seinen Hämophilie-Ausweis und Faktorpräparate mitzuführen. Bei der Urlaubsplanung ist er ebenfalls eingeschränkt, da er auf ausreichende medizinische Versorgung vor Ort, Klima und hygienische Bedingungen des Landes achten muss, und somit viele Orte, die nicht den Standards der Industrieländer entsprechen, nicht ratsam sind. Bei einer Flugreise muss für die Faktorpräparate eine Zollbescheinigung eingeholt werden; außerdem benötigt der Patient eine Flugbescheinigung seines Arztes.

Es sollten außerdem lediglich moderate und schonende Sportarten wie Schwimmen und Joggen ausgeführt werden. Als problematisch gelten alle Sportarten mit einem erhöhten Verletzungsrisiko,

wie Fußball, Hockey und Kampfsportarten. Hier sollte man bedenken, dass die zu vermeidenden Sportarten tendenziell mehr von Männern ausgeführt werden, die überproportional häufig von Hämophilie betroffen sind, und da es sich um Teamsportarten handelt, die gerne innerhalb des Freundeskreises in der Freizeit betrieben werden, kann dies Gefühle von Verzicht und Ausschluss hervorrufen (v. Depka Prondzinski & Kurnik, 2008).

Hinsichtlich der Familienplanung sollten sich Paare, bei denen mindestens ein Teil Träger(in) oder Konduktorin ist, vor der Schwangerschaft im Hämophilie-Zentrum beraten lassen, jedoch gibt es angesichts der aktuell vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten keinen Grund mehr, kein Kind zu bekommen. Die Wahrscheinlichkeit, ein Kind mit Hämophilie oder Konduktor-Funktion zu zeugen, liegt bei 50%.

Hämophile sollten weiter darauf achten, einen ausreichenden Impfschutz gegen Hepatitis A und B sowie Tetanus zu haben, da durch die erhöhte Blutungsneigung ein erhöhtes Ansteckungsrisiko besteht. Ältere Menschen sollten zusätzlich gegen Volkskrankheiten wie Influenza geimpft werden, weil durch die Viren ihr Immunsystem extrem geschwächt werden kann. Außerdem können Patienten mit Hämophilie in keinem Fall wie üblich die Impfungen in einen Muskel verabreicht bekommen, da dies die Gefahr einer Muskelblutung begünstigt. Die Spritzung des Impfstoffes sollte ausschließlich unter die Haut erfolgen (subkutan). Deshalb ist es unerlässlich, den Arzt in jedem Fall vor dem Eingriff zu informieren. Darüber hinaus ist davon abzuraten, am selben Tag ein Gerinnungsfaktorpräparat zu spritzen oder Sport zu treiben.

Was die Berufswahl betrifft, gibt es keine großen Einschränkungen, denen der Patient unterliegt. Grundsätzlich ist stets zu beachten, dass in allen Lebenslagen, also auch im Beruf, alle Aktivitäten, die ein gewisses Blutungsrisiko mit sich tragen, gemieden werden sollten. Des Weiteren sollte der Organismus nicht überfordert werden. Daraus kann man folgern, dass Berufe, die mit erhöhter Verletzungsgefahr, langem Stehen und schwerer körperlicher Arbeit in Verbindung stehen, für Personen mit Hämophilie nicht zu empfehlen sind (Auerswald et al., 2010).

Allerdings sollte man betonen, dass die Einschränkungen im Alltag sich sehr stark nach dem Schweregrad des Krankheitsbildes richten. Die bisher angesprochenen Einschränkungen richten sich allgemein an alle Patienten, vor allem solche, die dem leichten oder mittleren Schweregrad zuzuordnen sind. Besonders Patienten mit der schweren Ausprägungsform der Hämophilie haben teilweise aufgrund der Langzeitschädigungen ihrer Gelenke und Muskeln mit erheblichen Einschränkungen in der Mobilität zu kämpfen. Dies kann sich darin äußern, dass es dem Patienten nicht möglich ist, den Körper Belastungen auszusetzen, wie harte körperliche Arbeit oder das Betreiben von Sport. Es kann aber auch grundlegendere Ausmaße annehmen, und einige Patienten sind soweit eingeschränkt, dass sie auf einen Rollstuhl und die Hilfe anderer Personen angewiesen

sind. Somit sind vor allem Patienten im hohen Alter, die über ihr ganzes Leben den Schädigungen der Blutungen ausgesetzt waren, in einigen Fällen als Folge der Krankheit gehbehindert und pflegebedürftig. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass trotz der Verbesserungen durch die medizinischen Fortschritte die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch verschiedene Einschränkungen abhängig von der Intensität der Krankheit dennoch negativ beeinflusst sein kann.

2.4.2. Lebensqualitätsforschung zu Hämophilie

Das Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten wurde erst mit Beginn der 1990er Jahre wissenschaftlich erforscht, als erste Literatur zu Erhebungsmethoden erschien, die über eine eingeschränkte Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten berichteten. Zunächst wurden ausschließlich generische Instrumente verwendet, die vor allem in europäischen Ländern an Hämophilie-Patienten getestet wurden und vereinzelt in Kanada und Australien. Dabei wurden primär die SF-36, der EuroQoL und der Child Health Questionnaire eingesetzt. Erst zehn Jahre später zur Jahrtausendwende wurde aufgrund von Bedenken hinsichtlich einer mangelhaften Berücksichtigung von speziellen Problemen durch generische Krankheitsinstrumente deren Aussagekraft hinterfragt, was die Bemühung um Verbesserungen der Messmethoden mit sich brachte. Verschiedene internationale Arbeitsgruppen aus Europa, Nordamerika und Lateinamerika begannen mit der Entwicklung von spezifischen Messinstrumenten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Hämophilie-Patienten (Remor, Young, v. Mackensen & Lopatina, 2004).

2.4.3. Entwicklung von pädiatrischen Lebensqualitäts-Messinstrumenten für Hämophilie

Zunächst konzentrierte sich die Forschung vor allem auf die Entwicklung von krankheitsspezifischen Instrumenten für Kinder und Jugendliche. Nachdem 1990 eine Literaturüberprüfung der bisherigen Forschungsergebnisse zu Lebensqualität bei Kindern mit Hämophilie ergab, dass nur wenige Instrumente zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorhanden waren, von denen keine krankheitsspezifisch waren, setzten sich Forscher mit der Entwicklung neuer Instrumente auseinander. Das erste krankheitsspezifische Instrument war der Haemo-QoL (Haemophilia-Specific Quality of Life Index), er erschien 2000.

Er wurde zunächst in einer Feldstudie mit sechs europäischen Ländern an 339 Kindern getestet, die zufriedenstellende psychometrische Kennwerte ergab. Es zeigte sich hierbei, dass jüngere Kinder vor allem in den Bereichen Familie und Behandlung Beeinträchtigungen erfahren, bei älteren Kindern sind eher die sozialen Bereiche, wie z.B. wahrgenommene Unterstützung und Freunde, problematisch. Dies zeigt, dass die Behandlungsbelastung mit dem Alter abnimmt und dass darüber hinaus neben klinischen Aspekten ebenfalls psychosoziale Komponenten für die Erfassung von Lebensqualität bei Hämophilie von enormer Relevanz sind. Die finale Version des Haemo-QoL gibt es in drei Versionen für verschiedene Altersgruppen, die je nach Alter 21 bis 77 Items und neun bis elf Subskalen beinhalten. Außerdem kann ein begleitender Elternfragebogen verwendet werden, was vor allem bei der Befragung von jüngeren Kindern wichtig erscheint. Ein weiteres pädiatrisches Instrument für die Lebensqualitäts-Messung für Hämophilie ist das CHO-KLAT (Canadian Haemophilia Outcomes – Kids Life Assessment Tool). Der 1990 in Kanada entwickelte Fragebogen enthält 35 Items und wurde auf der Basis von generischen Lebensqualitäts-Instrumenten und Literatur über Hämophilie entwickelt, woraus ein Pool von 228 Items entstand. Die Items wurden nach den Kriterien des Verständnisses bei Kindern und Eltern-Kind-Übereinstimmung überprüft, und die verbleibenden 79 Items wurden nach einer psychometrischen Überprüfung auf 35 reduziert. Hier zeigt sich, dass Kinder eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Krankheitsinstrumenten spielen können (Remor et al., 2004).

2.4.4. Entwicklung von Lebensqualitäts-Instrumenten für Hämophilie bei Erwachsenen

Da zunächst vor allem pädiatrische Messinstrumente entwickelt wurden, waren für Erwachsene weniger krankheitsspezifische Messmethoden verfügbar. Das erste Instrument, der Hemophilia-Qol (Hemophilia-specific health-related quality of life questionnaire), erschien 2004 und wurde in Spanien mithilfe von patientenzentrierten Methoden entwickelt. Zunächst wurden Interviews einerseits mit Patienten und andererseits mit Experten zur Hämophilie geführt, um relevante Domänen und die dazugehörigen Items zu sammeln. Nach einer anschließenden Inhaltsanalyse wurden die Items gebildet und in verschiedene Kategorien unterteilt. Daraufhin gaben Hämophilie-Experten zu den Items Bewertungen über deren Verständnis, Akzeptanz und Relevanz ab und ordneten sie in Kategorien. Eine psychometrische Testung ergab insgesamt acht Subskalen (körperliche Gesundheit, körperliche Rollenfunktion, Gelenkschäden, Schmerz,

Behandlungszufriedenheit, emotionale Rollenfunktion, mentale Gesundheit und soziale Unterstützung).

Der Hemolatin-QoL entstand durch eine interkulturelle Messung der Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten aus Lateinamerika ebenfalls durch patientenzentrierte Methoden, die durch Interviews mit nachfolgender Inhaltsanalyse erfolgten. Die endgültige Version besteht aus insgesamt 47 Items, die derzeit noch hinsichtlich ihrer psychometrischen Gütekriterien überprüft werden (Remor et al., 2004).

2.4.5. Entwicklung des HAEMO-QoL-A

Wie an der bisherigen Forschung deutlich wird, sind die angesprochenen Instrumente bei Erwachsenen nur für einzelne Länder und Regionen validiert. Ein wichtiger Schritt in der Lebensqualitätsforschung zu Hämophilie war daher die Entwicklung des HAEMO-QoL-A, der auf der Basis von internationalen Fokusgruppen in Kanada, Deutschland, Spanien und den USA entwickelt wurde. Es wurde angestrebt, mit dem Instrument durch die Paarung mit einem validen pädiatrischen Instrument, dem HAEMO-QoL, alle Altersgruppen abzudecken.

Die systematische Entwicklung erfolgte im ersten Schritt durch eine Übersicht der bisher veröffentlichten medizinischen Literatur. In weiterer Folge wurden Fokusgruppen mit Patienten der verschiedenen Länder gebildet und zusätzlich zwei Fokusgruppen mit Hämophilie-Experten mit jeweils zwei aus einem der einbezogenen Länder. Die Eingrenzung der relevanten Domänen und Items wurde auf Basis von Patientenberichten über den Einfluss der Krankheit auf ihr Funktionsniveau und ihre Alltagsaktivitäten vorgenommen. Die daraus entstandene vorläufige Version des Fragebogens wurde an einer Stichprobe von fünf US-amerikanischen Patienten als Pilottestung verwendet. Hierbei wurde die Klarheit der Item-Formulierungen, die Relevanz, Akzeptanz, Interpretation und Länge für jedes Item überprüft. Darüber hinaus wurde eine kulturelle Anpassung an Deutschland und Spanien mithilfe einer kulturellen Validierung durchgeführt. Die vorläufige Version bestand aus insgesamt 52 Items aus vier Subskalen (körperliches Funktionsniveau, psychologisches Wohlbefinden, soziales Funktionsniveau und Behandlung). Jede Subskala bestand aus sechs bis 18 Items, und die Antwortkategorien bestanden aus einer Sechs-Punkt-Likert-Skala.

Nach einer internationalen Evaluierung der psychometrischen Kennwerte wurde der Itempool auf eine Zahl von 41 reduziert und die dazugehörigen Subskalen auf sechs erhöht. Außerdem wurden vier zusätzliche Fragen inkludiert, die nicht in die Auswertung einfließen. Sie werden für eine

bessere Einsicht in das psychische Wohlergehen des Patienten verwendet. Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Subskalen des HAEMO-QoL-A wird in Abschnitt 5.3.1. vorgenommen.

Insgesamt ergab die psychometrische Überprüfung eine gute interne Konsistenzreliabilität für jede Subskala (Cronbachs alpha: 0.75–0.95). Die zufriedenstellende Konstruktvalidität zeigt, dass der Fragebogen gut zwischen Patienten mit verschiedenen Schweregraden und HIV-Patienten differenziert. Jedoch weist die Tatsache, dass für die Entwicklung und psychometrische Überprüfung des Instruments dieselbe Stichprobe verwendet wurde, auf, dass eine weitere Validierung an verschiedenen Patientengruppen notwendig ist, um die Nützlichkeit des Verfahrens in zukünftigen Forschungsanwendungen zu unterstützen (Rentz et al., 2008).

EMPIRISCHER TEIL

3 Zielsetzung der Studie

Die mit Hämophilie verbundenen Einschränkungen im Alltag haben sich dank der Substitutionstherapie in den letzten 30 Jahren drastisch verringert, vor allem auch durch die zusätzliche Möglichkeit der Heimselbstbehandlungen. Hämophilie-Patienten haben inzwischen eine annähernd gleiche Lebenserwartung wie Gesunde, und auch ihre Lebensqualität hat sich durch die damit verbundene erhöhte Mobilität, seltenere Arztbesuche und kürzere Fehlzeiten in Schule oder Beruf deutlich gesteigert. Daher wäre es interessant, einen Zusammenhang zwischen der Therapieform und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu untersuchen, um zu verstehen, welche Therapieform mit einer gesteigerten Lebensqualität einhergeht.

Jedoch bestimmt das Krankheitsbild leider noch immer wesentlich den Tagesablauf, und dies sollte nicht unterschätzt werden. Auf die Symptome und deren negative Auswirkungen auf die Lebensqualität wurde in den Abschnitten 1.8. und 2.4.1 im Detail eingegangen.

Neben der Verlängerung der Lebensdauer und der Verbesserung der Lebensqualität während den zur Verfügung stehenden Lebensjahren hat die Lebensqualitätsforschung bei Hämophilie-Patienten außerdem eine weitere wichtige Funktion: es ergeben sich daraus Folgen für die Behandlungsart, da Einschränkungen der Lebensqualität einbezogen und berücksichtigt werden sollten, wie z.B. eine mangelnde Mobilität, die den Gang zum Arzt erschwert. Daher ist es wichtig, den Nutzen von medizinischen Eingriffen oder Therapien zu analysieren und zu hinterfragen. Was hier in jedem Fall zu bedenken ist, sind Unterschiede bezüglich relevanter Merkmale von Patienten; zum einen in Bezug auf demographische Charakteristika wie Geschlecht und Alter, zum anderen auf krankheitsspezifische Besonderheiten wie unterschiedliche Subtypen und Schweregrade.

In Abschnitt 2.3. wurden bereits die existierenden Messmethoden für gesundheitsbezogene Lebensqualität angeführt und diskutiert. Generische oder krankheitsspezifische Messinstrumente haben jeweils gewisse Vor- und Nachteile, was jedoch immer in Abhängigkeit von Krankheitsbild, Patientengruppe oder dem Zweck der Messung betrachtet werden sollte. Das bedeutet, dass je nach Stichprobe und Situation entweder generische, krankheitsspezifische oder auch beide Erhebungsmethoden am besten geeignet sein können, anders gesagt, dass sie besser zwischen verschiedenen Patientengruppen differenzieren.

Im Fall von Hämophilie kann man nicht verallgemeinern, welcher Ansatz passender ist, jedoch gehen aus der Literatur Bedenken hervor, dass generische Fragebögen spezielle Probleme von

Hämophilie-Patienten nicht berücksichtigen. Dies resultierte in der zunehmenden Entwicklung von spezifischen Fragebögen, darunter der HAEMO-QoL-A. Bisherige Validierungsstudien unterstützen dessen gute Diskriminanzvalidität, eindeutige Hinweise auf eine psychometrische Überlegenheit zu generischen Instrumenten können daraus jedoch noch nicht geschlossen werden. Außerdem sind noch weitere Studien mit anderen Patientengruppen erforderlich, um die zufriedenstellenden Ergebnisse zu weiter zu belegen.

Im Zuge der Studie soll darauf hingezielt werden, weitere Hinweise dafür zu finden, ob für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten tatsächlich ein spezifisches oder aber ein generisches Instrument besser geeignet ist. Dies stellt die Hauptfragestellung dar, der nachgegangen wird. Ein Indikator, um dies zu untersuchen, wäre es, der Frage nachzugehen, welches Instrument besser zwischen Patienten mit objektiv zugeschriebenen Schweregraden differenziert. Denkbar wäre auch, dass die zwei Methoden keine bedeutsamen Unterschiede aufweisen und sich beide Ansätze gleich gut für eine Messung eignen. Ein Hauptanliegen der Gesundheitsökonomie liegt immer auch in der Frage nach der Effektivität von verschiedenen Behandlungsformen, um den Patienten Zugang zu jenen Therapien zu verschaffen, die den größten Erfolg erwiesenermaßen vorhersagen.

Aus diesem Grund ist ein weiteres Ziel der Studie, sich mit der Frage auseinander zu setzen, inwiefern Behandlungen zu einer Verbesserung der Lebensqualität führen, bzw. ob es Unterschiede hinsichtlich der Lebensqualität zwischen Hämophilie-Patienten gibt, die verschiedene Treatments erhalten haben. Eine erhöhte Lebensqualität bei der Durchführung einer bestimmten Behandlung ist definitiv ein wichtiger Indikator für die Effektivität, da auf diese Weise sowohl körperliche als auch seelische Einbußen vermindert werden können.

4 Methode

4.1. Stichprobe

Als Teilnehmer an der Studie wurden Patienten des Hämophilie-Zentrums des St.Thomas' Krankenhauses in London rekrutiert. Es wurden Patienten mit jedem der in Abschnitt 1.5. angeführten Hämophilie-Typen sowie mit jedem Schweregrades inkludiert, wobei, wie zu erwarten war, die Teilnehmer mit der sehr seltenen Hämophilie C gegenüber den Patienten mit Hämophilie A und B deutlich unterrepräsentiert waren.

Da der HAEMO-QoL-A speziell für Erwachsene entwickelt wurde, sollten die Patienten mindestens 18 Jahre alt sein; nach oben bestand altersmäßig keine Einschränkung. Fließende Englischkenntnisse wurden für ein inhaltliches Verständnis der vorgegebenen Fragebögen ebenfalls vorausgesetzt. Da die Befragung in England erfolgte, war ein Großteil der Patienten augenscheinlich britischer Abstammung, was jedoch bei der Dateninterpretation nicht berücksichtigt wurde, da es in der bisherigen Literatur über die Lebensqualität von Hämophilie-Patienten keine Hinweise auf Rassen- und Nationalitätsunterschiede gibt. Da die Differenzierung bei der Validierung der verschiedenen eingesetzten Instrumente nach Schweregraden erfolgt, sollten innerhalb jeder der drei Abstufungen annähernd gleich viele Personen vertreten sein.

4.2. Studiendesign

Bei dem verwendeten Studiendesign handelt es sich um eine Validierungsstudie.

4.3. Untersuchungsinstrumente

Relevante Überlegungen bei der Auswahl der zu verwendenden Fragebögen richteten sich an das Vorhandensein mindestens einem generischen und einem krankheitsspezifischem Instrument, das die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Hämophilie misst. Ein wichtiger Aspekt dabei waren vor allem zufriedenstellende Testgütekriterien in vorherigen klinischen Studien. Da sich der Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (HAEMO-QoL-A) in Bezug auf diese Kriterien als passend erwies, vertritt dieser die Kategorie der krankheitsspezifischen Instrumente. In Bezug auf die generischen Instrumente fielen die Short Form Health Survey (SF36) und das Nottingham Health Profile (NHP) sofort in die engere Auswahl, da beide die am häufigsten allgemein verwendeten Instrumente für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit den nachgewiesenen verlässlichsten Testgütekriterien darstellen. Da beide Instrumente wichtige Domänen abdecken, die auch im HAEMO-QoL-A vorkommen, fiel die Entscheidung letztendlich, beide zu verwenden, denn es ist nicht aus der Literatur evident, welcher der zwei Fragebögen sich eher als komplementäres Verfahren zum HAEMO-QoL-A eignet.

4.3.1. Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (HAEMO-QoL-A)

Der Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (HAEMO-QoL A) ist ein krankheitsspezifisches Instrument für die Messung der Lebensqualität bei erwachsenen Hämophilie-Patienten. Auf die Entwicklung des HAEMO-QoL-A wurde in Abschnitt 2.4.5. detailliert eingegangen. Der Fragebogen enthält 41 Items, die sich bis auf vier unabhängige Items sechs Dimensionen zuordnen lassen (Rentz et al., 2008). Während es bei der physischen Funktionalität hauptsächlich um die Mobilität geht, stehen bei den restlichen Dimensionen vor allem die emotionalen und sozialen Faktoren im Fokus. Im Folgenden werden die einzelnen Subskalen inhaltlich näher beschrieben und in Tabelle 4 mit je einem Beispielitem illustriert:

Körperliche Funktionsfähigkeit

In dieser Subskala geht es darum, inwiefern der Patient zu körperlichen alltäglichen Aktivitäten, z.B. Laufen, Treppensteigen, Sport oder Verlassen des Hauses, in der Lage ist und ob er dabei fremde Hilfe benötigt.

Rollenfunktion

Diese Dimension ist durch die Fähigkeit definiert, verschiedene Rollen zu erfüllen, die von der Person erwartet werden. Diese stammen aus dem Bereich Haushalt, Arbeit oder Schule und familiäre Verpflichtungen. Außerdem wird der Frage nachgegangen, wie man aufgrund der Krankheit von der Gesellschaft behandelt wird.

Sorgen

Diese Kategorie beschäftigt sich mit krankheitsverbundenen Sorgen in Bezug auf Familienplanung, Arbeitssicherheit und finanziellen Status.

Konsequenzen von Blutungen

Hier geht es um Ängste und Unsicherheiten, mit denen der Patient durch seine Hämophilie konfrontiert ist, wie z.B. ein schwieriger Zugang zur Gesundheitsversorgung in Notfällen, allgemeine Selbstsicherheit im Vergleich zu anderen und Sorge über Unfälle.

Emotionale Auswirkungen

In dieser Subskala wird das allgemeine psychische Wohlbefinden des Patienten gemessen. Sie beinhaltet Hoffnungen hinsichtlich der Zukunft, Lebensgenuss, Selbstwirksamkeit und Beziehungsqualität zu anderen.

Bedenken bei Behandlung

Mit dieser Dimension sind Sorgen gemeint, die der Patient im Rahmen seiner medizinischen Hämophilie-Behandlung äußert, wie z.B. hinsichtlich der Kompetenz des medizinischen Personals oder der Verfügbarkeit von Faktorpräparaten.

Der Fragebogen ist ein Selbstbeurteilungsinstrument und bezieht sich auf einen Zeitrahmen der letzten vier Wochen. Im Rahmen einer internationalen Evaluationsstudie konnten Rentz et al. (2008) zeigen, dass der HAEMO-QoL-A durchweg gute psychometrische Kennwerte aufweist (interne Konsistenz: Cronbach's α : 0,75—0,95; Retest-Reliabilität: Intraklassenkoeffizienten $> 0,80$). Das Instrument eignet sich also gut, um das Ausmaß der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den drei Schweregraden der Hämophilie-Patienten zu differenzieren.

Tabelle 4. Darstellung der Dimensionen des HAEMO-QoL-A mit Beispielitems

Dimension	Beispielitem
1. körperliche Funktionsfähigkeit	„Meine unbeweglichen Gelenke hindern mich beim Laufen.“
2. Rollenfunktion	„Durch die Hämophilie bin ich nicht in der Lage, das Haus zu verlassen.“
3. Sorgen	„Ich mache mir darüber Sorgen, eine Arbeit zu finden oder zu verlieren.“
4. Konsequenzen von Blutungen	„Ich habe Angst davor, weit von einem Gesundheitszentrum mit Notfallversorgung zu sein.“
5. emotionale Auswirkungen	„Ich blicke hoffnungsvoll in die Zukunft.“
6. Bedenken bei Behandlung	„Ich mache mir über die Sicherheit meiner Behandlung Sorgen.“

4.3.2. Nottingham Health Profile (NHP)

Das Nottingham Health Profile (NHP) ist ein generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität. Es handelt sich um ein mehrdimensionales Selbstbeurteilungsverfahren mit 38 Items und weist mit einer Durchführungsdauer von zirka zehn Minuten hohe Ökonomie und Akzeptanz auf. Das Antwortformat ist dichotom.

Die Gütekriterien werden zufriedenstellend erfüllt, und aufgrund einer großen Anzahl an Vergleichsdaten ist das Instrument in internationalen Studien anwendbar (Kohlmann, Bullinger & Kirchberger-Blumenstein, 1997). Die Items des Fragebogens sind so gepolt, dass ein niedriger Wert für eine hohe Lebensqualität und ein hoher Wert für eine geringe Lebensqualität steht. Insgesamt können pro Skala Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden.

Der Fokus liegt beim NHP eher auf physischen Variablen, vor allem der Mobilität und dem Schmerz, die beim HAEMO-QoL-A ebenfalls relevant erscheinen. Allerdings man kann einwenden, dass kognitive, emotionale und soziale Variablen nicht ausreichend berücksichtigt werden, diese aber im HAEMO-QoL-A ebenfalls eine große Rolle spielen. Daher erweist sich eine Hinzunahme eines weiteren Instrumentes als notwendig für einen adäquaten psychometrischen Vergleich. Die einzelnen Subskalen sind mit je einem Beispielitem in Tabelle 5 aufgelistet.

Tabelle 5. Darstellung der Dimensionen des Nottingham Health Profiles mit Beispielitems

Dimension	Beispielitem
Engergieverlust	„Ich bin ständig müde.“
Schmerz	„Ich habe nachts Schmerzen.“
emotionale Reaktion	„Ich finde es schwierig, mit Menschen in Kontakt zu treten.“
Schlaf	„Ich nehme zum Einschlafen Tabletten.“
Soziale Funktion	„Ich fühle mich einsam.“
Physische Mobilität	„Ich kann überhaupt nicht laufen.“

4.3.3. Short-Form Healthy Survey (SF-36)

Der Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36) ist ebenfalls ein generisches Instrument und gilt als das Standardverfahren zur Erfassung von Lebensqualität. Er basiert auf der Selbsteinschätzung des Patienten, die unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand ist. Ein großer Vorteil der SF-36 liegt daran, dass sowohl eine Selbst- als auch eine Fremdeinschätzung, beispielsweise durch den behandelnden Arzt, möglich ist. Das Antwortformat ist teilweise dichotom, aber auch teilweise in Form mehrstufiger Ratingskalen aufgebaut, was zu unterschiedlichen Gewichtungen führt. Insgesamt gibt es acht Subskalen, aus denen jeweils ein Summenscore berechnet wird. Je höher der Wert in jeder Subskala ist, desto besser ist die Lebensqualität des Probanden einzustufen. Ein Wert von 100 stellt die maximal erreichbare Lebensqualität dar.

Die relevanten Bereiche der SF-36 können in zwei Hauptdimensionen unterteilt werden, die sich aus dem Durchschnittswert der jeweils vier dazugehörigen Skalen ergeben. Zum einen gibt es die körperliche Summenskala, die sich aus folgenden vier Subskalen zusammensetzt:

Allgemeine Gesundheitswahrnehmung

Diese Dimension misst die persönliche Beurteilung der Gesundheit und umfasst außer dem aktuellen Gesundheitszustand zukünftige Erwartungen und die Resilienz gegen Krankheiten.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Mit dieser Skala wird das Ausmaß an Beeinträchtigungen bei körperlichen Aktivitäten durch den Gesundheitszustand erhoben, wie z.B. Treppensteigen, Laufen und Heben.

Körperlicher Schmerz

Hier wird das Ausmaß an Schmerz erfasst, das der Patient in seinem täglichen Leben erfährt und inwiefern er davon beeinträchtigt wird.

Körperliche Rollenfunktion

Die Subskala Körperliche Rollenfunktion misst das Ausmaß der Beeinträchtigung von arbeitsbezogenen Rollenfunktionen durch die Krankheit. Hierbei wird bei den drei Antwortkategorien danach unterschieden, ob die Person eine Tätigkeit vollständig, teilweise oder gar nicht erfüllen kann.

Die psychische Summenskala besteht aus folgenden vier Subskalen:

Vitalität

Mit dieser Dimension wird erhoben, wie sehr der Körper zu agilen Aktivitäten in der Lage ist und wie viel Energie er zur Verfügung hat, was auch beinhaltet, wie häufig Symptome wie Müdigkeit und Erschöpfung vorhanden sind.

Soziale Funktionsfähigkeit

Diese Subskala beschreibt die gesundheitlichen und emotionalen Beeinträchtigungen einer Person, die sich auf seine sozialen Aktivitäten negativ auswirken.

Emotionale Rollenfunktion

Diese Dimension umfasst alle Formen von emotionalen Einschränkungen, die einen Einfluss auf die Leistungen haben, mit denen der Patient in seinem alltäglichen Leben konfrontiert ist.

Psychisches Wohlbefinden

In diesem Bereich werden verschiedene Bereiche abgefragt, die im Zusammenhang mit psychischem Wohlbefinden stehen, wie etwa positive Stimmungslage, wahrgenommene Kontrolle und depressive Gedanken (Bullinger & Kirchberger, 1998).

Insgesamt enthält die SF-36 viele Items, die sich auf die emotionale Befindlichkeit und den sozialen Lebensbereich des Patienten konzentrieren. Da dies auch beim HAEMO-QoL-A einen weiten Teilbereich ausmacht, scheint ein Vergleich der beiden Instrumente sinnvoll.

Derzeit wurde der Fragebogen in 40 Sprachen übersetzt, und Validierungsstudien ergeben eine zufriedenstellende interne Konsistenz (0,64—0,95) (Bullinger & Kirchberger, 1998). Allerdings ergibt sich ein erhöhtes Risiko für Deckeneffekte, das jedoch durch eine große Stichprobe relativiert werden kann.

4.3.4. Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index (HAQ-FDI)

Der Health Assessment Questionnaire Functional Disability Index (HAQ-FDI) gilt vor allem bei Rheuma-Patienten als ein häufig eingesetztes Instrument. Der Fragebogen dient zur Erfassung der physischen Funktionsfähigkeit bei verschiedenen Aktivitäten und basiert auf Patient-reported Outcomes. Er besteht aus 20 Items mit vier Antwortkategorien, in denen nach dem Ausmaß der Ausführbarkeit verschiedener alltäglicher Aktivitäten in der letzten Woche gefragt wird. Die Items lassen sich in acht Kategorien zusammenfassen, aus denen anschließend jeweils ein Rohscore gebildet wird. Außerdem wird bei jeder Kategorie gefragt, ob bei der Ausführung der Aktivitäten Hilfsmittel eingesetzt oder die Unterstützung durch Hilfspersonen erfolgt. Dies wird auch im Score der jeweiligen Skala berücksichtigt. Am Ende des Fragebogens sind zusätzlich zwei visuelle Analogskalen aufgeführt, auf denen der Patient seinen wahrgenommenen körperlichen Schmerz der letzten Woche und seine eingeschätzte Krankheitsbewältigung einschätzen soll (Taylor et al., 2008). Die acht Skalen des HAQ-FDI sind im Folgenden in Tabelle 6 mit jeweiligem Beispielitem verdeutlicht.

Tabelle 6. Darstellung der Skalen des HAQ-FDI mit Beispielitems

Skala	Beispielitem
1. Anziehen & Zurechtmachen	„Können Sie Ihre Haare waschen?“
2. Aufstehen	„Können Sie in und aus dem Bett steigen?“
3. Essen	„Können Sie sich Ihr Fleisch schneiden?“
4. Laufen	„Können Sie fünf Stufen steigen?“
5. Körperhygiene	„Können Sie Ihren Körper waschen und abtrocknen?“
6. an Gegenstände herankommen	„Können Sie sich herunter beugen, um Kleidung vom Boden aufzuheben?“
7. nach etwas Greifen	„Können Sie Autotüren öffnen?“
8. Aktivitäten	„Können Sie Besorgungen erledigen und einkaufen?“

In einer Validierungsstudie mit Gichtpatienten konnten Taylor et al. (2008) zeigen, dass die interne Validität zufriedenstellend ist, jedoch zeigte sich die Gefahr von Bodeneffekten. Es ergaben sich hohe Korrelationen mit den Items und den klinischen Kriterien, vor allem was die physische Funktionalität angeht. Der Grund für die Hinzunahme dieses Instruments für die Studie liegt in der Idee, eine Schnittstelle zwischen den objektiven Befund des Arztes zu setzen, um beide Datenquellen miteinander abzugleichen.

4.4. Untersuchungsdurchführung

Die Studienteilnehmer wurden durch das Hämophilie-Zentrum des St. Thomas & Guys' Hospital in London rekrutiert, indem sie bei ihrem Besuch der Einrichtung nach einer freiwilligen Teilnahme gefragt wurde. Der behandelnde Arzt nahm die erforderlichen Angaben zum objektiven Befund auf einem separaten Fragebogen vor.

Die Rekrutierung und Datensammlung der teilnehmenden Patienten fand von Juli bis September 2013 statt. Die gesamte Datensammlung fand unter Aufsicht einer der im Krankenhaus tätigen Ärzte im Wartezimmer des Hämophilie-Zentrums statt. Im Schnitt dauerte das Ausfüllen der Fragebögen 30 Minuten. Außerdem wurde im Anschluss von jedem Patienten ein Fragebogen zu relevanten demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Hämophilie-Typ, Schweregrad, bisherige Behandlungen) sowie eine Einverständniserklärung ausgefüllt und unterzeichnet.

Der behandelnde Arzt nahm die erforderlichen Angaben zum objektiven Befund auf einem separaten Fragebogen vor, und gab zur objektiven Kontrolle der Übereinstimmung mit den Angaben des Patienten ebenfalls Hämophilie-Typ und -Schweregrad an. Insgesamt bestand die Stichprobe aus 97 Teilnehmern. Im Durchschnitt lag die Patienten-Frequenz im Hämophilie-Zentrum an einem Tag, an dem Sprechstunden für die Patienten stattfanden, bei 15 Personen, von denen in der Regel jeder bereit war, an der Studie teilzunehmen. Die Akzeptanz des Vorgehens und der Fragebögen war also hoch, wobei einige Teilnehmer sichtlich mit der Länge der Fragebogen insgesamt überfordert waren, was sich durch Äußerungen wie „Oh, das geht ja noch weiter“ oder Seufzen beim Durchblättern äußerte. Es gab jedoch keine direkten Beschwerden und auch keine Abbrüche bei der Durchführung.

4.5. Fragestellungen und Hypothesen

Bereich 1: Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei verschiedenen Therapien

Da die Behandlungsmethoden vor allem eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten anstreben, sollten Patienten nach der Behandlung höhere Werte in ihrer Lebensqualität aufweisen. Es ist dabei vor allem interessant zu untersuchen, ob es Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei den verschiedenen Treatments gibt. Da sehr häufig doppelte oder sogar dreifache Angaben zu bisherigen Therapien gemacht wurden, kann im Zuge der vorliegenden Studie nicht der Frage nach der optimalen bzw. überlegenen Therapieform nachgegangen werden. Daher wird der Fokus auf einem Kumulationseffekt liegen, also ob die Anwendung vieler Behandlungen gegenüber wenigen oder keiner Therapie zu einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

1. H0: Hämophilie-Patienten, die ein Treatment erhalten haben, unterscheiden sich nicht von Hämophilie-Patienten ohne Treatment; oder sie weisen niedrige Werte auf.

H1: Hämophilie-Patienten, die ein Treatment erhalten haben, weisen höhere Werte in ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf als Patienten ohne Treatment.

H0: $\mu \text{ TREAT} \leq \mu \text{ NONE}$; H1: $\mu \text{ TREAT} > \mu \text{ NONE}$

Einige Patienten, besonders im Falle einer schweren Krankheitsform und im höheren Alter, haben im Laufe der Jahre bereits mehrere Hämophilie-Behandlungen erfahren. Es ist daher zusätzlich nicht nur entscheidend, ob der Patient eine Behandlung erhält, sondern auch wie viele Behandlungsformen kumulativ eine signifikante positive Wirkung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität haben können. Durch die Stichprobenanzahl der einzelnen Behandlungsgruppen, die an der Studie teilgenommen haben, ergibt sich eine Gruppeneinteilung solcher Patienten, die keine Behandlung erhalten haben, die eine Behandlung erhalten haben und die mehr als eine Behandlungen bekommen haben.

2. H0: Es gibt keine Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten mit keinem, mit einem oder mit mehr als einem Treatment.

H1: Es gibt Unterschiede bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten mit keinem, mit einem oder mit mehr als einem Treatment.

H0: $\mu \text{ NONE} = \mu \text{ TREAT1} = \mu \text{ TREAT>1}$;

H1: $\mu \text{ NONE} \neq \mu \text{ TREAT1} \neq \mu \text{ TREAT>1}$

Bereich 2: Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A mit Patienten mit Hämophilie B

Zwar sind Patienten der beiden Gruppen Hämophilie A und B hinsichtlich ihrer Symptome ähnlich, jedoch könnten sie ebenfalls signifikante Unterschiede hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweisen. Damit könnte die Zuweisung zu geeigneten Behandlungsmethoden optimiert werden.

H0: Es gibt keinen Unterschied bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Hämophilie-A-Patienten und Hämophilie-B-Patienten.

H1: Es gibt einen Unterschied bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Hämophilie-A-Patienten und Hämophilie-B-Patienten.

- | | | |
|-----------------|-----------------------|------------------------|
| 1. SF-36: | H0: $\mu A = \mu B$; | H1: $\mu A \neq \mu B$ |
| 2. NHP: | H0: $\mu A = \mu B$; | H1: $\mu A \neq \mu B$ |
| 3. HAEMO-QoL-A: | H0: $\mu A = \mu B$; | H1: $\mu A \neq \mu B$ |

Bereich 3: Vergleich zwischen den beiden generischen mit dem krankheitsspezifischen Instrument

Die Studie setzt sich primär mit der Hauptfragestellung auseinander, ob sich für die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eher ein krankheitsspezifisches oder ein generisches Instrument eignet bzw. welches der beiden besser zwischen Hämophilie-Patienten mit unterschiedlichen Schweregraden differenzieren kann. Da der verwendete krankheitsspezifische Fragebogen HAEMO-QoL-A wichtige Bereiche sowohl aus der SF-36 als auch dem NHP aufgreift, erscheint ein Vergleich mit beiden Fragebögen sinnvoll. Zusätzlich ist ein Vergleich beider generischer Instrumente vorzunehmen, was besonders interessant ist, wenn sich aus der statistischen Auswertung bessere psychometrische Kennwerte für die generischen Instrumente zeigen.

1. H0: Der HAEMO-QoL-A differenziert gleich gut oder schlechter als die SF-36 zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie.

H1: Der HAEMA-QoL-A differenziert besser als die SF-36 zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie.

$$H0: \mu_{HAEM} \leq \mu_{SF}; \quad H1: \mu_{HAEM} > \mu_{SF}$$

2. H0: Der HAEMA-QoL-A differenziert gleich gut oder schlechter als der NHP zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie.

H1: Der HAEMO-QoL-A differenziert besser als das NHP zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie.

$$H0: \mu_{HAEM} \leq \mu_{NHP}; \quad H1: \mu_{HAEM} > \mu_{NHP}$$

3. H0: Die SF-36 und das NHP differenzieren gleich gut zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie.

H1: Die SF-36 und das NHP differenzieren unterschiedlich gut zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie.

$$H0: \mu_{SF} = \mu_{NHP}; \quad H1: \mu_{SF} \neq \mu_{NHP}$$

4.6. Statistische Auswertung

Für die Signifikanzprüfung wird ein $\alpha < 0,05$ festgelegt. Bei der Fragestellung aus dem Hypothesenbereich 1 geht es um einen Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen (Behandlung/keine Behandlung) auf Instrumenten mit Intervallskalenniveau, daher ist in diesem Fall der t-Test für unabhängige Stichproben zu verwenden, sofern die Varianzen homogen sind und Normalverteilung vorliegt. Ist dies nicht der Fall, wird mit dem Whitney-Mann-U-Test gerechnet.

Bei der zweiten Fragestellung, bei der es um den Vergleich der Anzahl von Behandlungen geht, sind insgesamt drei unabhängige Stichproben vorhanden, die hinsichtlich eines Faktors, der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität, verglichen werden. Daher ist mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse zu rechnen. Für die nachfolgenden Zweigruppenvergleiche werden Post-hoc-Tests verwendet. Ist die Voraussetzung der Varianzenhomogenität im Sinne der Levene-Statistik verletzt, wird mit dem Kruskal-Wallis-Test gerechnet.

Das zu verwendende Verfahren der Fragestellung des Hypothesenbereichs 2 ist wie bei der ersten Hypothese der t-Test für unabhängige Stichproben, weil es um einen metrischen Vergleich der Mittelwerte zweier unabhängiger Gruppen geht.

Da das Prinzip der Auswertung bei Bereich 3 in einem direkten Vergleich von drei Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität besteht, ist es zunächst wichtig, die relative Validität zu bestimmen. Dies wird zunächst mithilfe jeweils einer Varianzanalyse vorgenommen. Anhand deren Signifikanzwerten können zunächst Aussagen über bedeutsame Gruppenunterschiede in den Subskalenmittelwerten gemacht werden. Mithilfe der F-Statistik kann in Folge die relative Validität aller Subskalen der drei Fragebögen durch Rangordnungen bestimmt und verglichen werden.

Zwei weitere aussagekräftige Maße für die Bestimmung der Diskriminanzvalidität sind die Sensitivität (das Verhältnis richtig positiver zur Gesamtstichprobe) und die Spezifität (das Verhältnis wahrer negativer zur Gesamtstichprobe). Diese Maße können durch die Darstellung von ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics Curves) ermittelt werden. Dabei ist die AUC (Area under the curve) die entscheidende Maßeinheit. Diese kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und bezeichnet die Trefferwahrscheinlichkeit. Je weiter der Wert von 0,5 entfernt ist, desto besser kann ein Test zwischen Fällen differenzieren.

Außerdem ist es möglich, ein drittes Kriterium, die Effektstärken, für die Datenanalyse zu berücksichtigen. Diese beurteilt die praktische Relevanz von Mittelwertunterschieden und kann im vorliegenden Fall von mehr als zwei unabhängigen Stichproben anhand von Eta-Square (η^2) unabhängig von der Stichprobengröße dargestellt werden.

5 Darstellung der Ergebnisse

5.1. Beschreibung der Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus insgesamt N=97 Hämophilie-Patienten im Alter zwischen 20 und 71 Jahren. Es gab keine Patienten, die aufgrund fehlender Voraussetzungen wie Minderjährigkeit oder mangelnder Englischkenntnisse aus der Studie ausgeschlossen werden mussten.

5.1.1. Alter und Geschlecht

Da es keine Teilnehmer gab, die das Kriterium für das Mindestalter 18 Jahre nicht erfüllten, stellte sich das Alter als kein Ausschlusskriterium für die Erhebung heraus. Der jüngste Teilnehmer war 20 Jahre alt und der älteste 71 Jahre. Eine Verteilung des Alters wird in Abbildung 6 durch eine Gruppeneinteilung in verschiedene Alterskategorien vorgenommen.

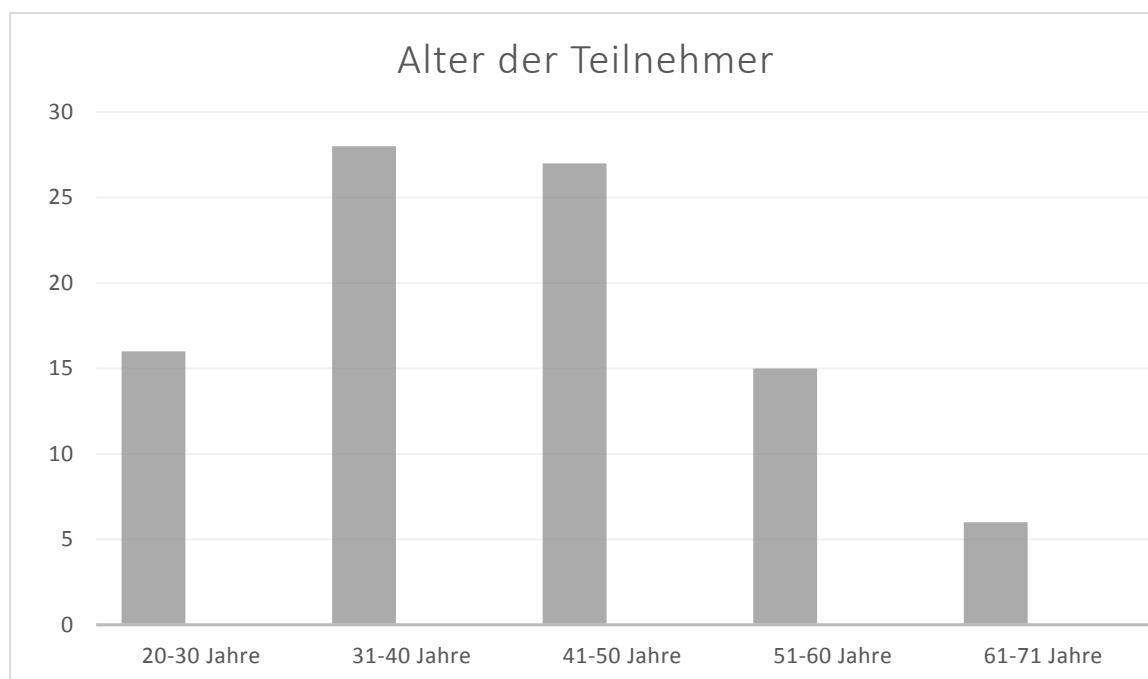


Abbildung 6. Altersverteilung der Teilnehmer

Das Alter der Teilnehmer lag im Durchschnitt bei knapp über 40 Jahren ($\bar{x}=40,89$, $SD=11,56$). Wie aus Abbildung 6 ersichtlich wird, fällt die Mehrheit der Teilnehmer in einen Altersbereich von 31 bis 50 Jahren. 28 Teilnehmer (29%) waren zwischen 31 und 40 Jahre alt, und bei 27 Teilnehmern

(28%) betrug das Alter 41 bis 50 Jahre. Somit machten diese Teilnehmer über die Hälfte der Gesamtstichprobe aus (57%). Am wenigsten waren Personen zwischen 61 und 71 Jahren mit sechs Teilnehmern (6%) in der Studie vertreten.

Die Geschlechterverteilung zeichnet sich durch eine deutliche Überlegenheit von Männern gegenüber Frauen aus. Insgesamt nahmen an der Studie 59 Männer (61%) und 38 Frauen (39%) teil (Abb. 7).



Abbildung 7. Geschlechterverteilung

5.1.2. Hämophilie-Typ und -Schweregrad

Wie aufgrund der Prävalenzraten hinsichtlich der Ausprägung von Hämophilie A, B und C zu erwarten war (siehe Abschnitt 1.4.), litt eine deutliche Mehrheit von fast zwei Dritteln ($n=71$) an Hämophilie A. Die Teilnehmerzahl von Patienten mit Hämophilie B lag bei 21 Personen und für Hämophilie C bei $n=5$ (Abb. 8). Daher wurden Personen mit Hämophilie C in der statistischen Auswertung bei Fragestellung 2, bei der es um den Zusammenhang von Hämophilie-Typ und gesundheitsbezogener Lebensqualität geht, aufgrund mangelnder Repräsentivität nicht berücksichtigt.

Was den Schweregrad betrifft, lagen die Ausprägungen für die leichte, moderate und schwere Krankheitsform bei jeweils ungefähr einem Drittel. Insgesamt lag bei $n=35$ eine leichte Hämophilie

vor, bei $n=32$ eine moderate Hämophilie, und bei $n=30$ handelte es sich um die schwere Hämophilie (Abb. 9).

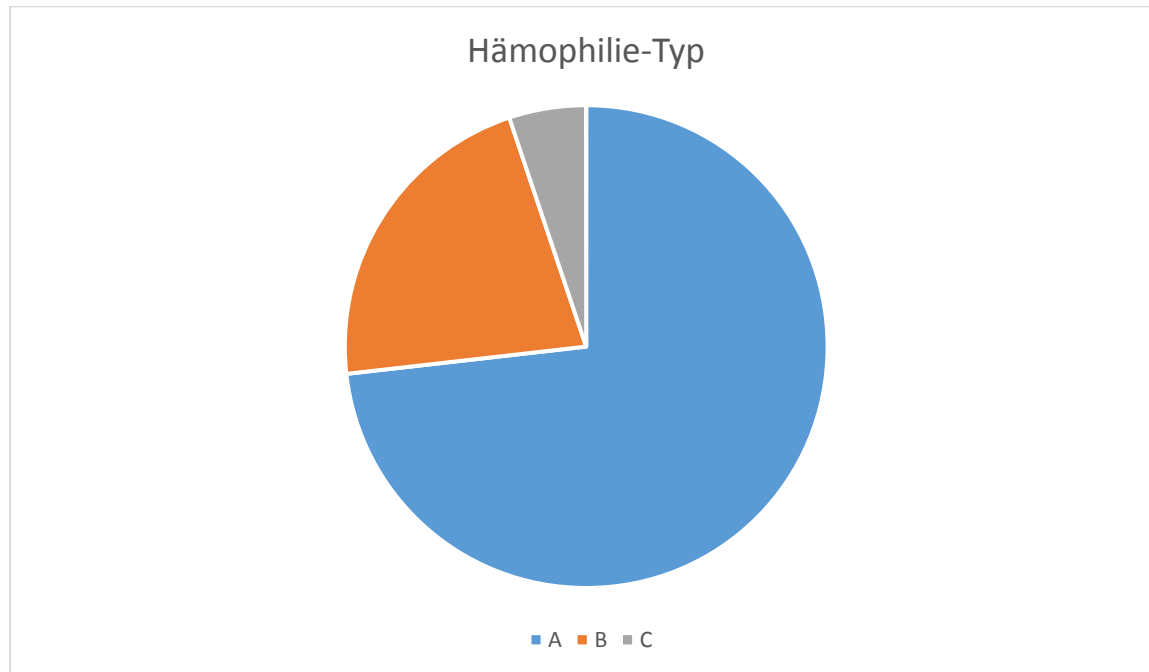


Abbildung 8. Verteilung des Hämophilie-Typs über die Stichprobe

5.1.3. Behandlungsmethoden in der Stichprobe

Insgesamt gaben 63 Teilnehmer an, schon einmal eine Behandlung für Hämophilie erhalten zu haben, was mit 65% die Mehrheit der Stichprobe ausmacht (Abb. 10).

Was die Verteilung der expliziten Behandlungen betrifft, gibt es sehr viele Patienten, die Mehrfachangaben machten, da sie bereits zwei bzw. alle drei angeführten Therapien erhalten haben. Insgesamt war die am häufigsten angeführte Behandlungsform die On-Demand-Behandlung mit $n=54$ (55%). Somit hat über die Hälfte aller teilnehmenden Patienten diese Behandlung schon einmal erhalten. Bei der Prophylaxe lag die Patientenzahl bei $n=30$, und für die Physiotherapie waren es 32 Teilnehmer (Abb. 11).

Bei Analyse der Mehrfachangaben wiesen die unterschiedlichen Anzahlen bei den Behandlungen keine bedeutsamen Unterschiede auf: 34 Patienten haben noch nie eine Behandlung erhalten, je 24 Patienten haben eine oder zwei Behandlung(en) durchlaufen, und bei 15 Patienten waren es sogar alle drei Behandlungen (Abb. 12). Eine besonders häufige Kombination von bestimmten Behandlungen wird aus dem Datensatz nicht ersichtlich.

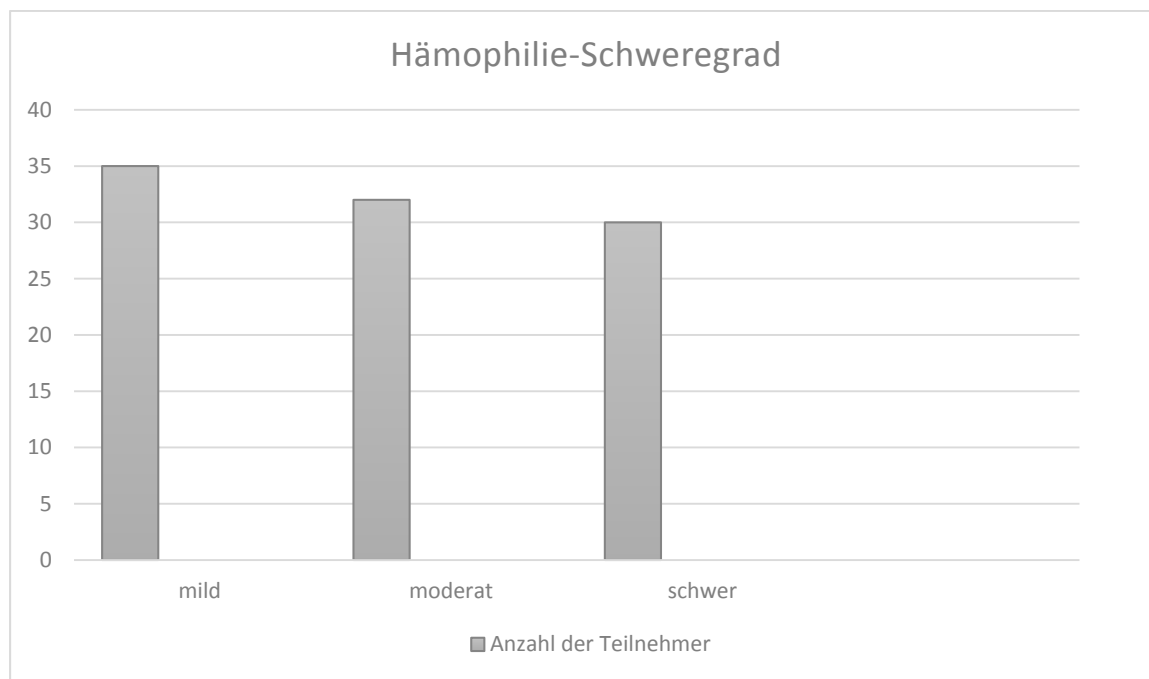


Abbildung 9. Verteilung des Hämophilie-Schweregrads über die Stichprobe

5.1.4. Deskriptive Darstellung der erhobenen Konstrukte

5.1.4.1. Mittels HAEMO-QoL-A erhobene Lebensqualität

Abbildung 13 zeigt einen Vergleich der Durchschnittswerte der einzelnen Skalen in der gesamten Stichprobe. Ein hoher Wert steht für hohe gesundheitsbezogene Lebensqualität, und analog dazu ein niedriger Score für schlechte Lebensqualität. Die höchsten Werte werden in den Subskalen Sorgen (allgemein) ($\bar{x}$ = 89,77, SD= 18,41) und Behandlungssorgen ($\bar{x}$ = 84,48, SD= 25,10) erreicht. Der Bereich mit den niedrigsten Ausprägungen ist die körperliche Rollenfunktionalität ($\bar{x}$ = 67,88, SD= 35,58). Insgesamt lassen sich keine auffallend große Unterschiede in den Mittelwerten der einzelnen Dimensionen feststellen. Da der Fragebogen von einem mehrdimensionalen Konstrukt der Lebensqualität ausgeht, lässt sich kein Gesamtmittelwert berechnen.

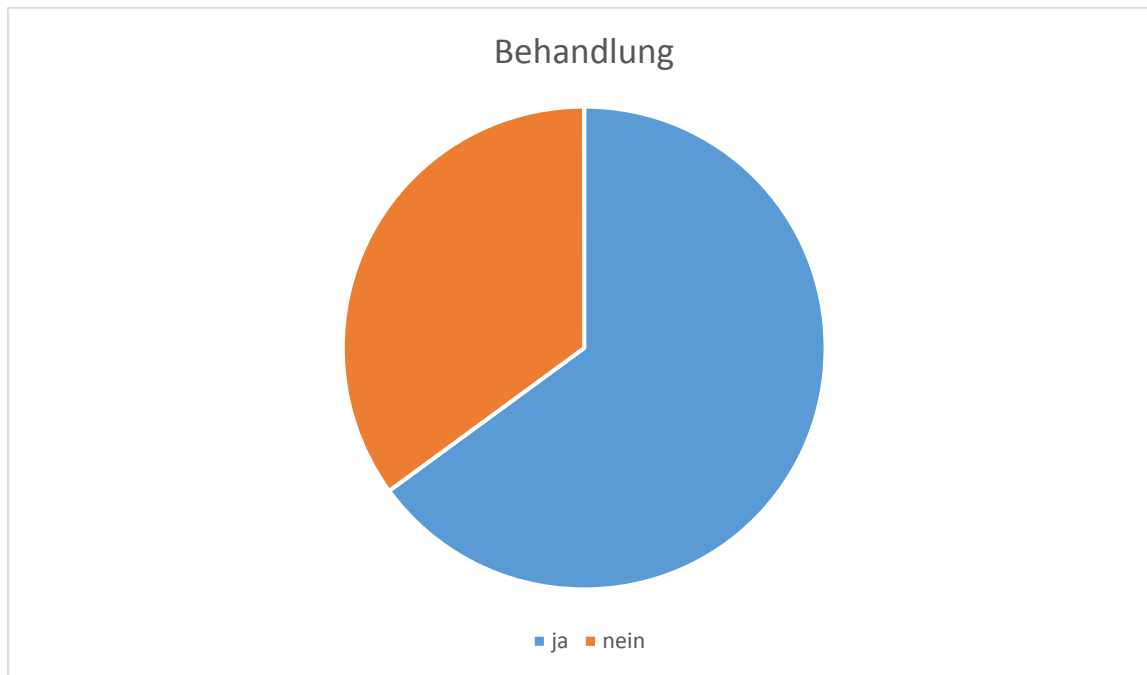


Abbildung 10. Vorhandensein einer Behandlung

5.1.4.2. Mittels NHP erhobene Lebensqualität

Beim NHP erfolgt die Polung der Werte anders als bei den anderen Instrumenten: hier steht ein niedriger Wert für hohe Lebensqualität und ein hoher Wert für niedrige Lebensqualität. Die Subskalen mit den niedrigsten Werten (hohe Lebensqualität) sind zum einen die emotionale Reaktionen ($\bar{x}$ = 6,87, SD= 13,84), und zum anderen die soziale Isolation ($\bar{x}$ = 6,39, SD= 15,69). Im Vergleich mit hohen Werten einhergehende Dimensionen sind vor allem die Subskalen Mobilität ($\bar{x}$ = 21,26, SD= 29,71), Energie ($\bar{x}$ = 18,56, SD= 30,42) und Schmerz ($\bar{x}$ = 17,97, SD= 27,10). Diese Bereiche stehen also für eine vergleichsweise schlechtere Lebensqualität. Die einzelnen Subskalen sind in Abbildung 14 graphisch dargestellt.

5.1.4.3. Mittels SF-36 erhobene Lebensqualität

In Abbildung 15 werden die einzelnen Subskalen der SF-36 im Vergleich zueinander in ihren Mittelwerten abgebildet. Bei diesem Instrument steht ein hoher Wert für erhöhte Lebensqualität und ein niedriger Wert für geringere Lebensqualität. Die Skala, die den niedrigsten

Score aufweist, ist die allgemeine Gesundheitswahrnehmung ($\bar{x}$ = 64,43, SD= 28,86). Die höchsten Werte lassen sich in den Dimensionen emotionale Rollenfunktion ($\bar{x}$ =76,74, SD= 39,62), psychisches Wohlbefinden

($\bar{x}$ = 76,57, SD= 17,56) und Schmerz ($\bar{x}$ = 74,61, SD= 26,42) beobachten. Der höhere Wert im Bereich Schmerz geht allerdings nicht mit vermehrtem, sondern mit geringerem Schmerz einher. Durchschnittlich weisen die Teilnehmer bei der psychischen Summenskala einen Mittelwert von $\bar{x}$ = 74,13 (SD= 21,44) und bei der körperlichen Summenskala einen Durchschnitt von $\bar{x}$ = 70,32 (SD= 29,36) auf.

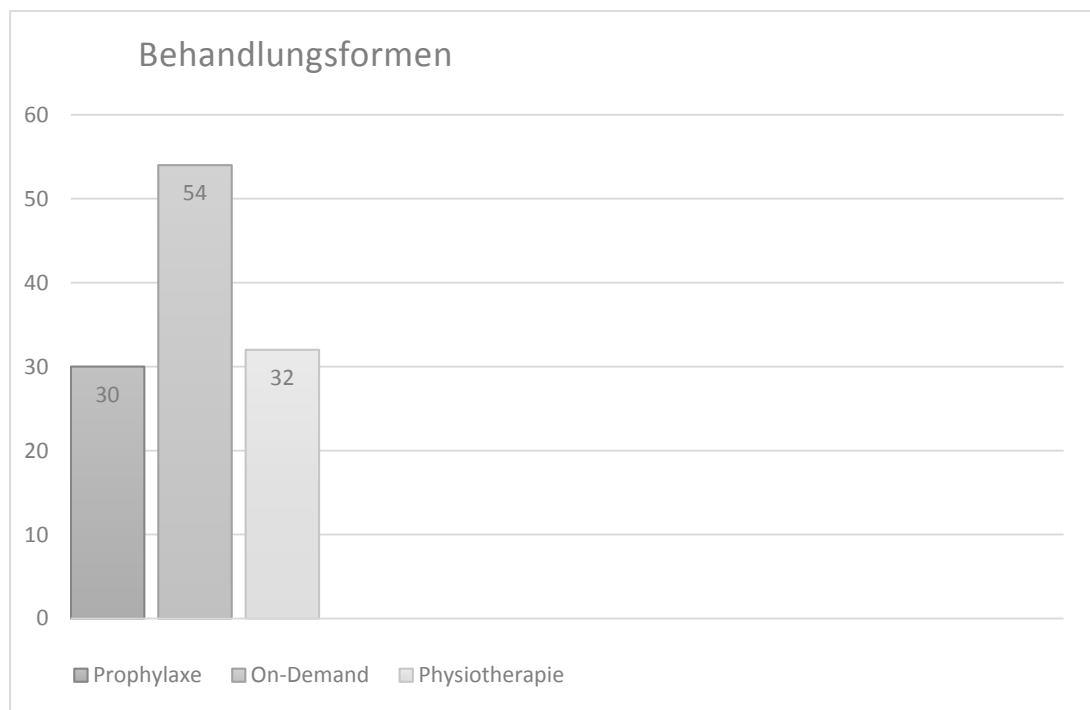


Abbildung 11. Häufigkeiten der verschiedenen Behandlungsformen

5.1.4.4. Mittels HAQ-FDI erhobener Disability-Index

Da das Hauptanliegen für das Heranziehen des HAQ-FDI die Überprüfung einer Übereinstimmung zwischen dem diagnostizierten Schweregrad der Patienten mit dem ermittelten Disability-Index als Schnittstelle zwischen objektivem Befund und subjektiver Lebensqualität war,

werden die Summenwerte des Fragebogens getrennt nach den drei Schweregraden betrachtet (Abb. 16). Hier lässt sich bereits erkennen, dass sich mit ansteigendem Schweregrad ein deutlicher Anstieg des Disability-Index abzeichnet, vor allem beim Übergang von moderat auf die schwere Krankheitsstufe. Bei der milden Verlaufsform liegt der Durchschnittswert bei $\bar{x} = 0,03$ (SD= 0,19), was für eine nicht vorhandene Behinderung steht, bei der moderaten Hämophilie beläuft sich der Mittelwert auf $\bar{x} = 0,22$ (SD= 0,33), und bei der schweren Verlaufsform beträgt der durchschnittliche Summenwert $\bar{x} = 2,00$ (SD= 0,76).

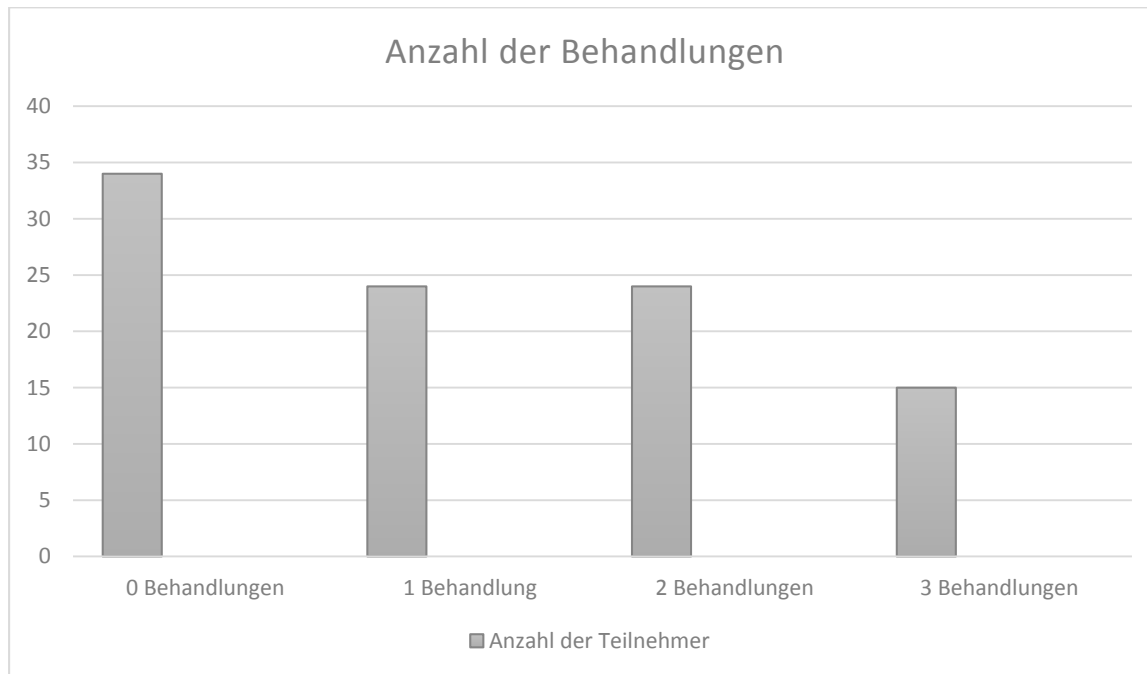


Abbildung 12. Verteilung der Anzahl der Behandlungsformen

Um zu überprüfen, ob man von einem tatsächlich signifikanten Zusammenhang sprechen kann, wurde eine Spearman-Korrelation mit dem Hämophilie-Schweregrad und dem Disability-Index gerechnet. Die Voraussetzungen für eine Pearson-Korrelation waren aufgrund der kategoriellen Variableneigenschaften des Schweregrades nicht erfüllt. Laut Spearman ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von $r=0,835$ ($p<,001$). Somit werden 67% der gesamten auftretenden Varianz im Zusammenhang durch diesen statistischen Zusammenhang erklärt.

Weitere Aspekte des HAQ-FDI stellen die beiden Analogskalen Schmerz und Umgang mit der Krankheit dar. Hier zeichnet sich ebenfalls ein proportionaler Anstieg beider Skalen an, wobei in diesem Zusammenhang hohe Werte mit erhöhter Behinderung einhergehen. Die milde Verlaufsform weist die niedrigsten Werte für Schmerz ($\bar{x}=0,85$, SD= 1,70) und Umgang mit der

Krankheit ($\bar{x}$ = 1,30, SD= 2,37) auf. Bei der moderaten Hämophilie belaufen sich die Durchschnittswerte für Schmerz auf $\bar{x}$ = 1,88 (SD= 2,23) und für Umgang mit Krankheit auf $\bar{x}$ = 1,81 (SD= 2,11). Die Werte für den höchsten Schweregrad liegen im Vergleich deutlich hoch in Bezug auf Schmerz ($\bar{x}$ = 3,51, SD= 1,96) und den Umgang mit der Krankheit ($\bar{x}$ = 3,84, SD= 1,61) (vgl. Abb. 17).

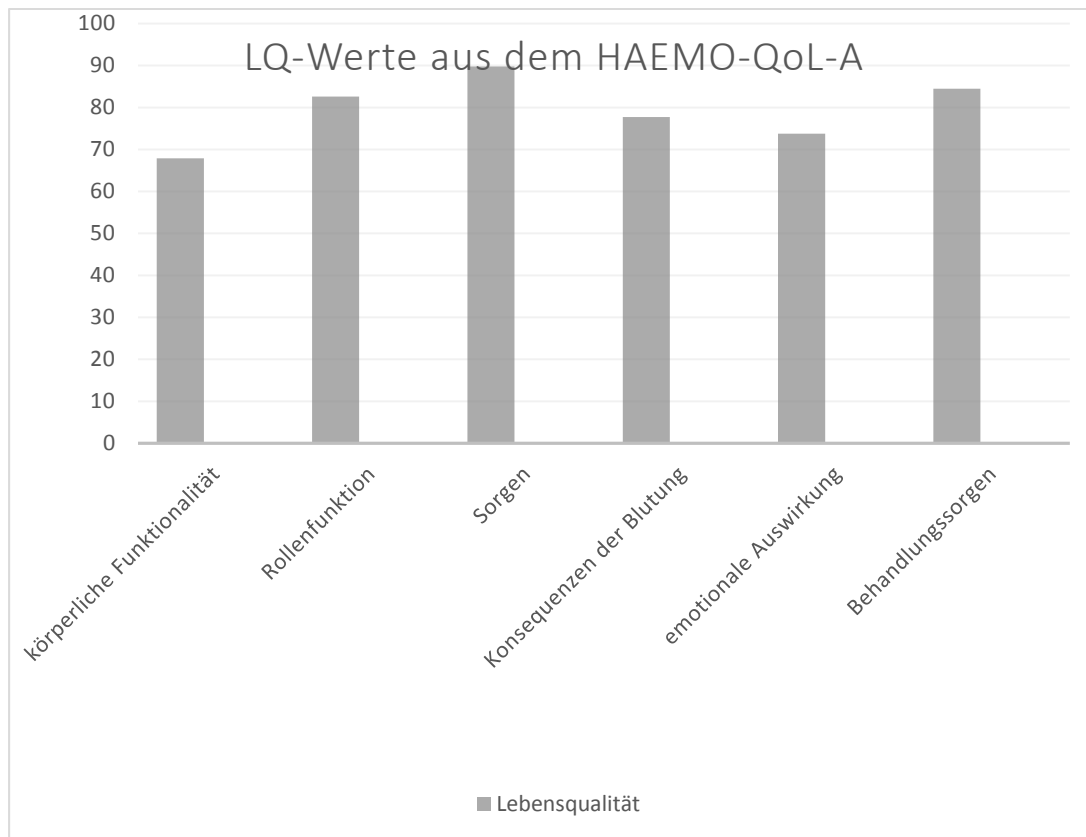


Abbildung 13. LQ-Werte aus dem HAEMO-QoL-A

Aufgrund der deutlich erkennbaren Unterschiede bietet sich für die Analogskalen die Möglichkeit der Berechnung eines statistischen Zusammenhanges mit dem Schweregrad. Die Berechnung einer Korrelation nach Spearman ergibt einen Zusammenhang von $r = 0,597$ ($p < 0,001$) zwischen der Analogskala Schmerz und dem Hämophilie-Schweregrad. Für die Analogskala Umgang mit der Krankheit beläuft sich der Korrelationskoeffizient auf $r = 0,588$ ($p < 0,001$).

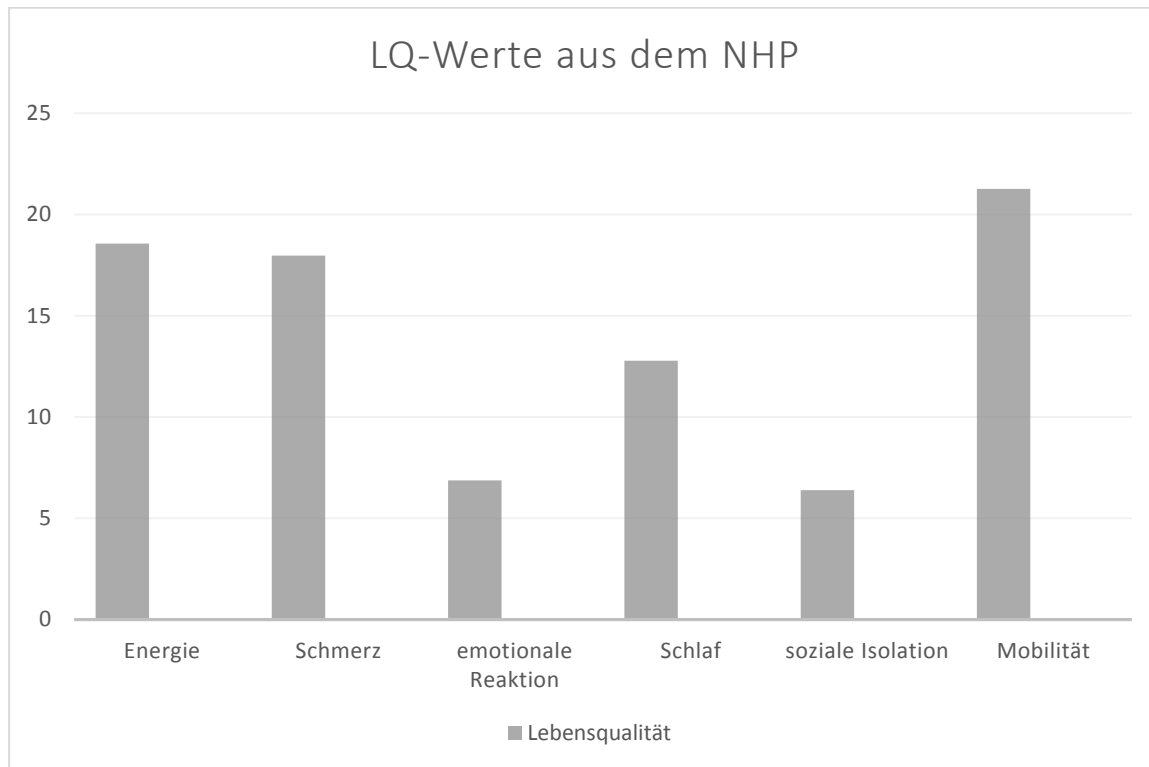


Abbildung 14. LQ-Werte aus dem Nottingham Health Profile (Ausschnitt 0-25 von 0-100)

5.2. Hypothesenbereich 1: Unterschiede in der Lebensqualität bezüglich Vorhandensein und Anzahl von Behandlungen

Als Indikator für die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden die Mittelwerte der drei verwendeten Instrumente HAEMO-QoL-A, SF-36 und NHP verwendet. Die Patienten wurden hinsichtlich der Anzahl von bisher erhaltenen Behandlungen in zwei bzw. drei Gruppen eingeteilt. Von besonderem Interesse war dabei, ob sich signifikante Unterschiede bei einem Vergleich der Gruppenmittelwerte in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzeichnen und ob man von einem kumulativen Behandlungseffekt ausgehen kann.

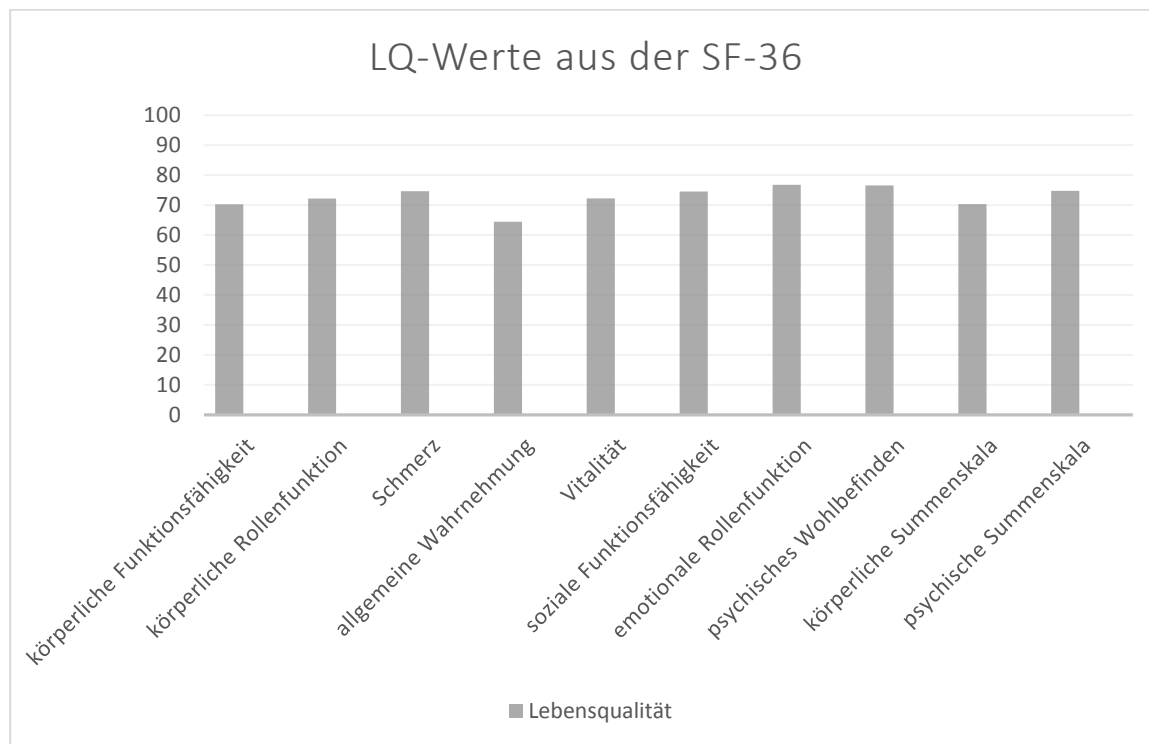


Abbildung 15. LQ-Werte aus der Short Form Health Survey 36

5.2.1. Fragestellung 1: Unterschiede in der Lebensqualität bei keiner Behandlung oder bei Behandlung (unabhängig von Anzahl)

Da es sich bei dieser Fragestellung um einen Vergleich von zwei Mittelwerten von unabhängigen Stichproben auf metrischen Niveau handelt, wurde die Berechnung mit einem t-Test für unabhängige Stichproben vorgenommen. War die Voraussetzungen der Varianzenhomogenität nicht erfüllt, wurden die Werte des Welch-Tests für die Auswertung herangezogen.

Da die Hypothese gerichtet ist, wird die einseitige Signifikanz für die Auswertung verwendet.

Die t-Werte der Subskalen waren ausnahmslos signifikant, weshalb man darauf schließen kann, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Behandlung gibt. Einzelheiten darüber, welche der beiden Gruppen die höhere Lebensqualität aufweist, erfolgen durch einen direkten Vergleich der Mittelwerte, die in den Abbildungen 18, 19 und 20 im Einzelnen für alle Subskalen der drei Instrumente in graphischer Form angezeigt werden.

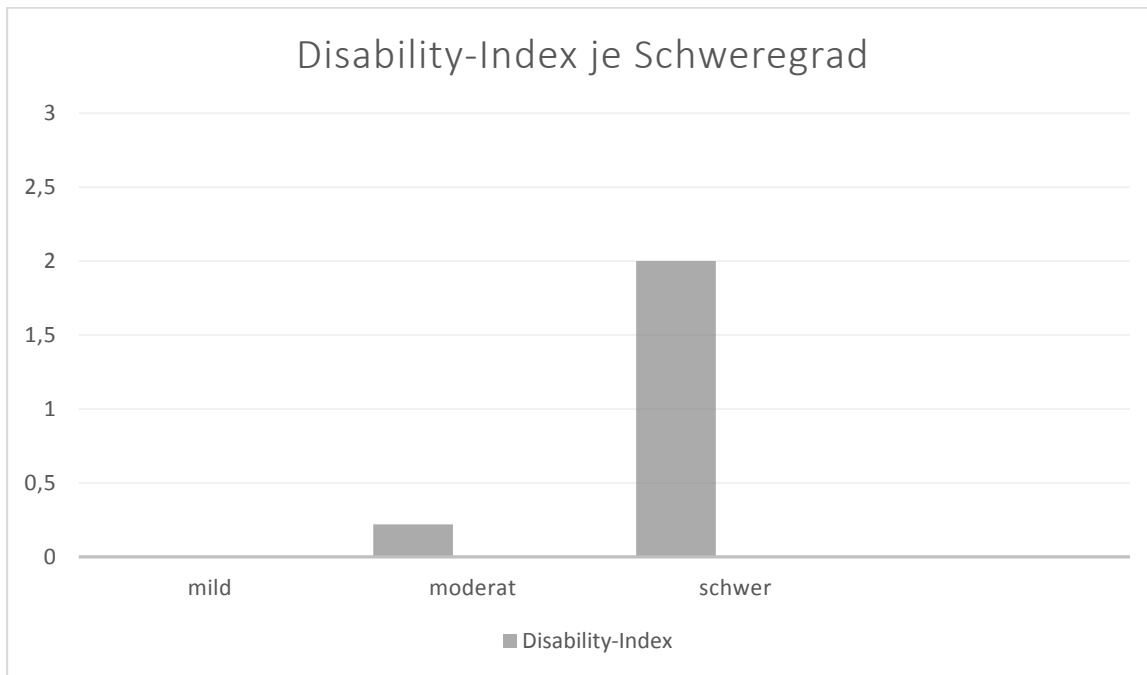


Abbildung 16. Disability-Index getrennt nach Schweregrad

5.2.2. Fragestellung 2: Unterschiede in der Lebensqualität hinsichtlich der Anzahl der Behandlungen

Für die Berechnung der Mittelwertunterschiede im Zuge dieser Fragestellung wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (keine Behandlung, eine Behandlung, mehr als eine Behandlung), um eine etwaige Gleichverteilung hinsichtlich der Stichprobengrößen zu erreichen. Wie bei Fragestellung 1 stellten der HAEMO-QoL-A, das NHP und die SF-36 die Messinstrumente für die gesundheitsbezogene Lebensqualität dar. Gerechnet wurde mit der einfaktoriellen Varianzanalyse oder mit dem Kruskal-Wallis-Test, falls die Homogenitätstests der Varianzen signifikant ausfielen. Des Weiteren wurden Post-hoc-Tests bzw. t-Tests berechnet, um festzustellen, welche der drei Gruppen sich signifikant voneinander unterscheiden. Für eine anschauliche Darstellung für die genauen Mittelwertunterschiede der drei Gruppen über alle Subskalen der drei Instrumente stehen die Abbildungen 21, 22 und 23 zur Verfügung.

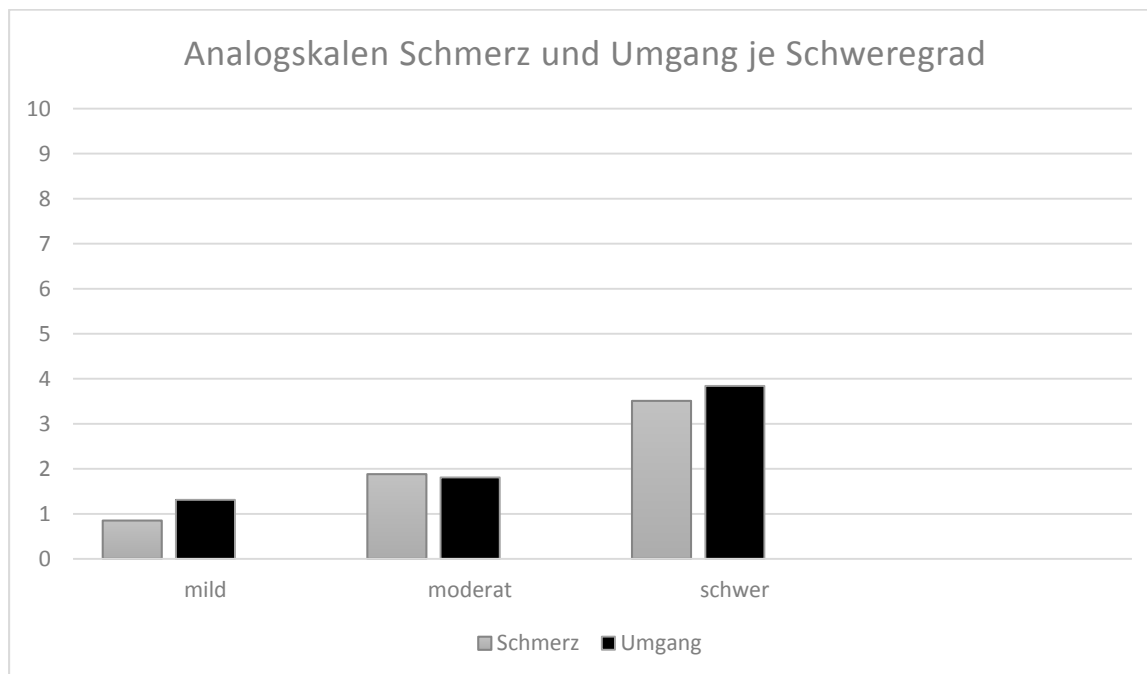


Abbildung 17. Analogskalen des HAQ-FDI im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Hämophilie

Wie in den Tabellen 7, 8 und 9 zu erkennen ist, gibt es eine Vielzahl von signifikanten Effekten, was jedoch im Ausmaß von Fragebogen zu Fragebogen unterschiedlich ist. Allgemein kann man von signifikanten Unterschieden bei allen Subskalen ausgehen, mit Ausnahme der Skala Emotionale Reaktion des NHP ($p = .155$). Bei dem HAEMO-QoL-A sind außerdem beinahe alle Skalen auch in all ihren Zwischengruppenvergleichen hoch signifikant, mit der Ausnahme der Skala Sorgen, bei der sich lediglich die Gruppen mit keiner und mit zwei oder mehr Behandlungen voneinander unterscheiden. Bei den Subskalen des NHP unterscheiden sich meist nur Gruppe 0 und 2 voneinander, ausgenommen die Skala Mobilität, die im Vergleich zu den anderen Skalen enorme Gruppenunterschiede aufzeigt (Gruppe 0 vs. Gruppe 1: $p = .045$; Gruppe 0 vs. Gruppe 2 und Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $p < .001$).

Laut SF-36 gibt es ähnlich wie beim HAEMO-QoL-A überwiegend Intergruppenunterschiede bei allen drei Patientengruppen, wobei diese bei den Skalen körperliche Funktionsfähigkeit und Schmerz am gravierendsten sind.

Die Richtung der Gruppenunterschiede besagt ausnahmslos für alle Subskalen der drei Fragebögen, dass die Lebensqualität mit zunehmenden Behandlungen sinkt. Die Nullhypothese wird allerdings beibehalten, da es nicht auf allen Skalen signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen gibt, und bei einer Skala überhaupt kein signifikanter Unterschied zu finden ist.

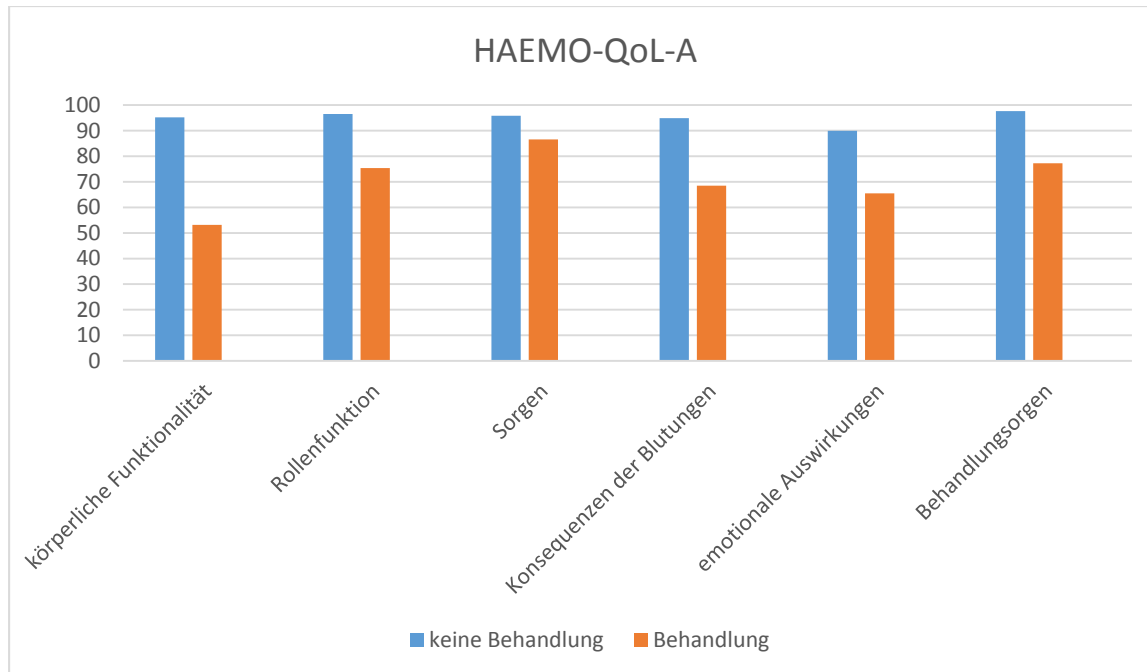


Abbildung 18. Vergleich der Mittelwerte für Patienten ohne Behandlung mit Patienten mit Behandlung für HAEMO-QoL-A

Zusätzlich ist eine Betrachtung der Korrelation des Krankheitsschweregrades mit der Anzahl der Behandlungen interessant, die sich als signifikant herausstellt. Sie beträgt bei Berechnung nach Spearman $r = ,763$ und erklärt 58% der Varianz.

5.3. Hypothesenbereich 2: Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit Hämophilie A und B

Bei dieser Fragestellung geht es erneut um einen Vergleich von Mittelwerten; in diesem Fall sind es zwei Gruppen (Hämophilie A und B). Patienten mit Hämophilie C fließen nicht in die Berechnung ein, da sie mit $n=5$ deutlich unterrepräsentiert wird. Die statistische Analyse erfolgt durch den t-Test für unabhängige Stichproben, sofern die Varianzen homogen sind, ansonsten wird der Welch-Test für die Auswertung herangezogen. Als Bezugsvariable des Konstrukts der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden die drei Instrumente HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36 berücksichtigt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 angezeigt.

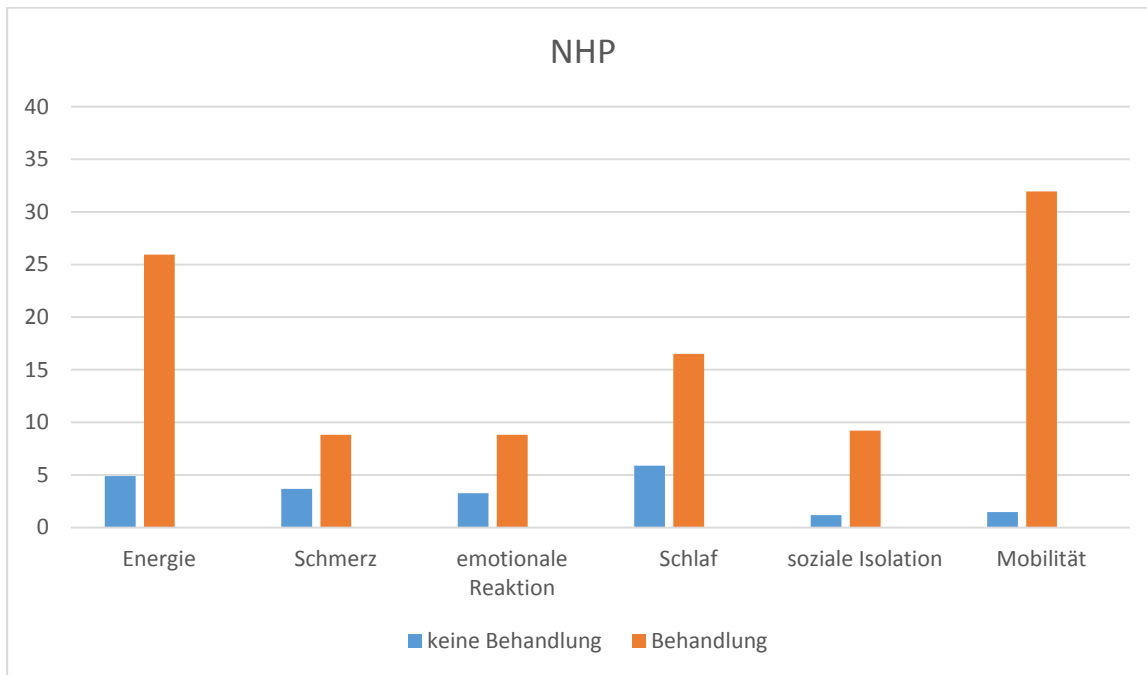


Abbildung 19. Vergleich der Mittelwerte für Patienten ohne Behandlung mit Patienten mit Behandlung für NHP

Lediglich in vier von insgesamt 20 Subskalen lässt sich ein signifikantes Ergebnis beobachten, das auf einen Unterschied zwischen Patienten mit Hämophilie A und B hinsichtlich ihrer gesundheitsbezogenen Lebensqualität hindeutet. Dies bedeutet, dass die Nullhypothese beibehalten wird. Die betroffenen Skalen sind zum einen zwei Skalen aus dem NHP. Hinsichtlich der Skala Energie beträgt der Mittelwert von Patienten mit Hämophilie A $\bar{x}=20,66$ (SD=33,03) und mit Hämophilie B $\bar{x}= 6,35$ (SD=13,41). Für die Skala Schlaf haben Hämophilie-A-Patienten einen Durchschnittswert von $\bar{x}=14,37$ (SD= 24,42), für Hämophilie-B-Patienten liegt dieser bei $\bar{x}= 5,71$ (SD=12,87). Bei der SF-36 gibt es ebenfalls in zwei Subskalen signifikante Unterschiede in den zwei Gruppen. Die Skala Vitalität gibt für Patienten mit Hämophilie A einen Mittelwert von $\bar{x}= 70,43$ (SD=21,48) an, und für Patienten mit Hämophilie B $\bar{x}= 83,00$ (SD= 14,90). Außerdem gibt es eine bedeutsame Differenz hinsichtlich dem psychischen Wohlbefinden: für Hämophilie-A-Patienten liegt diese Variable durchschnittlich bei $\bar{x}= 74,46$ (SD=17,87) und für Hämophilie-B-Patienten bei $\bar{x}= 87,00$ (SD=11,62).

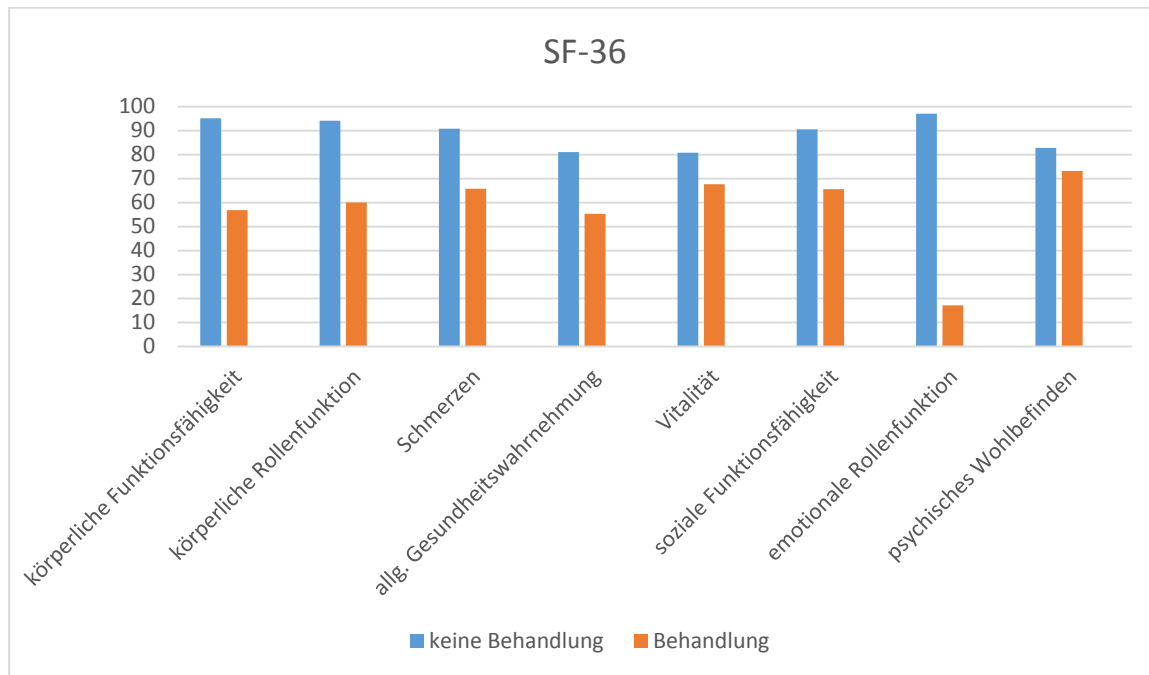


Abbildung 20. Vergleich der Mittelwerte für Patienten ohne Behandlung mit Patienten mit Behandlung für SF-36

Ein Blick auf die Verteilung der Schweregrade über die beiden Gruppen mit Hämophilie A oder B wird in Tabelle 11 vorgenommen.

5.4. Hypothesenbereich 3: Vergleich der Diskriminanzvalidität des HAEMO-QoL-A, dem NHP und der SF-36

Als Hinweise zur Beantwortung dieser Fragestellung dienen insgesamt drei Indikatoren für die Diskriminanzvalidität: zum einen die relative Validität, die Effektgröße und ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics Curve, gemessen durch die Area under the Curve).

Tabelle 7. Einfaktorielle Varianzanalyse für Behandlungen (HAEMO-QoL-A)

	η^2	Gruppen*	Sign.
Physische Funktionalität	,636	0 vs.1	,003
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001
Rollenfunktion	,439	0 vs. 1	0,026
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001
Sorgen	,052	0 vs. 1	,089
		0 vs. 2	,014
		1 vs. 2	,476
Konsequenzen von Blutungen	,443	0 vs. 1	,003
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001
Emotionale Auswirkungen	,364	0 vs. 1	,016
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,021
Behandlungssorgen	,256	0 vs. 1	,042
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,016

*Gruppe 0= 0 Behandlungen; Gruppe 1= 1 Behandlung; Gruppe 2= 2 oder 3 Behandlungen

Es werden diese Werte für alle drei Instrumente verglichen, um einen Schluss ziehen zu können, welches sich am besten für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei der spezifischen Patientenpopulation Hämophilie eignet. Dies wird anhand der Differenzierung zwischen den drei Schweregraden vorgenommen, die sich bei klinischen Studien meistens als zuverlässigstes Kriterium erweisen. Als zusätzliche Betrachtung der psychometrischen Güte der Instrumente werden außerdem mögliche Boden- und Deckeneffekte eingebracht.

Tabelle 8. Einfaktorielle Varianzanalyse für Behandlungen (NHP)

	η^2	Gruppen*	Sign.
Energie	,126	0 vs.1	,044
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,140
Schmerz	,363	0 vs. 1	,118
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,005
Emotionale Reaktion	,041	0 vs. 1	,422
		0 vs. 2	,142
		1 vs. 2	,903
Schlaf	,039	0 vs. 1	,068
		0 vs. 2	,038
		1 vs. 2	,847
Soziale Isolation	,083	0 vs. 1	,231
		0 vs. 2	,003
		1 vs. 2	,119
Mobilität	,611	0 vs. 1	,045
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001

Dies wird anhand der Differenzierung zwischen den drei Schweregraden vorgenommen, die sich bei klinischen Studien meistens als zuverlässigstes Kriterium erweisen. Als zusätzliche Betrachtung der psychometrischen Güte der Instrumente werden außerdem mögliche Boden- und Deckeneffekte eingebracht.

Tabelle 9. Einfaktorielle Varianzanalyse für Behandlungen (SF-36)

	η^2	Gruppen*	Sign.
Körperliche Funktionsfähigkeit	,758	0 vs.1	,044
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001
Körperliche Rollenfunktion	,436	0 vs. 1	,125
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001
Schmerz	,429	0 vs. 1	,028
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,001
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	,347	0 vs. 1	,168
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,003
Vitalität	,115	0 vs. 1	,279
		0 vs. 2	,003
		1 vs. 2	,332
Soziale Funktionsfähigkeit	,365	0 vs. 1	,045
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	,007
Emotionale Rollenfunktion	,470	0 vs. 1	,243
		0 vs. 2	<,001
		1 vs. 2	<,001
Psychisches Wohlbefinden	,145	0 vs. 1	,807
		0 vs. 2	,002
		1 vs. 2	,038

Tabelle 10. t-Test zur Lebensqualität bei Hämophilie A und Hämophilie B

	df	t-Wert	Signifikanz
HAEMO-QoL-A- körperliche Funktionalität	90	-0,380	,705
HAEMO-QoL-A- Rollenfunktion	89	-0,692	,491
HAEMO-QoL-A- Sorgen	90	-0,804	,423
HAEMO-QoL-A- Konsequenzen der Blutungen	90	-0,032	,975
HAEMO-QoL-A- emotionale Auswirkungen	89	-0,443	,659
HAEMO-QoL-A- Behandlungssorgen	90	0,021	,983
NHP- Energie	81,332	2,925	,004
NHP- Schmerz	89	0,964	,338
NHP- emotionale Reaktion	63,848	1,743	,086
NHP- Schlaf	64,393	2,144	,036
NHP- soziale Isolation	90	0,511	,610
NHP- Mobilität	90	0,843	,401
SF36- körperliche Funktionsfähigkeit	90	0,671	,504
SF36- körperliche Rollenfunktion	90	-0,636	,526
SF36- Schmerzen	90	-0,804	,424
SF36- allgemeine Gesundheitswahrnehmung	89	-1,250	,215
SF36- Vitalität	88	-2,449	,016
SF36- soziale Funktionsfähigkeit	86	-1,081	,283
SF36- emotionale Rollenfunktion	40,739	-1,281	,207
SF36- psychisches Wohlbefinden	89	-3,025	,003

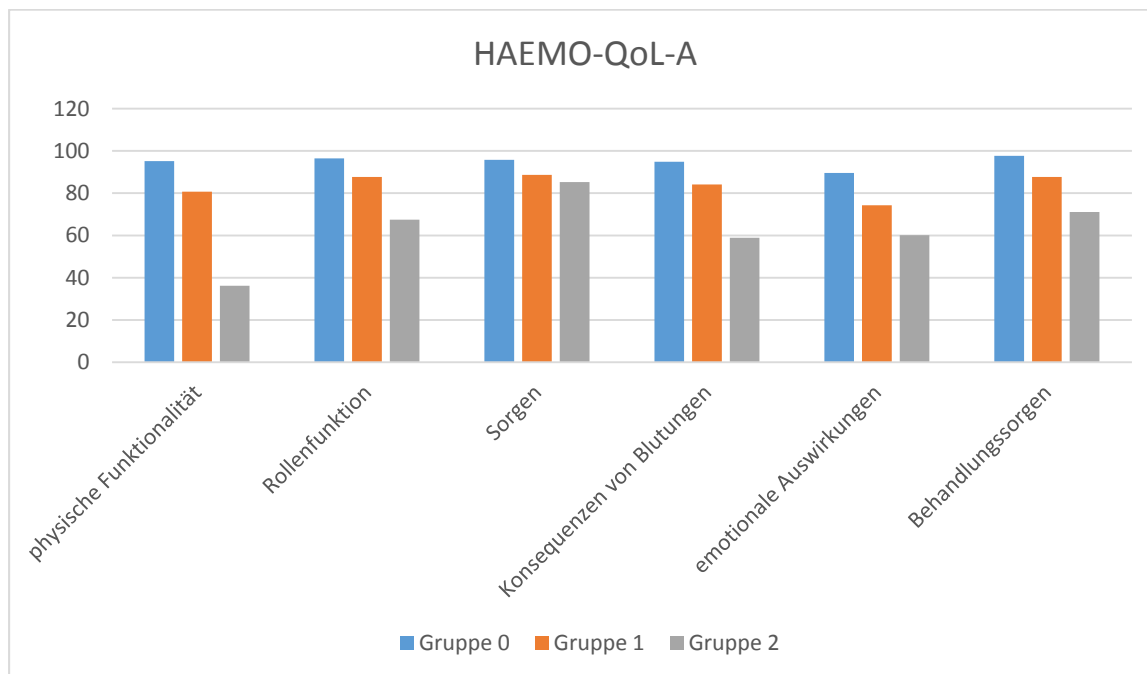


Abbildung 21. Mittelwertvergleiche der drei Behandlungsgruppen für HAEMO-QoL-A (Gruppe 0= keine Behandlung, Gruppe 1= 1 Behandlung; Gruppe 2= 2 oder 3 Behandlungen)

5.4.1. Vergleich der relativen Validität des HAEMO-QoL-A, des NHP und der SF-36

Zunächst wurde eine Varianzanalyse mit Post-hoc-Tests gerechnet, um überhaupt festzustellen, ob es Unterschiede zwischen den drei Gruppen in ihrer Lebensqualität gibt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 zu finden.

Tabelle 11. Verteilung der Schweregrade über Hämophilie A und B

Schweregrad	Hämophilie A	Hämophilie B
mild	25 (35,2%)	7 (33,3%)
moderat	22 (31,0%)	9 (42,9%)
schwer	24 (33,8%)	5 (23,8%)
	n=71	n=21

Dabei zeigen sich bei dem HAEMO-QoL-A ausschließlich signifikante Gruppenunterschiede zwischen allen Gruppen. Die Richtung des Unterschiedes ist ebenfalls immer identisch. Demnach

besitzen Personen mit einem milden Schweregrad die höchste gesundheitsbezogene Lebensqualität, und die Mittelwerte schwanken zwischen einem Minimum von $\bar{x} = 88,43$ (SD=19,39) in der Skala emotionale Auswirkungen und einem Maximum von $\bar{x} = 98,24$ (SD=98,24) in der Skala Behandlungssorgen. Die Mittelwerte von Patienten des moderaten Schweregrades weisen ein Minimum von $\bar{x} = 76,40$ (SD=19,11) ebenfalls in der Skala emotionale Auswirkungen und ein Maximum von $\bar{x} = 85,94$ (SD=22,07) in der Skala Behandlungssorgen auf. Bei Patienten mit dem höchsten Schweregrad ergibt sich ein minimaler Mittelwert ($\bar{x} = 26,95$; SD=28,85) in dem Bereich körperliche Funktionalität und ein maximaler Mittelwert ($\bar{x} = 88,80$; SD=21,28) in der Dimension Sorgen. Somit zeigen sich bei dieser Gruppe im Vergleich die niedrigsten Werte in der Lebensqualität.

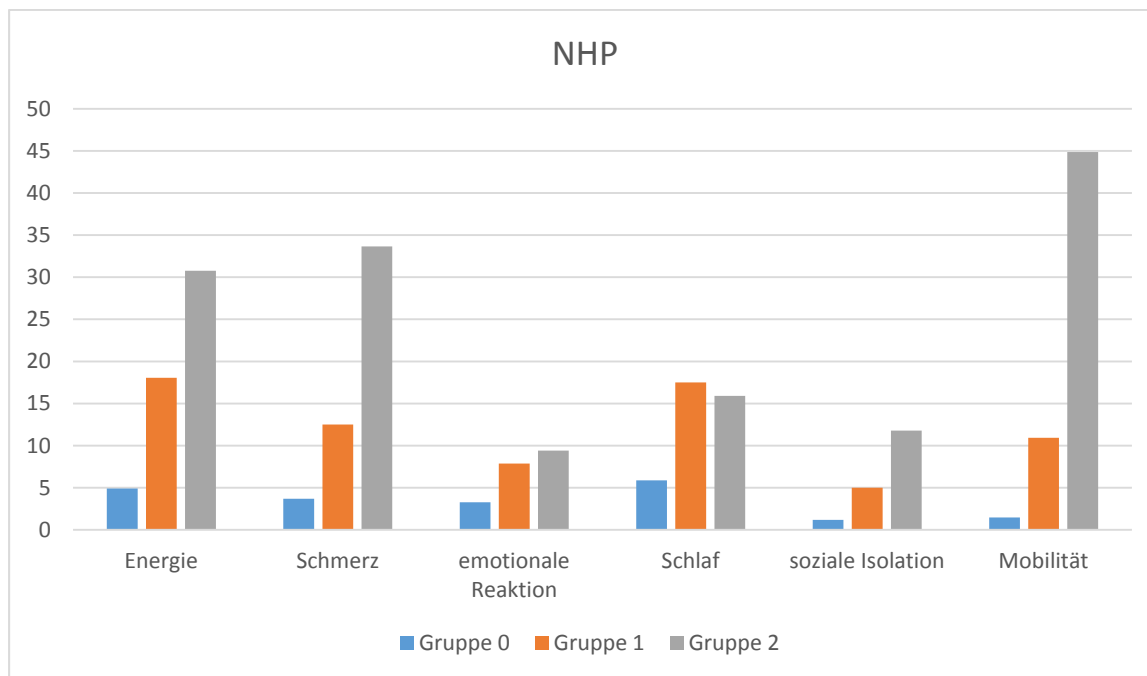


Abbildung 22. Mittelwertvergleiche der drei Behandlungsgruppen für NHP
(Gruppe 0= keine Behandlung, Gruppe 1= 1 Behandlung; Gruppe 2= 2 oder 3 Behandlungen)

Bezüglich des NHP gab es bei den beiden Skalen emotionale Reaktion und Schlaf ebenfalls keine Unterschiede zwischen den drei Schweregraden. Im Durchschnitt ergibt sich für die milde Patientengruppe ein Maximum ($\bar{x} = 13,33$; SD=27,32) in der Skala Energie und ein Minimalwert in der Skala soziale Isolation ($\bar{x} = 1,71$; SD=7,47). Patienten mit moderater Hämophilie haben im Durchschnitt den niedrigsten Score in der Skala Schlaf ($\bar{x} = 13,75$; SD=24,79) und den Höchstwert im Bereich soziale Isolation ($\bar{x} = 5,63$; SD=14,58). Für die Gruppe der schweren Hämophilen zeigt

sich ein minimaler Mittelwert in der Skala Mobilität ($\bar{X}=55,42$; $SD=27,25$) und der höchste Score in der Skala Emotionale Reaktion ($\bar{X}=8,89$; $SD=12,17$). Die umgekehrten Werte ergeben sich aus der entgegengesetzten Polung des NHP.

Bei der SF-36 gibt es auf Ebene aller Subskalen ausnahmslos signifikante Effekte. Unterschiede zwischen der milden und schweren sowie der moderaten und schweren Gruppe sind in den Skalen körperliche Rollenfunktion, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, soziale Rollenfunktion und emotionale Rollenfunktion vorzufinden.

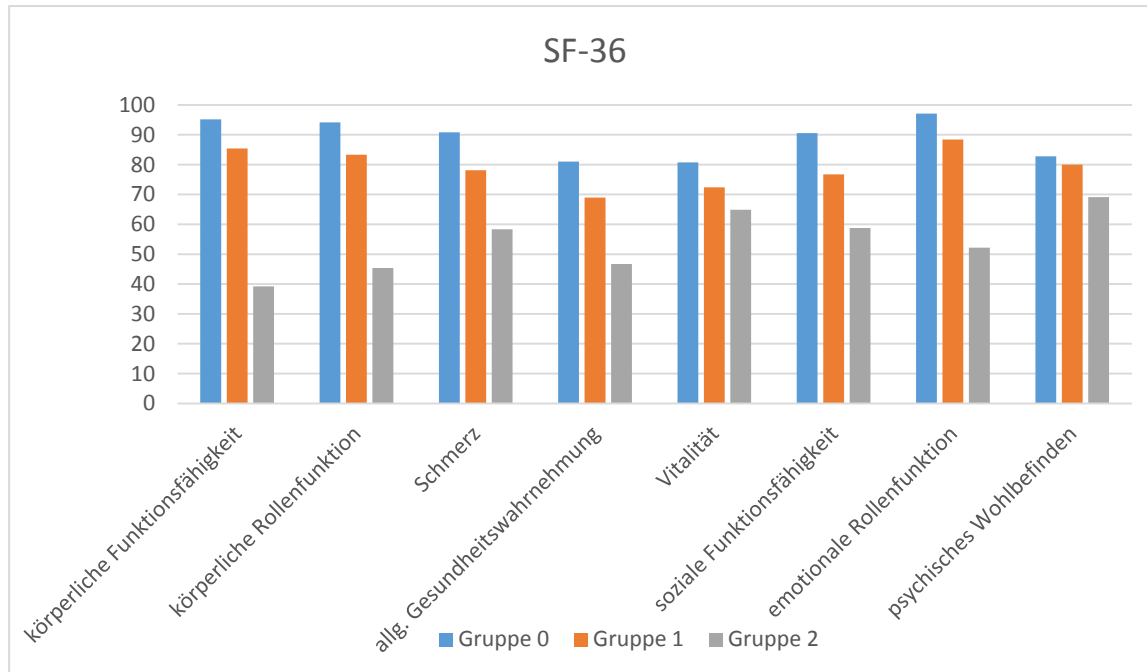


Abbildung 23. Mittelwertvergleiche der drei Behandlungsgruppen für SF-36
(Gruppe 0= keine Behandlung, Gruppe 1= 1 Behandlung; Gruppe 2= 2 oder 3 Behandlungen)

Im Durchschnitt erreichen Patienten mit milder Hämophilie den niedrigsten Wert in der Skala Vitalität ($\bar{X}=80,15$; $SD=19,87$) und den Höchstwert in ihrer emotionalen Rollenfunktion ($\bar{X}=93,75$; $SD=17,91$). In derselben Skala zeigen sich ebenfalls für moderate Hämophile der höchste Score ($\bar{X}=96,08$; $SD=21,48$), während die geringste Lebensqualität in der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung vorkommt ($\bar{X}=68,44$; $SD=23,08$). Patienten mit der schwersten Krankheitsform kommen in der Skala körperliche Funktionsfähigkeit insgesamt auf die niedrigsten Werte ($\bar{X}=22,50$; $SD=25,32$) und im Bereich des psychischen Wohlbefindens auf den Maximalscore ($\bar{X}= 67,73$; $SD=17,26$).

Über die Ergebnisse der Varianzanalyse gibt es die Möglichkeit, die relative Validität anhand des statistischen Kennwertes F zu bestimmen. Diese ist für jede Skala der drei Instrumente in Tabelle 13 dargestellt und wird anhand einer Rangliste abhängig von der Skala mit dem niedrigsten F-Wert verglichen. Der durchschnittliche F-Ratio betrifft für den HAEMO-QoL-A $\bar{x}=17,61$, für das NHP $\bar{x}=10$ und für die SF-36 $\bar{x}=21,22$.

5.4.2. Vergleich der Effektstärken aus den Subskalen für HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36

Die Effektstärken η^2 wurden ebenfalls im Zuge der Varianzanalyse berechnet und sind für jede Subskala in den Tabellen 7, 8 und 9 dargestellt. Dabei steht ein Effekt von $\eta^2=0,010$ für einen schwachen Effekt, $\eta^2=0,090$ für einen mittleren Effekt und $\eta^2=0,250$ für einen starken Effekt.

Die durchschnittliche Effektstärke liegt für HAEMO-QoL-A bei $\bar{x}=0,37$, für NHP bei $\bar{x}=0,21$ und für SF-36 bei $\bar{x}=0,38$. Damit weisen der HAEMO-QoL-A und die SF-36 insgesamt starke Effektstärken auf; während die Subskalen des NHP einen mittleren Effekt nahelegen.

Vergleicht man die einzelnen Werte der Subskalen für η^2 der drei Instrumente, existieren für drei Bereiche des NHP (emotionale Reaktion, Schlaf und soziale Isolation) schwache Effektstärken ($0,09 < \eta^2 \leq 0,01$). Lediglich die Skalen Mobilität und Schmerz weisen einen starken Effekt von $\eta^2 \geq 0,25$ auf.

Für den HAEMO-QoL-A ergeben sich fast ausnahmslos auf allen Dimensionen starke Effektstärken ($\eta^2 > 0,25$). Die Skala Sorgen zeigt aufgrund ihrer sehr geringen Effektstärke erneute Schwäche in ihrer Differenzierungsfähigkeit und fällt im Vergleich zu anderen Subskalen des HAEMO-QoL-A deutlich ab. Bei der SF-36 ergibt sich für die körperliche Funktionsfähigkeit von allen drei Fragebögen der stärkste Effekt ($\eta^2 = ,759$). Sie eignet sich demnach am besten zur Messung der Lebensqualität. Die Effektstärken der sonstigen Subskalen der SF-36 sind ebenfalls als hoch zu beschreiben, wobei die Subskalen Vitalität ($\eta^2 = ,115$) und psychisches Wohlbefinden ($\eta^2 = ,145$) moderate Effektstärken nahelegen.

Tabelle 12. Einfaktorielle Varianzanalyse von HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36 in Abhängigkeit der Schweregrade

Subskalen	df	Signifikanz	Gruppenunterschiede *
HAEMO-QoL-A- körperliche Funktionalität	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
HAEMO-QoL-A- Rollenfunktion	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
HAEMO-QoL-A- Sorgen	94	,080	keine
HAEMO-QoL-A- Konsequenzen der Blutungen	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
HAEMO-QoL-A- emotionale Auswirkungen	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
HAEMO-QoL-A- Behandlungssorgen	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
NHP- Energie	94	,003	$\bar{x}_1 < \bar{x}_3$; $\bar{x}_2 < \bar{x}_3$
NHP- Schmerz	93	<,001	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2 < \bar{x}_3$
NHP- emotionale Reaktion	94	,141	keine
NHP- Schlaf	94	,154	keine
NHP- soziale Isolation	94	,013	$\bar{x}_1 < \bar{x}_3$
NHP- Mobilität	94	<,001	$\bar{x}_1 < \bar{x}_2 < \bar{x}_3$
SF36- körperliche Funktionsfähigkeit	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
SF36- körperliche Rollenfunktion	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_3$; $\bar{x}_2 > \bar{x}_3$
SF36- Schmerzen	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_2 > \bar{x}_3$
SF36- allgemeine Gesundheitswahrnehmung	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_3$; $\bar{x}_2 > \bar{x}_3$
SF36- Vitalität	94	,004	$\bar{x}_1 > \bar{x}_3$
SF36- soziale Funktionsfähigkeit	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_3$; $\bar{x}_2 > \bar{x}_3$
SF36- emotionale Rollenfunktion	94	<,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_3$; $\bar{x}_2 > \bar{x}_3$
SF36- psychisches Wohlbefinden	94	,001	$\bar{x}_1 > \bar{x}_3$

* 1= mild; 2= moderat; 3= schwer

5.4.3. Boden- und Deckeneffekte

Von Boden- und Deckeneffekten wird ausgegangen, wenn ein Fragebogen Personen, die sich bezüglich der gemessenen Variable unterscheiden, in denselben polaren Wertebereich einordnet. Die betreffende Skala ist also nicht in der Lage, noch weiter nach oben oder unten zu differenzieren, auch wenn dies erforderlich wäre. Daher erreichen Personen, die eigentlich einem noch höheren oder niedrigeren Wert zuzuordnen wären, als laut Instrument möglich ist, einen ähnlichen Wert wie Personen mit niedriger bzw. höherer Ausprägung. Deshalb entsteht bei der deskriptivstatistischen Verteilungskurve eine überproportionale Ansammlung der Werthäufigkeiten im untersten bzw. obersten Scorebereich der Skala.

Beim NHP sind bei allen Skalen Bodeneffekte zu finden. Das Instrument ist also nicht in der Lage, gut zwischen Personen mit hohen Werten in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu differenzieren. Auf der Skala Energie erreichen 67% aller Personen einen Wert von 0 (höchstmögliche Lebensqualität), im Bereich Schmerz entsprechen 51% der Teilnehmer einem Score von 0, bei der emotionalen Reaktion sind es 69%, beim Schlaf 66%, in der Skala Mobilität 56% und in der Dimension soziale Isolation sogar 82,5% mit dem Maximalwert von 0. Die Verteilung wird anhand des Beispiels der Skala soziale Isolation in Abbildung 24 verdeutlicht.

Bei der SF-36 gibt es insgesamt drei von acht Subskalen mit erkennbaren Deckeneffekten (körperliche Funktionsfähigkeit mit 40,2%, körperliche Rollenfunktion mit 62,9% und emotionale Rollenfunktion mit 70,1% im Wertebereich von 100).

Bei Betrachtung der Werteverteilung des HAEMO-QoL-A fallen bei jeder Subskala Deckeneffekte auf (körperliche Funktionalität mit 26,8%, Rollenfunktion mit 40,2%, Sorgen mit 57%, Konsequenzen der Blutungen mit 38,1%, emotionale Auswirkungen mit 27,8% und Behandlungssorgen mit 56,7% im Wertebereich von 100.) Als Beispiel für einen Deckeneffekt wird die Werteverteilung im Bereich körperliche Rollenfunktion laut SF-36 graphisch in Abbildung 25 veranschaulicht.

Tabelle 13. Relative Validität der Subskalen (HAEMO-QoL-A, NHP, SF-36).
Standardisierung bezüglich $F_{\min}$

<i>Rangplatz</i>	<i>Subskalen</i>	<i>F</i>	<i>F-Ratio</i>
1	1.NHP- Schlaf	1,911	1
2	2.NHP- emotionale Reaktion	1,997	1,05
3	3.HAEMO-QoL-A- Sorgen	2,596	1,36
4	4.NHP-soziale Isolation	4,263	2,23
5	5.SF-36- Vitalität	5,988	3,13
6	6.NHP-Energie	6,799	3,56
7	7.SF-36- psychisches Wohlbefinden	7,912	4,14
8	8.HAEMO-QoL-A- Behandlungssorgen	16,011	8,38
9	9.SF-36- allgemeine Gesundheitswahrnehmung	24,667	12,91
10	10.SF-36- soziale Funktionsfähigkeit	25,898	13,55
11	11.HAEMO-QoL-A- emotionale Auswirkungen	26,655	13,95
12	12.NHP-Schmerz	26,542	13,89
13	13.SF-36-Schmerz	35,36	18,50
14	14.SF-36- körperliche Rollenfunktion	35,915	18,79
15	15.HAEMO-QoL-A- Rollenfunktionalität	36,458	19,08
16	16.HAEMO-QoL-A- Konsequenzen der Blutungen	37,456	19,60
17	17.SF-36- emotionale Rollenfunktion	41,274	21,60
18	18.NHP- Mobilität	73,681	38,56
19	19.HAEMO-QoL-A- körperliche Funktionalität	82,736	43,29
20	20.SF36- körperliche Funktionsfähigkeit	147,387	77,13

5.4.4. Sensitivität und Spezifität für HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36

Für das letzte Kriterium der Diskriminanzvalidität wurde zur Bestimmung der Sensitivität und Spezifität für alle drei Instrumente eine ROC-Kurve für die dazugehörigen Subskalen berechnet (siehe Abbildungen 26, 27 und 28) und in diesem Zusammenhang die AUC (Area under the curve) mit angegeben. Bei den ROC-Kurven dient eine diagonale Linie als Bezugsachse. Je näher die Kurve einer Skala daran liegt, desto schlechter unterscheidet die Skala zwischen positiven und negativen Fällen. Dies entspricht einem AUC-Wert von 0,5. Dieser ist umso besser, je näher er bei 1 liegt. Charakteristisch für einen optimalen Wert ist die umgekehrte Form des Buchstaben L. Tabelle 14 stellt die AUC-Werte der einzelnen Subskalen dar. AUC-Werte im Bereich über 0,75 sind als zufriedenstellend zu deuten.

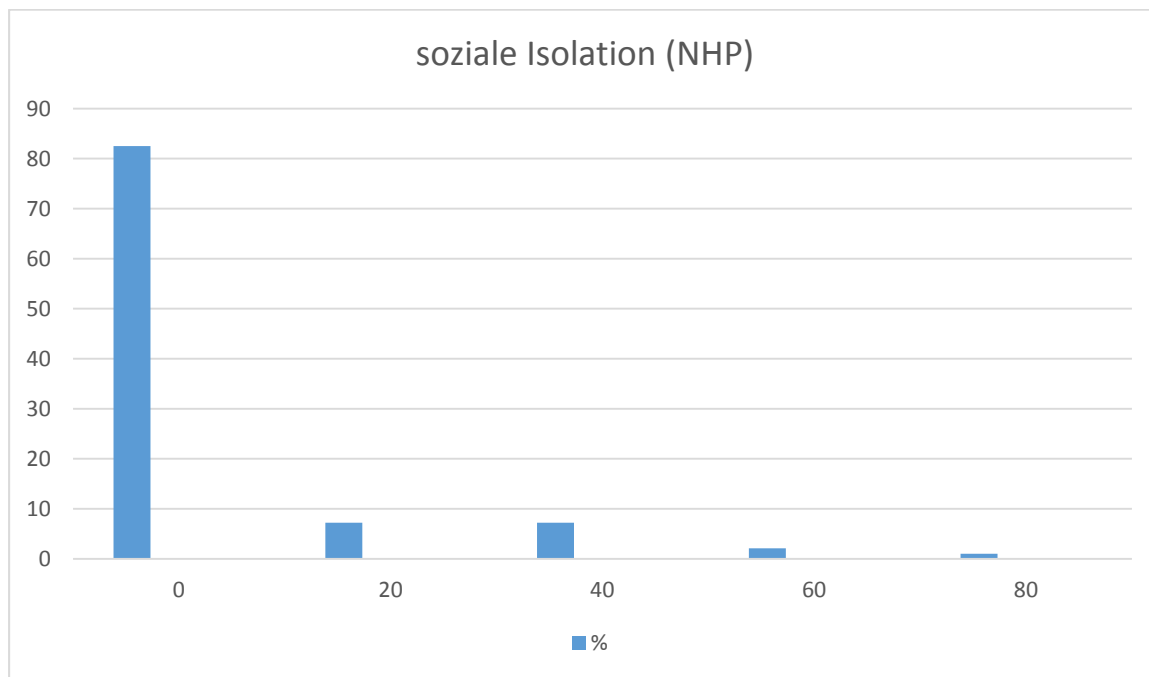


Abbildung 24. Relative Häufigkeiten der Werteausprägungen in der Skala soziale Isolation (NHP)

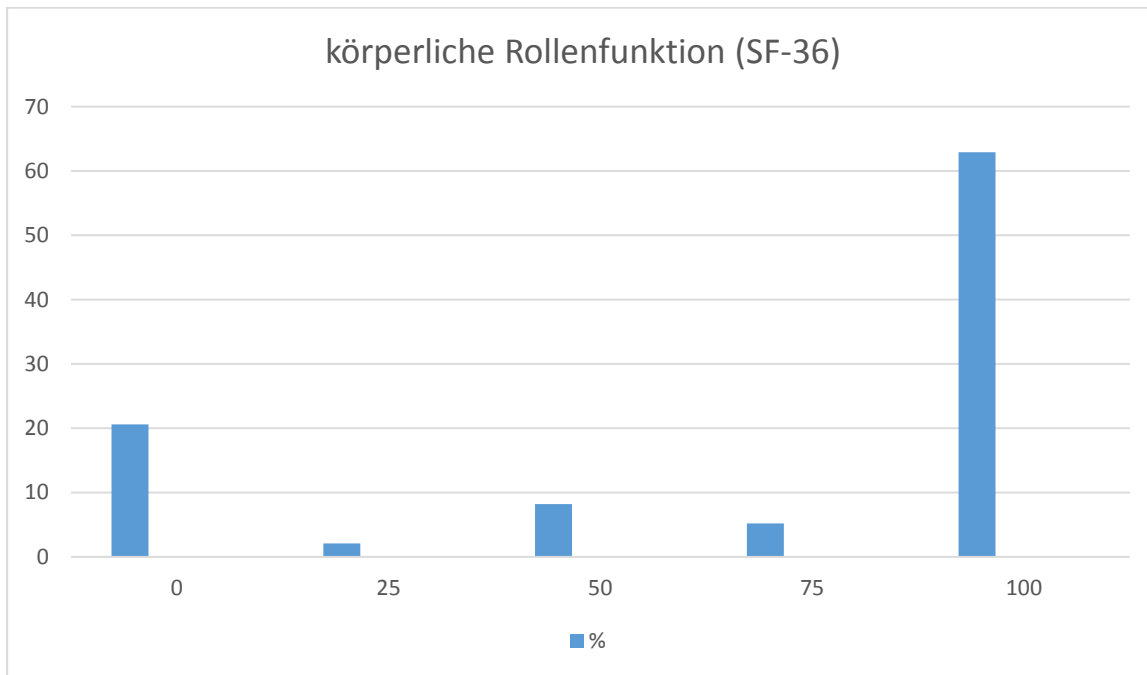


Abbildung 25. Relative Häufigkeiten der Werteausprägungen in der Skala körperliche Rollenfunktion (SF-36)

Für den HAEMO-QoL-A zeigt sich ein durchschnittlicher AUC-Wert von $\bar{x} = 0,82$ ($SD = 0,04$), bei NHP ist der Mittelwert $\bar{x} = 0,72$ ($SD = 0,05$), und für die SF-36 ergibt $\bar{x} = 0,84$ ($SD = 0,05$). Insgesamt erweisen sich die ROC-Kurven und die AUC-Werte für die Subskalen aus dem HAEMO-QoL-A als sehr zufriedenstellend, jedoch fällt wie bei den bisherigen Analyseverfahren die Skala Sorgen im Vergleich deutlich ab und liegt mit 0,56 unterhalb des kritischen Wertes 0,75. Das heißt, dass die Diskriminierungsfähigkeit dieser Skala kaum über den Zufall hinausgeht. Auch im Kurvenverlauf (Abb. 26) zeigt sich, dass die Linie fast identisch mit der Bezugsachse ist, die für eine Diskriminierungswahrscheinlichkeit von 50% steht. Die Skala stellt sich also als ungeeignet für die Messung der Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten heraus.

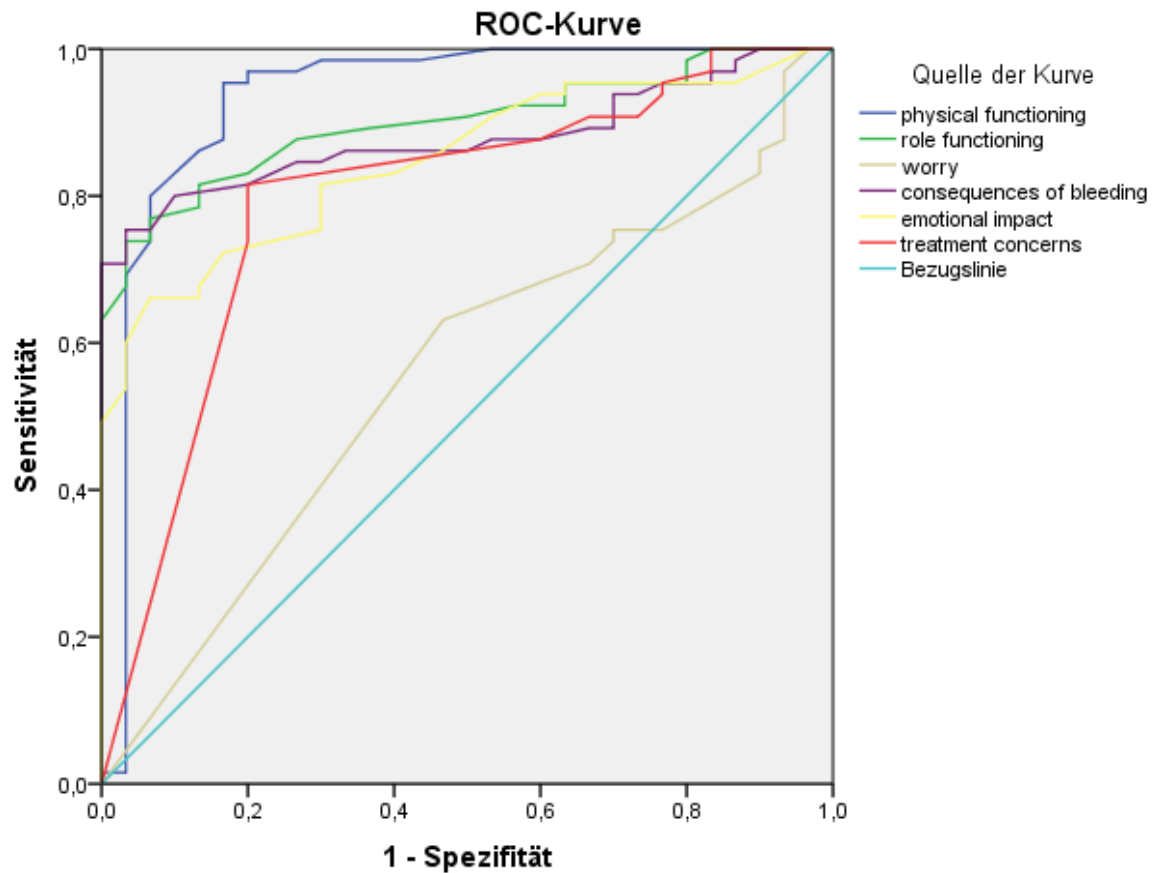
Die AUC-Werte des NHP deuten mit Ausnahme der körperlichen Skalen Schmerz und Mobilität, die als durchaus zufriedenstellend zu deuten sind, auf eine weniger zufriedenstellende Diskriminierungsfähigkeit hin. Damit liegen vier von sechs Subskalen unterhalb des akzeptierten Wertebereichs von 0,75. Die ROC-Kurven der vier kritischen Skalen bewegen sich nahe der diagonalen Bezugsachse (vgl. Tabelle 16 und Abb. 27).

Tabelle 14. AUC (Area under the Curve)-Werte (HAEMO-QoL-A, NHP, SF-36)

<i>Subskala</i>	<i>AUC</i>
HAEMO-QoL-A- körperliche Funktionalität	,935
HAEMO-QoL-A- Rollenfunktion	,900
HAEMO-QoL-A- Sorgen	,556
HAEMO-QoL-A- Konsequenzen der Blutungen	,879
HAEMO-QoL-A- emotionale Auswirkungen	,848
HAEMO-QoL-A- Behandlungssorgen	,794
NHP- Energie	,680
NHP- Schmerz	,870
NHP- emotionale Reaktion	,613
NHP- Schlaf	,634
NHP- soziale Isolation	,624
NHP- Mobilität	,921
SF36- körperliche Funktionsfähigkeit	,978
SF36- körperliche Rollenfunktion	,817
SF36- Schmerzen	,879
SF36- allgemeine Gesundheitswahrnehmung	,832
SF36- Vitalität	,747
SF36- soziale Funktionsfähigkeit	,848
SF36- emotionale Rollenfunktion	,841
SF36- psychisches Wohlbefinden	,744

Die AUC-Werte der SF-36 liegen ausschließlich im zufriedenstellenden Bereich. Auffällig ist hier die Skala körperliche Funktionsfähigkeit, die mit 0,97 sehr nahe an dem Optimalwert von 1,0 liegt. Die Wahrscheinlichkeit, einen negativen Fall als positiv zu erfassen, ist fast vollständig ausgeschlossen. Diese Skala hat von allen Subskalen aller drei Instrumente den besten Wert. Ein Mittelwertvergleich der AUC-Werte zeigt, dass die SF-36 insgesamt von allen drei Instrumenten am zuverlässigsten zwischen den drei Schweregraden differenziert. Dies spiegelt sich auch in den

ROC-Kurven der SF-36 wieder, da jede Kurve der Subskalen für eine sehr starke Differenzierungsfähigkeit steht und die Form des umgekehrten Buchstaben L aufweist.



Diagonale Segmente ergeben sich aus Bindungen.

Abbildung 26. ROC-Kurve für Subskalen des HAEMO-QoL-A

6 Diskussion der Ergebnisse

6.1. Deskription der Stichprobe

Das Alter der meisten Studienteilnehmer lag zwischen 31 und 50 Jahren. Da laut Literatur das Alter nicht in Zusammenhang mit der Krankheit steht, da es sich um einen angeborenen Defekt handelt, stellt das mittlere Erwachsenenalter allgemein einen Durchschnittswert in der Bevölkerung dar und repräsentiert den durchschnittlichen Bereich. Die leichte Mehrheit an Männern mit 61% kommt durch ihre deutlich höhere Erkrankungswahrscheinlichkeit zustande und war daher zu vorherzusehen. Allerdings wäre laut Prävalenzen ein noch höherer Anteil des männlichen Geschlechts zu erwarten gewesen (siehe Abschnitt 1.3.).

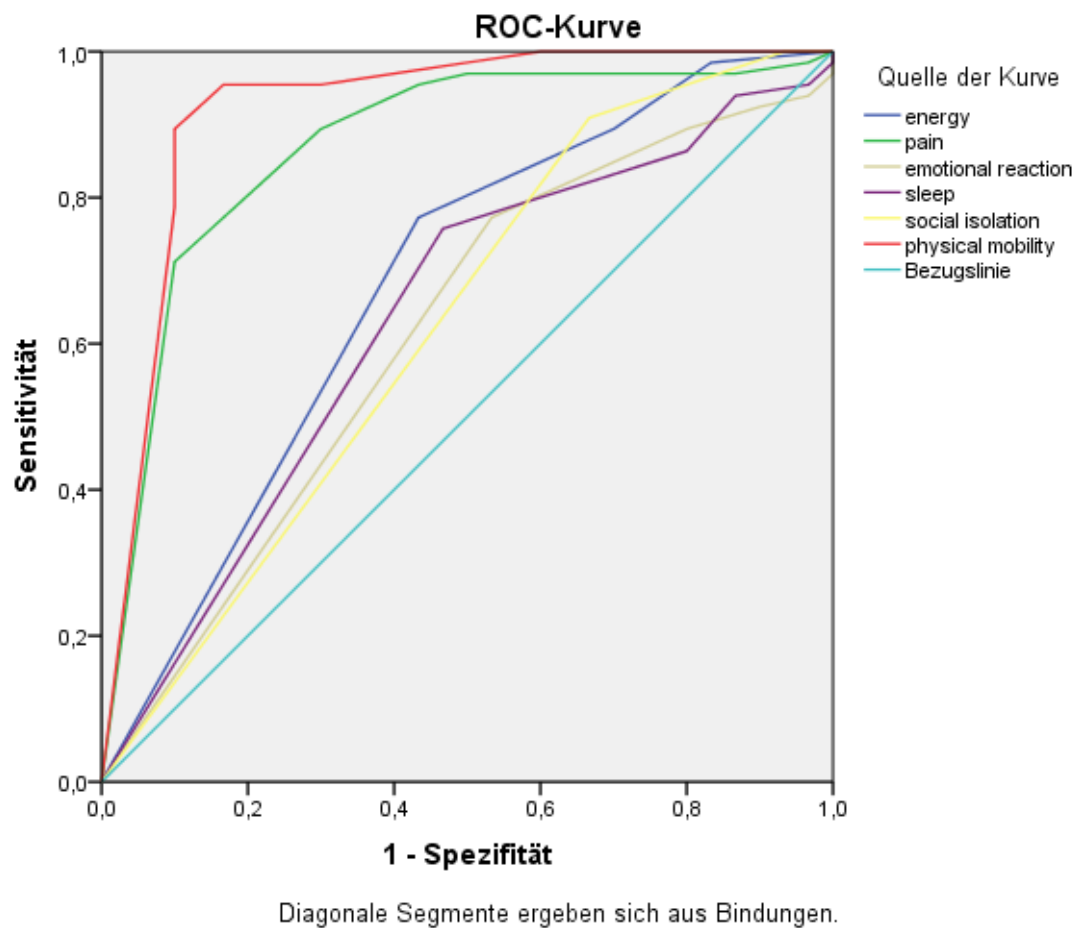


Abbildung 27. ROC-Kurve für die Subskalen des NHP

Die Verteilung von Hämophilie A, B und C belegt die Prävalenzraten in der Allgemeinbevölkerung (siehe Abschnitt 1.4.). Hämophilie A war mit ca. zwei Dritteln als deutliche Mehrheit vertreten, während Hämophilie C mit lediglich fünf Patienten eine Ausnahme darstellte.

Im Hinblick auf den Schweregrad der Krankheit war das Verhältnis sehr ausgewogen, wobei im Zuge der Erhebung ein leichter Überhang von Patienten mit milder Hämophilie vorhanden war.

Dies heißt jedoch nicht notwendigerweise, dass es mehr Personen mit leichter Hämophilie gibt, sondern kann auch bedeuten, dass es Personen mit einer schwereren Krankheitssymptomatik aufgrund körperlicher Einschränkungen nicht möglich ist, ein Hämophilie-Zentrum zu besuchen.

Eine weitere mögliche Erklärung ist der Altersfaktor, da Personen mittleren Alters, die in dieser Studie viel öfter vertreten waren, im Vergleich zu älteren Patienten oftmals einen geringeren Schweregrad aufweisen, da die Beeinträchtigungen durch die Krankheit weniger fortgeschritten sind. Außerdem waren einige Teilnehmer zum ersten Mal in der Klinik, da sie erstmals den Verdacht auf Hämophilie äußerten. Dies kann auch den niedrigeren Schweregrad aufgrund wenig fortgeschrittener Beeinträchtigungen erklären.

Die starke Korrelation ($r=,835$) zwischen dem Disability-Index (HAQ-FDI) und dem Schweregrad verdeutlicht, in welchem Maß das körperliche Funktionsniveau mit ansteigender Schwere des Krankheitsbildes sinkt. Besonders beim höchsten Schweregrad zeichnet sich ein drastischer Anstieg der Behinderung ab. Ebenfalls bei den visuellen Analogskalen Schmerz und Umgang mit der Krankheit wird ein signifikanter Zusammenhang ersichtlich, wenn auch etwas niedriger. Dies kann damit erklärt werden, dass bei einem höheren Schweregrad der Schmerz vor allem durch die einhergehenden Gelenkbelastungen verstärkt wird und bei einem schweren Krankheitsverlauf sich im Laufe der Zeit die körperlichen Beschwerden auf psychischer Ebene in Form von einem schlechteren Umgang mit der Krankheit durch die andauernde Belastung manifestieren.

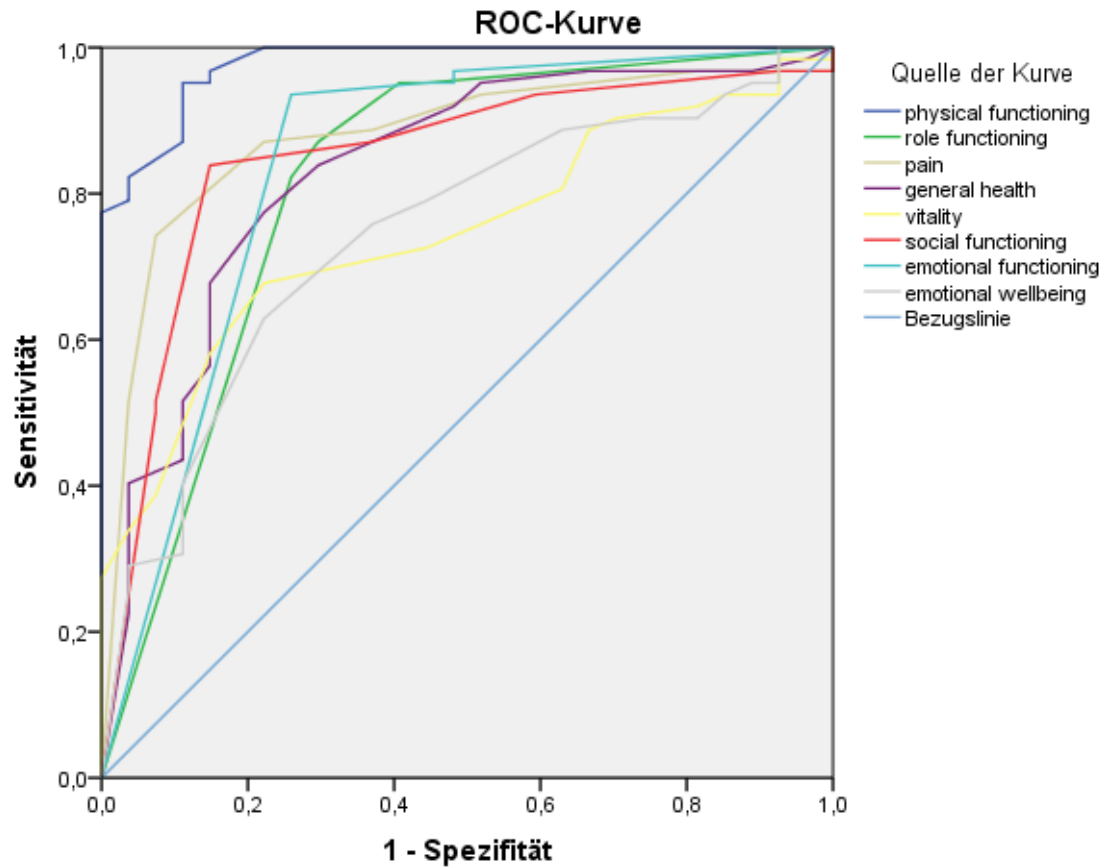


Abbildung 28. ROC-Kurven für die Subskalen der SF-36

6.2. Diskriminanzvalidität der Instrumente HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36

In der Varianzanalyse anhand der drei Schweregrade zeigten sich bei dem HAEMO-QoL-A mit Ausnahme der Skala Sorgen immer signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Ein Vergleich der einzelnen Gruppen bestätigt, dass Patienten mit milder Hämophilie eine höhere Lebensqualität aufweisen als Hämophilie-Patienten mit einem moderaten oder schweren Krankheitsbild, und Personen mit moderater Hämophilie höhere Werte haben als solche, die der schweren Form zugeordnet werden. Das NHP zeigt von sechs Skalen nur vier Bereiche mit signifikanten Unterschieden an, außerdem sind nur teilweise Gruppenunterschiede auf allen Ebenen vorzufinden. Das Instrument differenziert manchmal nur unzureichend zwischen dem milden und moderaten Schweregrad sowie zwischen der moderaten und schweren Hämophilie. Die

SF-36 ist das einzige der drei Instrumente, bei dem alle Subskalen signifikante Unterschiede aufzeigen. Allerdings kann, wie beim NHP, zum Teil lediglich zwischen der milden und der schweren Hämophilie unterschieden werden.

Was die relative Validität betrifft, erreichen die körperlichen Subskalen aller drei Instrumente die drei höchsten F-Werte, was nahelegt, dass körperliche Skalen am besten zwischen milden, moderaten und schweren Hämophilen differenzieren können. Das NHP hat insgesamt die meisten Skalen mit der niedrigsten F-Ratio, und für die SF-36 und den HAEMO-QoL-A ergeben sich meist höhere Rangplätze. Ein Vergleich der Mittelwerte der F-Ratio zeigt eine leichte Überlegenheit der SF-36 gegenüber dem HAEMO-QoL-A, wohingegen das NHP gegenüber den anderen beiden Instrumenten eine deutlich schlechtere relative Validität aufweist. Da die Subskala Sorgen des HAEMO-QoL-A im Vergleich deutlich schlechter abschneidet als die anderen Bereiche des Fragebogens, kann man davon ausgehen, dass diese Skala zum schlechteren Abschneiden des Instruments führt.

Bei Betrachtung der Effektstärken wird erneut deutlich, dass die körperlichen Skalen der drei Instrumente die stärksten Effekte aufweisen und somit am besten für die Messung der Lebensqualität geeignet sind. Hier zeigt ein Vergleich der Mittelwerte der drei Instrumente wie schon bei der relativen Validität eine leichte Überlegenheit in der Größe der Gruppenunterschiede der SF-36 zum HAEMO-QoL-A und deutlich schlechtere Effekte für das NHP.

Bei Analyse der Boden- und Deckeneffekte erweist sich das NHP als das Instrument mit den stärksten Effekten insgesamt. Es ist am wenigsten dazu in der Lage, zwischen Personen zu differenzieren, die eine hohe Ausprägung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufweisen. Die SF-36 erweist sich in diesem Zusammenhang als das Verfahren mit den wenigsten Verteilungstendenzen, die einen solchen Effekt nahelegen. Die SF-36 kann also am besten zwischen Personen, die sich in ihren Variablenausprägungen extreme Werte aufweisen, unterscheiden.

Sieht man sich die ROC-Kurven der drei Instrumente für die jeweiligen Subskalen an, fällt erneut auf, dass die körperlichen Skalen unabhängig von dem Instrument die Kurven mit dem höchsten Differenzierungspotenzial ergeben. Sie können also am besten zwischen Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der Erkrankung differenzieren.

In allen drei Maßen, die als Indikatoren für die Diskriminanzvalidität verwendet wurden, zeigt sich eine Überlegenheit der SF-36 hinsichtlich des Differenzierungspotenzials. Im Vergleich zum HAEMO-QoL-A ist der durchschnittliche Unterschied geringfügig; die Ergebnisse des NHP stehen vergleichsweise für eine deutlich schlechtere Diskriminierungsfähigkeit

Da das NHP nur zwei Subskalen besitzt, die zuverlässig zwischen positiven und negativen Fällen differenzieren, kann man schlussfolgern, dass sich das NHP nicht für die Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eignet. Vor allem in den psychischen Bereichen des Instruments werden die Schwächen deutlich.

Eine Erklärung für das deutlich schlechtere Abschneiden des NHP im Vergleich zu den anderen beiden Instrumenten liegt vermutlich im dichotomen Antwortformat, bei dem den Patienten nur zwei Antwortalternativen zur Verfügung stehen, und es somit weniger präzise auf Itemebene differenzierte Aussagen zulässt. Dies kann ein Grund dafür sein, dass sich die Werte der drei Patientengruppen mit unterschiedlichen Schweregraden annähern. Die SF-36 hat zum Großteil eine fünf- bzw. sechsstufige Skala als Antwortformat; und auch bei dem HAEMO-QoL-A herrscht ausschließlich ein sechsstufiges Antwortformat vor, welches generell besser geeignet ist, um zu genaueren Abstufungen der Antworten zu gelangen.

Anzumerken ist allerdings, dass das schlechtere Ergebnis des HAEMO-QoL-A in allen drei Analysen durch eine einzige wenig valide Skala (Sorgen) zustande kam, die gegenüber den sonstigen Skalen überwiegend durch deutlich schlechtere Werte auffiel. Sieht man von dieser Skala ab, sind die Werte der anderen Subskalen insgesamt besser als die der SF-36. Da jedoch eine ganze Skala, die ungeeignet für eine Messung ist, in diesem Instrumente enthalten ist, kann man definitiv schlussfolgern, dass die SF-36 zuverlässiger misst.

Die Ergebnisse verdeutlichen einheitlich, dass es größere Unterschiede zwischen den Patienten der drei Schweregrade auf der körperlichen Ebene gibt. Auf psychischer Ebene hingegen unterscheiden sich die Mittelwerte der drei Schweregradgruppen deutlich weniger. Es ist also schwierig, geeignete Skalen für die emotionale Dimension der Lebensqualität zu finden, da Patienten in allen Schweregraden hier sehr individuell und unabhängig von ihrem Schweregrad antworten.

6.3. Auswirkung von Behandlungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Vergleich der Lebensqualität der Personen ohne Behandlung mit Patienten, die eine oder mehrere Behandlungen erhalten haben, zeigt einheitlich, dass Personen, die bisher keine Behandlung für ihre Hämophilie erhalten haben, in allen Bereichen eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität aufweisen als Personen, die bereits eine oder mehrere Behandlungen erhalten haben. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zur Vermutung, dass eine Hämophilie-Behandlung zu einer verbesserten Lebensqualität führt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass Personen ohne Behandlung im Normalfall noch sehr weit am Anfang ihres

Krankheitsverlaufs befinden, da die Hämophilie erst kürzlich bei ihnen diagnostiziert wurde. Aus diesem Grund leiden sie unter weniger gesundheitsbezogenen Beeinträchtigungen als Personen, die schon mehrere Jahre oder ihr ganzes Leben mit den Symptomen und Belastungen der Krankheit leben mussten und mit daraus resultierenden Beeinträchtigungen auf körperlicher und psychischer Ebene konfrontiert sind, was sich durch eine stärkere negative Auswirkung auf ihre Lebensqualität zeigt.

Im Zusammenhang mit der Behandlungsanzahl lässt sich die verschlechterte Lebensqualität der Patienten mit mehreren Behandlungen im Vergleich zu solchen mit nur einer oder gar keinen Behandlung so erklären, dass der signifikante Zusammenhang zwischen der Behandlungsanzahl und dem Schweregrad der Krankheit der entscheidende Faktor ist. Demnach hatten Personen des milden Schweregrades tendenziell weniger Behandlungen, da diese durch deren schwächere Symptomatik nicht erforderlich sind, und schwergradige Hämophile haben aufgrund ihrer stärkeren Symptomatik und des daraus resultierenden erhöhten Bedarfs an medizinischen Interventionen in der Regel mehr Behandlungsprozeduren durchlaufen. Dem Schweregrad ist also in diesem Zusammenhang eine größere Rolle bei seinem Einfluss auf Lebensqualität als den Behandlungen zuzuordnen.

6.4. Unterschiede zwischen Patienten mit Hämophilie A und B in ihrer Lebensqualität

Beim Vergleich der Lebensqualität aller Subskalen der drei herangezogenen Instrumente lassen sich signifikante Unterschiede lediglich in vier Bereichen feststellen, die vor allem physischen Komponenten zuzuordnen sind. Man kann also aufgrund dieser Ausnahmen von einem nicht existierenden Zusammenhang zwischen Krankheitsform und Lebensqualität ausgehen, was sich mit der Literatur deckt, laut der es keine nennenswerten Unterschiede zwischen Hämophilie A- und Hämophilie B-Patienten in ihrer Symptomatik, Behandlung und Schwere gibt (siehe Abschnitt 1.5.).

Da der Schweregrad innerhalb beider Gruppen relativ gleichverteilt ist (siehe Tabelle 14), kann man davon ausgehen, dass dieser Faktor zu keiner Verzerrung der Ergebnisse geführt hat. Jedoch stellt sich bei dieser Fragestellung die Frage der Generalisierbarkeit, da aufgrund der deutlich höheren Frequenz der Hämophilie-A-Patienten eventuell eine Vergleichbarkeit der beiden Stichproben nicht ausreichend gegeben ist. Daher sollte man Aussagen in diesem Zusammenhang mit Vorsicht begegnen.

7 Zusammenfassung der Ergebnisse

Beim Vergleich der Mittelwerte des krankheitsspezifischen Fragebogens (HAEMO-QoL-A) und der beiden generischen Instrumente (SF-36 und NHP) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität lassen sich bezüglich verschiedener Merkmale von Hämophilie-Patienten folgende Aussagen treffen:

Beim Vergleich von Patienten ohne mit Patienten mit medizinischer Behandlung ergeben sich signifikante Unterschiede in allen Bereichen der eingesetzten Verfahren. Demnach weisen Patienten ohne Behandlung eine höhere Lebensqualität auf als Patienten, die bereits eine oder mehrere Behandlungen erfahren haben. Auch hinsichtlich der unterschiedlichen Behandlungsanzahl ergeben sich überwiegend signifikante Unterschiede, mit Ausnahme der Skala emotionale Reaktion des NHP ($p = ,155$). Einzelne Gruppenvergleiche zeigen durchgehend eine höhere Lebensqualität von Patienten mit weniger Behandlung gegenüber Patienten mit mehr Behandlungen. Bei allen Subskalen des HAEMO-QoL-A und der SF-36 werden ausschließlich linear verlaufende Gruppendifferenzen verdeutlicht: Patienten ohne Behandlung weisen höhere Werte auf als Patienten mit einer Behandlung, und Patienten mit einer Behandlung erreichen höhere Scores als Patienten mit zwei oder drei Behandlungen. Die Lebensqualität sinkt also entgegen der Vermutung mit ansteigender Behandlungszahl, was sich durch den signifikanten Zusammenhang zwischen dem Schweregrad und der Behandlungsanzahl erklären lässt ($r = ,763$). Beim Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie A und B lassen sich insgesamt kaum signifikante Unterschiede feststellen.

Bei der Frage nach der besten Diskriminanzvalidität schneidet die SF-36 insgesamt am besten ab: Mittelwertsvergleiche mittels einfaktorieller Varianzanalyse verdeutlichen in allen Subskalen signifikante Unterschiede zwischen den drei Krankheitsschweregraden, und zeigt im Durchschnitt die höchsten Werte an relativer Validität ($\bar{x} = 21,22$ im Vergleich zu $\bar{x} = 17,61$ (HAEMO-QoL-A) und $\bar{x} = 10,00$ (NHP)). Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in den Effektstärken, die ebenfalls auf eine knapp bessere Differenzierungsfähigkeit der SF-36 hindeuten ($\bar{x} = 0,38$ im Vergleich zu $\bar{x} = 0,37$ (HAEMO-QoL-A) und $\bar{x} = 0,21$ (NHP)). Boden- bzw. Deckeneffekten sind bei allen Instrumenten vorzufinden, wobei sie bei der SF-36 lediglich drei der acht Subskalen betreffen, bei den anderen zwei Instrumenten hingegen alle Subskalen.

Die Analyse der ROC-Kurven zeigt erneut eine Überlegenheit der SF-36. Dies macht sich in der relativ homogenen umgekehrten L-Form aller Skalen bemerkbar, die sich weit abseits der diagonalen Bezugslinie befinden. Die Kurvenform der HAEMO-QoL-A ist ebenfalls noch

erheblicher günstiger als die des NHP, fällt jedoch durch die Skala Sorgen mit dem schlechtesten Verlauf auf. Die AUC-Werte zeigen ebenfalls an, dass die SF-36 die beste Diskriminierungsfähigkeit aller Verfahren besitzt ($\bar{x}=0,84$), knapp dahinter liegt der HAEMO-QoL-A mit $\bar{x}=0,82$, und das NHP weist im Durchschnitt die niedrigsten AUC-Werte auf ($\bar{x}=0,72$). Insgesamt ist also die SF-36 am besten zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geeignet, und von der Verwendung des NHP ist bei dieser Patientenpopulation eher abzuraten. Das insgesamt schlechtere Abschneiden des HAEMO-QoL-A gegenüber der SF-36 kommt vor allem durch die auffallend niedrige Validität der Subskala Sorgen im Vergleich zu den ansonsten gut abschneidenden Subskalen des Instruments zustande.

Insgesamt fällt auf, dass die psychometrischen Charakteristika bezüglich der Diskriminanzvalidität besser für die körperlichen Subskalen aller drei Verfahren ausfallen, es ist also leichter, nach physischen Kriterien Hämophilie-Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad zu unterscheiden als auf psychischem Niveau.

8 Kritik und Ausblick

Was die generelle Durchführung der Untersuchung betrifft, lässt sich sagen, dass die Rekrutierung der Teilnehmer sehr gut funktioniert hat. Die Teilnehmer, die gefragt wurden, willigten alle zur Bearbeitung der Fragebogen ein, und ansonsten kam es zu keinen nennenswerten Vorkommnissen. Die Position des Wartezimmers war sehr günstig, da es etwas abgelegen und somit ruhig war. Also kam es zu keinen geräuschbedingten oder sonstigen Störungen, und die Teilnehmer konnten die Fragebogen in Ruhe bearbeiten. Insgesamt waren immer nur wenige (maximal vier oder fünf) Teilnehmer zur gleichen Zeit im Wartezimmer vorzufinden, was die Atmosphäre ebenfalls entspannter und ruhiger machte. Die Fragebögen waren dem Eindruck nach zu urteilen für die Patienten leicht verständlich, was sich darin äußerte, dass es sehr wenige Nachfragen zu Begriffen oder Formulierungen gab, und aus dem Antwortverhalten wurden keine systematischen fehlerhaften Bearbeitungen erkenntlich.

Allerdings wirkten die Patienten teilweise überfordert mit dem langen Umfang der Fragebögen, und ihre Motivation sank sichtlich mit zunehmender Bearbeitungszeit. Dies machte sich durch verbale Bemerkungen wie „Das geht ja immer noch weiter“ oder Seufzen angesichts der noch anstehenden Fragenanzahl bemerkbar. Dieser Faktor kann durch den erhöhten Stress und Ermüdung bzw. Nachlassen der Konzentration eventuell zu Beeinträchtigungen beim Beantworten der Fragen und somit zu Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben. Besonders deutlich wurde

dies in Bezug auf den HAEMO-QoL-A: hier kam es bei einigen Teilnehmern zu einer offensichtlich ungenauen Bearbeitung, die sich beispielsweise durch das Einkreisen ganzer Blöcke oder Auslassen einer Reihe von Items zeigte. Dies weist darauf hin, dass einige Items nicht genau gelesen wurden, und von dem Inhalt einer Frage auf die andere geschlossen wurde. Dies ist insofern besonders bedenklich, als dass einige Items in der Reihe anders poliert waren und somit bei genau diesen Items ein plötzlich gegensätzlicher Wert (0 statt 100 oder umgekehrt) sich inhaltlich nicht mit den sonstigen Angaben deckte. Dies spricht dafür, dass einige Items gar nicht oder zu flüchtig gelesen wurden und daher die Antworten zu stark generalisiert wurden. Dies hätte eventuell vermieden werden können, indem die Teilnehmer darauf hingewiesen werden, dass alle Items genau zu lesen seien, da der Inhalt von Frage zu Frage sehr unterschiedlich ist, und einige Items positive und andere negative Aussagen zum Gesundheitszustand sind. Kritisch anzumerken bei der optischen Gestaltung des HAEMO-QoL-A ist die dichte Reihung der Fragen, weshalb es extrem leicht ist, in der Zeile zu verrutschen. Offensichtliche Hinweise gab es darauf jedoch kaum; bei ein paar Teilnehmern wurde dieses Problem durch zwei Kreuze in einer Reihe und ein fehlendes Kreuz in der nächsten Zeile ersichtlich.

Ein weiterer Kritikpunkt zur inhaltlichen Gestaltung des HAEMO-QoL-A liegt in einer mangelhaften Berücksichtigung des Schmerzes. Da es in der Literatur vermehrte Hinweise darauf gibt, dass der Schmerz eine wichtige Rolle in der Symptomatik der Hämophilie spielt (siehe Abschnitt 1.9.), ist es verwunderlich, dass er in einem krankheitsspezifischen Instrument keine Beachtung findet. Er wird nicht einmal bei einzelnen Items genauer erwähnt, geschweige in Form einer ganzen Skala, die wohl bei seiner Relevanz für die Krankheitssymptomatik berechtigt bzw. auch angebracht wäre. Selbst die beiden verwendeten krankheitsübergreifenden Instrumente, die SF-36 und das NHP, besitzen eine Schmerzskala. Hingegen wird die Dimension Sorgen im Fragebogen sehr stark betont, die sich jedoch im Zuge der Validitätsanalyse als ungeeignet für eine Differenzierung der Hämophilie-Patienten erwies. Auf Basis der aktuellen Ergebnisse sollte diese Skala dringend überarbeitet werden.

Das durchgängige Vorfinden von Boden- und Deckeneffekten bei allen verwendeten Verfahren ist zwar nicht ideal, ist aber insofern nicht besonders problematisch, da sich diese ausschließlich im Bereich der Pole befinden, die mit hoher Lebensqualität einhergehen. Gäbe es Boden- und Deckeneffekte hingegen in den Wertebereichen, die mit einer niedrigen gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen, würde dies durchaus ein bedeutendes Problem darstellen, da es gerade bei Personen, die sehr schlechte Werte aufweisen, wichtig ist, genau zu differenzieren, da diesen Fällen besonderes Interesse gilt.

Im Zusammenhang mit dem Vergleich der Lebensqualität der Patienten mit Hämophilie A und B wirft sich aufgrund der geringen Stichprobengröße der Patienten mit Hämophilie B (n=21) im Vergleich zu Hämophilie A (n=73) aufgrund des extremen Größenunterschiedes und der geringen Anzahl der Patienten mit Hämophilie B die Frage einer hinreichenden Generalisierbarkeit auf.

Betrachtet man die gesamten Ergebnisse, die sich im Zusammenhang mit der vorliegenden Studie ergeben, kommt man zu dem Schluss, dass es aktuell noch kein geeignetes krankheitsspezifisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gibt. Fünf der sechs Subskalen des HAEMO-QoL-A sind laut Analyse der Diskriminanzvalidität zwar zufriedenstellend, durch die äußerst bescheidenen Kennwerte der Skala Sorgen bedarf der Fragebogen jedoch dringender Überarbeitung und ist als gesamtes Verfahren noch nicht hinreichend für eine zuverlässige und gültige Messung der Lebensqualität.

In der zukünftigen Forschung sollte daher primär auf die Entwicklung eines krankheitsspezifischen Instruments für Hämophilie gedrängt werden, das sich beim Einsatz an verschiedenen Stichproben als valide erweist und insgesamt auf psychometrischer Ebene in allen Subskalen zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Ein wissenschaftlich fundiertes Verfahren würde die klinische Relevanz der Messung von Lebensqualität bei Hämophilen betonen und somit zunehmende Anerkennung in der Gesundheitsökonomie finden. Damit würde ebenfalls die Durchführung von Kosten-Nutzen-Analysen von medizinischer Behandlungsprozeduren unterstützt werden, die vor allem schweren Krankheitsfällen nützen würden. Letztendlich würde es zu dem vermehrten Einsatz verschiedener Methoden kommen können, die gezielt die problematischen Bereiche der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Hämophilie verbessern könnten.

Health-related quality of life in haemophilia patients: comparison of one specific and two generic questionnaires regarding their discriminative validity

The main objective of the study was to compare the discriminative validity between one specific and two generic questionnaires that assess health-related quality of life in haemophilia patients in order to evaluate what type of approach is more suitable for this disease population.

Methods: The data of 97 haemophilia patients between the age of 20 and 71 years including each severity level were collected in the haemophilia centre of St. Thomas & Guys' Hospital London. The Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (HAEMO-QoL-A) was used as a specific questionnaire, and the Short Form Health Survey (SF-36) as well as the Nottingham Health Profile (NHP) were the generic questionnaires of choice.

Results: The sample displayed superior psychometric values for the SF-36 regarding the relative validity, effect sizes and ROC-curves for its subscales. Thus, you can conclude that this generic questionnaire is most suitable for differentiation between patients with mild, moderate and severe haemophilia. The HAEMO-QoL-A exposed insufficient validity in the subscale 'worries', and is therefore overall less applicable. The results from nearly all NHP subscales suggested a deficient capacity to discriminate between patients of the three severity levels which argues against its use in this patient population.

Vergleich der Diskriminanzvalidität zwischen einem krankheitsspezifischen und zwei generischen Instrumenten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Hämophilie-Patienten

Das Hauptziel der Studie lag in dem Vergleich der Diskriminanzvalidität zwischen einem krankheitsspezifischen und zwei generischen Instrumenten zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an Hämophilie-Patienten, um Aufschluss darüber zu erlangen, welches der beiden Arten von Verfahren besser für die Anwendung an dieser Patientenpopulation geeignet ist.

Methoden: Im Hämophilie-Zentrum des St. Thomas & Guys' Krankenhaus in London wurden die Daten von insgesamt 97 Hämophile-Patienten zwischen 20 und 71 Jahren aller drei Schweregrade erhoben. Als Verfahren wurde zum einen der Haemophilia-specific Quality of Life Questionnaire for Adults (HAEMO-QoL-A) als krankheitsspezifisches und die Short Form Health Survey (SF-36) sowie das Nottingham Health Profile (NHP) als generisches Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet.

Ergebnisse: Es zeigte sich in der Stichprobe eine Überlegenheit der SF-36, da die Subskalen dieses Instruments unter Einbeziehung der relativen Validität, der Effektstärken, und der ROC-Kurven am besten zwischen Patienten mit milder, moderater und schwerer Hämophilie differenzieren. Der HAEMO-QoL-A schnitt aufgrund der unzureichend validen Skala ‚Sorgen‘ im Vergleich schlechter ab. Fast alle Ergebnisse der Subskalen des NHP zeigen eine geringe Diskriminierungsfähigkeit für die drei Schweregrade an, was gegen seine Verwendung in dieser Patientenpopulation spricht.

II Literaturverzeichnis

- Auerswald, G., Bardenhauer, J., Giersdorf, G., Klamroth, R. & Krammer-Steiner, B. (2010). *Schmerz und mehr. Ein Ratgeber für erwachsene Patienten mit Blutungsneigung*. Stuttgart: Trias.
- Bullinger, M. (1997). Gesundheitsbezogene Lebensqualität und subjektive Gesundheit. *Zeitschrift für Psychotherapie, Psychosomatik und Medizinische Psychologie*, 47, 41–65.
- Bullinger, M. (2000). Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health-Survey. *Bundesgesundheitsbl– Gesundheitsforsch– Gesundheitsschutz*, 43, 190–197.
- Bullinger, M. & Kirchberger, I. (1998). *Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF-36)*. Göttingen: Hogrefe
- Bullinger, M., Ravens-Sieberger, U. & Siegrist, J. (2000). Gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Medizin – eine Einführung. In M. Bullinger, J. Siegrist & U. Ravens-Sieberger (Hrsg.), *Lebensqualitätsforschung aus medizinpsychologischer und -soziologischer Perspektive. Jahrbuch der Medizinischen Psychologie 18* (S. 11—21). Göttingen: Hogrefe.
- Canadian Haemophilia Society (2013a). *The diagnosis of haemophilia*. Retrieved March 6, 2014, from <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-diagnosis-of-hemophilia/>
- Canadian Haemophilia Society (2013b). *The history of haemophilia*. Retrieved March 6, 2014, from <http://www.hemophilia.ca/en/bleeding-disorders/hemophilia-a-and-b/the-history-of-hemophilia/>

CSL Behring (2013a). *Haemophilia A. Factor VIII Deficiency*.

Retrieved March 6, 2014, from

<http://www.cslbehring.com/products/inherited-bleeding-disorders-Hemophilia-A-Factor-VIII-Deficiency.htm>

CSL Behring (2013b). *Haemophilia B. Congenital Factor IX Deficiency*.

Retrieved March 6, 2014, from

<http://www.cslbehring.com/products/inherited-bleeding-disorders-Hemophilia-B-congenital-factor-IX-deficiency.htm>

Department for Work & Pensions (2013). *What is haemophilia?* Retrieved December

6, 2013, from <http://www.dwp.gov.uk/publications/specialist-guides/medical-conditions/childrens-medical-guides/haemophilia/what-is-haemophilia/>

Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) (2013).

Erbgänge und Begriffsdefinitionen. Zugriff am 15.11.2013. Verfügbar unter

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren/module/erbgaenge-und-begriffsdefinitionen>

Deutsches Referenzzentrum für Ethik in den Biowissenschaften (DRZE) (2013). *Prädiktive*

genetische Testverfahren. Zugriff am 06.09.2013. Verfügbar unter

<http://www.drze.de/im-blickpunkt/praediktive-genetische-testverfahren>

Fischer, B. (2006). *Hämophilie*. Unveröffentlichte These, Formatio private

Berufsfachschule für Physiotherapie Landshut.

Glatzer, W. & Zapf, W. (1984). *Lebensqualität in der Bundesrepublik*.

Objektive Lebenslagen und subjektives Wohlbefinden. Frankfurt am Main:

Campus.

Health and Social Care Information Centre (2013). *Patient Reported Outcome Measures*.

Retrieved September 6, 2013, from <http://www.hscic.gov.uk/proms>

Khoriaty, R., Taher, A., Inati, A. & Lee, C. (2005). A comparison between prophylaxis and

on-demand treatment for severe haemophilia. *Clinical and Laboratory Haematology*, 27, 320–323.

Kohlmann, T., Bullinger, M., Kirchberger-Blumenstein, I. (1997). Die deutsche Version des Nottingham Health Profile (NHP): Übersetzungsmethodik und psychometrische Validierung. *Sozial- und Präventivmedizin*, 42, 175 – 185.

Koller, M. & Lorenz, W. (2002). Quality of life: a deconstruction for clinicians. *Journal of the Royal Society Medicine*, 95, 481–488.

Lang, F. & Lang, P. (2007). *Basiswissen Physiologie* (2. Aufl.). Heidelberg: Springer.

Miesbach, W., Müller, M. M., Geisen, C. & Seifried, E. (2010). Die Krankheit der Könige verstehen und behandeln. *Forschung Frankfurt*, 10, 54–60.

National Health Service (2013). *Haemophilia*. Retrieved September 6, 2013, from <http://www.nhs.uk/conditions/Haemophilia/Pages/Introduction.aspx>

Octapharma GmbH (2013). *Hämophilie*. Zugriff am 06.09.2013. Verfügbar unter <http://www.octapharma.at/de/anwendungsgebiete/haemophilie.html>

Pfizer Pharma GmbH (2013). *Geschichte der Faktorpräparate*. Zugriff am 13.11.2013. Verfügbar unter http://www.haemophilie-life.de/Patientenbereich_Haemophilie_Bluterkrankheit/p_geschichte_faktorpraeparate.aspx

Remor, E., Young, N.L., v. Mackensen, S. & Lopatina, G. (2004). Disease-specific quality-of-life measurement tools for haemophilia patients. *Haemophilia*, 10, 30–34.

Renneberg, B. & Hammelstein, P. (2006). *Gesundheitspsychologie*. Heidelberg: Springer DE.

Rentz, A., Flood, E., Altisent, M., Bullinger M., Klamroth, R., Garrido, R. P. et al. (2008). Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-

related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia*, 14, 1023–1034.

Riva, S., Bullinger, M., Amann, E. & Mackensen, S. (2010). Content comparison of Haemophilia Specific Patient-Rated Outcome Measures with the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8:139.

Schumacher, J., Klaiberg, A. & Brähler, E. (Hrsg.) (2003). *Diagnostik von Lebensqualität und Wohlbefinden – Eine Einführung. Diagnostische Verfahren zu Lebensqualität und Wohlbefinden*. Göttingen: Hogrefe.

Taylor, W.J., Colvine, K., Gregory, K., Collins, J., McQueen, F.M. et al. (2008). The Health Assessment Questionnaire Disability Index is a valid measure of Physical functioning in gout patients. *Clinical and Experimental Rheumatology* (2008), 26, 620–626.

Universitätsklinikum Düsseldorf (2013). *Hämophilie*. Zugriff am 18.12.2013. Verfügbar unter <http://www.uniklinik-duesseldorf.de/unternehmen/institute/institut-fuer-haemostaseologie-haemotherapie-und-transfusionsmedizin/haemophilie-zentrum-hccc/haemophilie-von-willebrand-syndrom/>

v. Depka Prondzinski, M. & Kurnik, K. (2008). *Hämophilie. Ein Leitfaden für Patienten*. Stuttgart: TRIAS.

Weiland, F. (2013). *Blutgerinnung*. Zugriff am 15.11.2013. Verfügbar unter <http://www.onmeda.de/behandlung/blutgerinnung-extrinsic-system-1229-2.html>

Zaiden, R. A. (2013a). *Haemophilia A. Prognosis*. Retrieved September 6, 2013, from <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#aw2aab6b2b6aa>

Zaiden, R.A. (2013b). *Practice Essentials*. Retrieved September 6, 2013, from <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#aw2aab6b2b1aa>

Zaiden, R. A. (2013c). *Background*. Retrieved March 6, 2014, from
<http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#aw2aab6b2b2>

III Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hämoglobin--Molekül (Mader, 1997. Retrieved March 6, 2014, from http://www.sciencecases.org/tazswana4.asp).....	S. 11
Abbildung 2: Die vier Schritte der Hämostase (Brunicardi, Andersen, Billar, Dunn, Hunter & Matthews, 2009. Retrieved March 6, 2014, from http://www.uptomed.ir/Digimed.ir/schwartz/Schwartz/Chapter%204.%20Hemostasis,%20Surgical%20Bleeding,%20and%20Transfusion.htm	S. 15
Abbildung 3: Der Aufbau einer menschlichen DNA (Liebisch, 2013). Zugriff am 6.3.2014. Verfügbar unter http://www.myelom.org/das-myelom/prognnbspmarker-stadieneinteilung.html	S. 16
Abbildung 4: Vererbung der Hämophilie (Octapharma GmbH, 2013). Zugriff am 6.3.2014. Verfügbar unter http://www.octapharma.de/de/anwendungsgebiete/haemophilie.html	S. 17
Abbildung 5: Entwicklung der Hämophilie über die Zeit	S. 26
Abbildung 6: Altersverteilung der Teilnehmer.....	S. 58
Abbildung 7: Geschlechterverteilung.....	S. 59
Abbildung 8: Verteilung des Hämophilie-Typs über die Stichprobe.....	S. 60
Abbildung 9: Verteilung des Hämophilie-Schweregrads über die Stichprobe.....	S. 61
Abbildung 10: Vorhandensein einer Behandlung.....	S. 62
Abbildung 11: Häufigkeiten der verschiedenen Behandlungsformen.....	S. 63
Abbildung 12: Verteilung der Anzahl der Behandlungsformen.....	S. 64
Abbildung 13: LQ-Werte aus dem Haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults.....	S. 65

Abbildung 14: LQ-Werte aus dem Nottingham Health Profile.....	S. 66
Abbildung 15: LQ-Werte aus der Short Form Health Survey 36.....	S. 67
Abbildung 16: Disability-Index getrennt nach Schweregrad.....	S. 68
Abbildung 17: Analogskalen des HAQ-FDI im Zusammenhang mit dem Schweregrad der Hämophilie.....	S. 69
Abbildung 18: Vergleich der Mittelwerte für Patienten ohne Behandlung mit Patienten mit Behandlung für HAEMO-QoL-A.....	S. 70
Abbildung 19: Vergleich der Mittelwerte für Patienten ohne Behandlung mit Patienten mit Behandlung für NHP.....	S. 71
Abbildung 20: Vergleich der Mittelwerte für Patienten ohne Behandlung mit Patienten mit Behandlung für SF-36	S. 72
Abbildung 21: Mittelwertvergleiche der drei Behandlungsgruppen für HAEMO-QoL-A.....	S. 77
Abbildung 22: Mittelwertvergleiche der drei Behandlungsgruppen für NHP.....	S. 78
Abbildung 23: Mittelwertvergleiche der drei Behandlungsgruppen für SF-36.....	S. 79
Abbildung 24: Relative Häufigkeiten der Werteausprägungen in der Skala soziale Isolation (NHP)	S. 84
Abbildung 25: Relative Häufigkeiten der Werteausprägungen in der Skala körperliche Rollenfunktion (SF-36).....	S. 85
Abbildung 26: ROC-Kurven für die Subskalen des HAEMO-QoL-A.....	S. 87
Abbildung 27: ROC-Kurven für die Subskalen des NHP.....	S. 88

Abbildung 28: ROC-Kurven für die Subskalen der SF-36.....	S. 90
---	-------

IV Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schematische Darstellung der Antigene und Antikörper im AB0— Blutgruppensystem (Deutsches Rotes Kreuz, 2013. Zugriff am 6.3.2014. Verfügbar unter http://www.drk-blutspende.de/bildung-und-wissen/wissen/vererbung_ab0.php	S.12
Tabelle 2: Klassifikation von Hämophilie-Typen.....	S. 28
Tabelle 3: Darstellung der Schweregrade im Zusammenhang mit der Restaktivität der Gerinnungsfaktoren.....	S. 18
Tabelle 4: Darstellung der Dimensionen des HAEMO-QoL-A mit Beispielitems.....	S. 48
Tabelle 5: Darstellung der Dimensionen des Nottingham Health Profiles mit Beispielitems.....	S. 49
Tabelle 6: Darstellung der Skalen des HAQ-FDI mit Beispielitems.....	S. 52
Tabelle 7: Einfaktorielle Varianzanalyse für Behandlungen (HAEMO-QoL-A).....	S. 73
Tabelle 8: Einfaktorielle Varianzanalyse für Behandlungen (NHP).....	S. 74
Tabelle 9: Einfaktorielle Varianzanalyse für Behandlungen (SF-36).....	S. 75
Tabelle 10: T-Test zur Lebensqualität bei Hämophilie A und Hämophilie B.....	S. 76
Tabelle 11: Verteilung der Schweregrade über Hämophilie A und B.....	S. 77
Tabelle 12: Einfaktorielle Varianzanalyse von HAEMO-QoL-A, NHP und SF-36 in Abhängigkeit der Schweregrade.....	S. 81
Tabelle 13: Relative Validität der Subskalen (HAEMO-QoL-A, NHP, SF-36) Standardisierung bezüglich $F_{\min}$	S. 83
Tabelle 14: AUC-Werte (HAEMO-QoL-A, NHP, SF-36).....	S.86

ANHANG

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG DES PATIENTEN

Thank you for taking the time to be part of my survey.

I am a psychology student at Vienna University. My name is Helena Wehling and I can be contacted at helenawehling@gmx.de.

The reason for this survey is that I am conducting a study for my thesis, which is about the health-related quality of life in hemophilia patients. For this project I depend on as much information as possible that I will collect from the data in four questionnaires. I am therefore asking if you would agree to participate in my research by answering them.

The questionnaires take approximately 20-30 minutes to answer.

You do not have to participate at all, or, even if you agree now, you can terminate your participation at any time without prejudice. Furthermore, you do not have to answer individual questions if you don't want to answer. Your name will not be attached to the questionnaire and I will insure that your participation remains confidential. This consent form will be kept separate from the questionnaire for all participants.

Your response may be included in the paper I will write at the conclusion of this assignment; however, your responses would be anonymous and nobody could connect your responses with you as an individual.

A benefit by participating in this study is a potentially crucial contribution to the optimization of adequate treatments for hemophilia patients, as well as better assessment instruments for their quality of life.

If you have any questions or concerns, please feel free to contact me at helenawehling@gmx.de or my supervisor, Dr. Reinhold Jagsch at reinhold.jagsch@univie.ac.at.

Participant signature

Date

Researcher Signature

Dat

Lebenslauf



HELENA WEHLING

AUSBILDUNG

1994-1998	Grundschule Bierbaum, Lüdenscheid (Integrationsklasse)
1998-2007	Geschwister-Scholl Gymnasium, Lüdenscheid
2007-2008	Auslandsjahr in Australien („Work & Travel“)
Oktober 2008	Beginn des Psychologie-Diplomstudiums an der Universität Wien

PRAXIS

Februar und Juli 2012:

Psychologisches Pflichtpraktikum am St. Thomas' & Guy's Hospital London

Tätigkeitsbereiche: Supervision in den Bereichen Intelligenzdiagnostik bei Hämatologie-Patienten, gesundheitspsychologische Beratung von Schmerz-Patienten, psychiatrischer Liaisonsdienst und Diätetik, Teilnahme an Falldiskussionen

Kontakt: helenawehling@gmx.de

