

Aus der
Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Kommissarischer Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. Th. Verse

***Wirksamkeit der oralen Applikation von Tranexamsäure bei
Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie
(HHT oder Morbus Rendu-Osler-Weber)***

*DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES GRADES
EINES DOKTORS DER MEDIZIN*

**DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2005

vorgelegt von: Marcus Kübler
geb. am 08.01.1970 in Stuttgart

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	3
	Summary	5
2.	Einleitung	
2.1	Das Krankheitsbild des Morbus Osler	7
2.2	Epistaxis als häufigstes Symptom – Behandlungsmethoden	11
2.3	Tranexamsäure - Cyclokapron®	12
2.3.1	Nebenwirkungen	14
2.4	Zielsetzung der Studie	14
3.	Material und Methoden	
3.1	Studiendesign und Vorbereitung	15
3.2	Ein- /Ausschlusskriterien	16
3.3	Studienkollektiv	16
3.4	Studienablauf	18
3.5	Endpunkte	19
3.6	Studienmedikation und Eigenmedikation	19
3.7	Statistik	20
4.	Ergebnisse	
4.1	Demografische Daten	22
4.2	Hämoglobin	23
4.3	Hämatokrit	30
4.4	Epistaxis-Score	31
4.5	Responder, Paradox-Responder, Non-Responder	39
4.6	Eisenstoffwechsel	39

4.7	Wirksamkeitsbeurteilung durch die Patienten	42
4.8	Blutgerinnung	44
4.9	Unerwünschte Ereignisse und wichtige Patientenverläufe	45
5.	Diskussion	46
5.1	Responder	48
5.2	Paradox-Responder	51
5.3	Non-Responder	52
5.4	Eisenstoffwechsel	53
5.5	Wirksamkeitsbeurteilung durch die Patienten	54
5.6	Blutgerinnung	54
5.7	Unerwünschte Ereignisse und mögliche Nebenwirkungen	55
5.8	Lebensqualität	57
5.9	Genetik	57
6.	Schlussfolgerung	58
7.	Literatur	59
8.	Anhang	64
9.	Danksagung	85
10.	Lebenslauf	86
11.	Veröffentlichung als Abstract	88
12.	Vorträge	88

1. Zusammenfassung

Die Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie (HHT) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. Rezidivierende Epistaxis sowie Angiodysplasien an Haut, Schleimhäuten und inneren Organen sind charakteristisch für diese Krankheit. Mehr als 90 % der Erkrankten sind von Epistaxis betroffen und dadurch in ihrer Lebensqualität wesentlich eingeschränkt.

Zur Therapie der rezidivierenden Epistaxis gibt es derzeit kein allgemein empfohlenes Behandlungskonzept. Die in der Literatur diskutierten Therapiemöglichkeiten sind zum einen konservativer/invasiver Art wie Brachytherapie, Gefäßembolisation oder verschiedene Formen der Lasertherapie, zum anderen operativer Art wie Dermoplastik oder der operative Verschluss der beiden Nasenöffnungen. Eine weitere Möglichkeit bietet die Therapie mit Antifibrinolytika und weiblichen Geschlechtshormonen.

Ziel dieser Studie war die Beurteilung des Effektes der oralen Applikation von Tranexamsäure bei Patienten mit gesicherter HHT, rezidivierender Epistaxis und Behandlungswunsch. Die Studie war als doppelblinde, plazebo-kontrollierte, 6-monatige Studie mit zwei parallelen Studienarmen und Cross-over-Design angelegt. Primäres Zielkriterium war die Änderung der Bluthämoglobinkonzentration (Hb), sekundäres Zielkriterium ein von uns neu entwickelter Epistaxis-Score, der aus dem Produkt von täglicher Epistaxisdauer und –intensität berechnet wurde. Es wurden 106 Patienten in ganz Deutschland kontaktiert, 34 voruntersucht, 23 randomisiert, 22 Patienten erhielten die Studientherapie. Zwei Patienten brachen die Studie ab. Eine vollständige Dokumentation gelang bei n=20 (n=9 w, n=11 m) Patienten im Alter von 34 bis 72 Jahren. Als Studienmedikation wurde das Verum in Form von 500 mg Tranexamsäure (Cyclokapron®) und das Placebo zum Vergleich in Form von 3x2 Tbl. pro Tag für jeweils 3 Monate verabreicht. Die statistische Auswertung erfolgte in Bezug auf einen Signifikanzwert von $\alpha=0,05$ mittels des Mann-Whitney-U-Tests sowie vergleichend mittels eines t-Tests in Anwendung auf die Periodendifferenz der Parameter.

Bei der Auswertung der Periodendaten („intention to treat“) für Hämoglobin [(6-3)-(3-0); primary outcome measure] liess sich kein statistisch signifikanter Hb-Anstieg darstellen.

Der Behandlungseffekt war hier 0,3 g/dl. Jedoch zeigte eine alternative Auswertung der Hb-Mittelwertperiodendifferenz $[(4+5+6)/3-(1+2+3)/3]$ einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt von +0,47 g/dl Hb-Änderung für die Verumgruppe ($p=0,01$). Der Epistaxis-Score zeigte ein signifikant besseres Ergebnis für die Verumphase. Für Gruppe 1 ($n=9$) war er 18,24 [rel. E] vs 54,96 [rel. E] in der Placebo-Phase. Für Gruppe 2 ($n=11$) war er 8,6 [rel. E] vs 25,35 [rel. E] in der Placebo-Phase. Im geometrischen Mittel ergaben sich unter Verum 26,73 Scorepunkte (Behandlungseffekt) weniger als unter Placebo, entsprechend einer Reduktion um 54,17 % des Blutungsverhaltens unter Placebo ($p=0,003$, Mann-W.-U-Test; $p=0,01$, T-Test).

Durch ein manuell optisches Verfahren anhand der Grafiken wie auch durch berechnete „cut-off-Werte“ wurde in Bezug auf das primäre und sekundäre Zielkriterium eine Einteilung der Patienten in Responder (steigender Hb-Wert, rückläufiger Epistaxis-Score in der Verumphase) Non-Responder (keine Änderung von Hb-Wert und Epistaxis-Score) und Paradox-Responder (fallender Hb-Wert, steigender Epistaxis-Score unter Verum) vorgenommen. Wir fanden 12 Responder, 6 Non-Responder und 2 Paradox-Responder. Eine eindeutige Erklärung des Blutungsverhaltens der Non-Responder und Paradox-Responder steht noch aus. An unerwünschten Ereignissen traten Diarrhoe (1x), Effluvium capillorum (1x), Cephalgie und Pruritus der Beine (1x) auf. Zwei Patienten änderten selbständig wegen fraglicher Nebenwirkungen ihre Medikamentendosis.

Zusammenfassend ist dies in dieser Art die erste Studie, welche die Wirksamkeit von Tranexamsäure bei HHT beweist. Mit Tranexamsäure läßt sich eine deutliche Reduktion der Epistaxis beim Morbus Osler erzielen. Der neu entwickelte Epistaxis-Score scheint für die Bemessung des Nasenblutens hierbei geeignet. Bei Auswertung nach dem primären Zielkriterium fand sich beim Morbus Osler kein signifikanter Effekt auf den Hämoglobinspiegel, ein solcher ließ sich jedoch bei einer ähnlichen Betrachtungsweise nachweisen.

Summary

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) is an autosomally dominant disorder of the fibrovascular tissue. Recurrent epistaxis as well as angiodysplasia of the skin, mucous membranes and inner organs are characteristic of this disease. More than 90 % of the patients are affected by epistaxis and their quality of life is severely impaired.

There still is no generally recommended treatment for recurrent epistaxis. Possible treatments discussed in the literature include non-operative methods like brachytherapy, vessel embolization or different kinds of laser therapy and operative treatments like dermoplasties or bilateral closure of the nostrils. Another possibility is the antifibrinolytic therapy and female sex hormone therapy.

The aim of this study was to judge the effect of tranexamic acid given orally in patients with confirmed HHT and recurrent epistaxis who desired treatment. The study was designed as a double-blind, placebo-controlled cross-over-study with two parallel study arms with a total duration of six months. The primary endpoint was an alteration of the blood hemoglobin concentration (hb), the secondary endpoint an new epistaxis score calculated from the product of the daily duration and the intensity of epistaxis. We contacted 106 patients all over Germany, 34 were examined, 23 were randomized, 22 patients received the study therapy. Two patients abandoned the study. Complete documentation was possible for 20 patients (9 female, 11 male, 34 to 72 years). The medication consisted of 3x2 tablets of 500 mg tranexamic acid (Cyclokaprona®) taken orally for a 3-month period or placebo. The statistical evaluation was based on a level of significance of $\alpha=0.05$ by means of the Mann-Whitney-U-Test. This was compared with a t-Test using the period difference of the parameters. The statistical comparison of the changes of the hb-levels during the periods [intention to treat; (6-3)-(3-0), primary outcome measure] did not show any statistically significant increase of the hemoglobin level. The treatment effect was 0,3 g/dl. However, an alternative evaluation of the mean periodic difference of the hb $[(4+5+6)/3-(1+2+3)/3]$ showed a statistically significant treatment effect of +0,47 g/dl hb for the verum group ($p=0.01$). The epistaxis score showed a significantly better result for the verum phase. In group 1 ($n=9$) it was 18.24

units vs 54.96 units in the placebo phase. In group 2 (n=11) it was 8.6 units vs 25.35 units in the placebo phase. As a geometric mean there were 26.73 score points (treatment effect) less under active treatment than under placebo corresponding to a reduction of 54.17 % of the bleeding shown under placebo (p=0.003, Mann-W.-U-Test; p=0.01, t-Test).

Based on a manual optical method using graphics as well as on calculated cut-off values, we divided the patients with respect to the primary and secondary endpoints into responders (rising Hb, declining epistaxis score in the verum phase), non-responders (no change of Hb and epistaxis score) and paradoxical responders (falling Hb, rising epistaxis score under verum). We found 12 responders, 6 non-responders and 2 paradoxical responders. We cannot give an explanation of the bleeding behaviour of the non-responders and paradoxical responders at the moment.

Diarrhea (1x), hair loss (1x), headaches and pruritus of the legs (1x) occurred as undesirable events. Two patients decreased their drug dose without consulting us due to questionable side effects.

In summary this is the first study of its kind showing that tranexamic acid taken orally leads to a significant reduction of epistaxis in HHT. Tranexamic acid can produce a significant reduction of epistaxis in Morbus Osler. The newly developed epistaxis score seems a suitable measure of nosebleeding. After the evaluation of the primary outcome measure we found no significant effect of the hemoglobin level in HHT, however we did find one with a similar statistical examination.

2. Einleitung

2.1 Das Krankheitsbild der hereditären hämorrhagischen Telangiektasie (Morbus Rendu-Osler-Weber)

Der Morbus Osler ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. Der vollständige Terminus dieser Erkrankung setzt sich aus den Namen der Erstbeschreiber RENDU (1896), OSLER (1901) und WEBER (1907) zusammen. HANES (1909) prägte die Bezeichnung „Hereditäre Hämorrhagische Telangiektasie, (HHT)“. Diese hat sich, nicht zuletzt wegen früherer heftiger Diskussion (BYAHATTI et al., 1997), in der wissenschaftlichen Literatur mehr und mehr durchgesetzt. Auch andere Autoren, wie SUTTON (1864), BABINGTON (1865) und LEGG (1876) werden als Erstbeschreiber diskutiert.

Die seltene HHT kommt weltweit in allen Rassen und ethnischen Gruppen vor (MARCHUK, 1998). Früher wurde die Prävalenz auf ein bis zwei Erkrankte pro 100.000 Einwohner geschätzt. Studien der 80er und 90er Jahre berichten über eine minimale Prävalenz von einem pro 39.000 Einwohnern in Nordengland (PORTEOUS et al., 1992) bis zu einem Betroffenen von 2351 Einwohnern für das Departement Ain in Frankreich (PLAUCHU et al., 1984).

Die HHT ist genetisch heterogen. Es werden zwei Gruppen unterschieden. Typ 1 ist charakterisiert durch Mutationen des Endoglings auf Chromosom 9q33-q34 (MC ALLISTER et al., 1994). Bei Typ 2 liegen Veränderungen im Bereich des Gens für die „activin receptor-like kinase 1“ (ALK-1-Gen) auf Chromosom 12q13 vor (JOHNSON et al., 1996). Phänotypisch unterscheiden sich die beiden genetischen Typen sicher im Vorhandensein von pulmonalen arteriovenösen Malformationen (PAVM). Diese treten bei Patienten mit HHT Typ 1 in 30-41 % der Fälle auf versus 0-14 % bei HHT Typ 2 (BERG et al., 1996; SHOVLIN et al., 1997; MARCHUK et al., 1998; MC DONALD et al., 2000). Möglicherweise ist der Phänotyp bei der HHT Typ 2 milder ausgeprägt und die Anzahl von symptomlosen Genträgern höher. Dies konnte jedoch statistisch nicht bekräftigt (JOHNSON et al., 1996) werden.

Die Gefäßpathogenese bei einem an Morbus Osler Erkrankten ist gekennzeichnet durch eine initiale Dilatation postkapillärer Venolen. Die Dilatation kann Arterien und Venen miteinbeziehen (b). Darauf folgt eine Elongation und Konvolutbildung (c). Durch die Rarifizierung des Kapillarnetzes entstehen AV-Shunts und begleitend ein perivaskuläres, mononukleäres Infiltrat (BRAVERMAN et al., 1990).

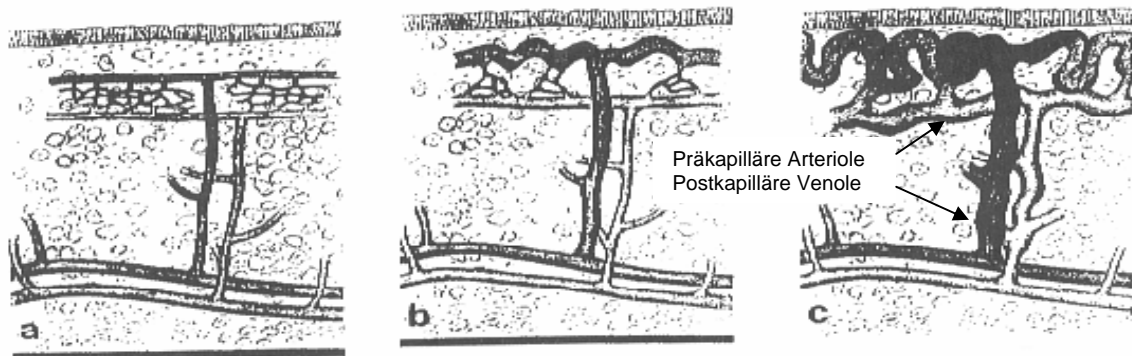


Abb. 2.1: Pathogenese von Angiodysplasien bei HHT. Normales Kapillarnetz zw. Vene und Arterie (a). Mit zunehmender Erkrankung kommt es zur progredienten Rarifizierung des Kapillarnetzes (b) mit resultierender Ausbildung von AV-Shunts (c) (übernommen aus WERNER et al, 1997; nach BRAVERMAN et al. ,1990)

Die Erkrankung ist hauptsächlich gekennzeichnet durch das Vorkommen von multiplen, vulnerablen, stechnadelkopfgrossen Telangiektasien. Bei etwa 50 % der Patienten treten sie in der zweiten und dritten Lebensdekade auf (PLAUCHU, 1989) und nehmen in ihrer Zahl mit dem Alter zu (PORTEOUS, 1992). Die Gefässmissbildungen finden sich im Gesichtsbereich an Haut und Schleimhäuten, insbesondere aber in der Nase und im Gastrointestinaltrakt. Daher sind Epistaxis und intestinale Blutungen häufige Symptome dieser Erkrankung.

Seit 1997 werden zur Diagnosestellung einer hereditären hämorrhagischen Telangiektasie die vier wichtigsten Manifestationen im „Curaçao-Kriterium“ (s. Tabelle 1) berücksichtigt (SHOVLIN et al., 2000). Es basiert auf rein klinischen Parametern wie spontaner, rezidivierender Epistaxis, multiplen und charakteristisch an Nase, Lippen, Mundhöhle oder Finger lokalisierten Telangiektasien, viszeralen Manifestationen [gastrointestinale, evtl. blutende Telangiektasien, pulmonale, hepatische oder zerebrale

arteriovenöse Malformationen (AVM)] sowie einer positiven Familienanamnese (d.h. ein Verwandter ersten Grades mit HHT). Für die exakte Anwendung dieses Kriteriums auf Verdachtsfälle ist das Wissen um die Möglichkeit von organischen Manifestationen auch ohne anamnestische und/oder klinische Hinweise wichtig (KJELDSEN, 1996).

Tabelle 2.1:

Das auf der Klinik basierende Curaçao-Kriterium zur Diagnosestellung der HHT (nach Shovlin et al., 2000). Beispiel: Ein Patient gibt an, dass er seit einem halben Jahr zweimal in der Woche Nasenbluten habe (Kriterium 1 erfüllt). Bei der anterioren Rhinoskopie finden sich beidseits im Septumbereich multiple typische Angiodysplasien (Kriterium 2 erfüllt). Der Patient gibt an, dass er ansonsten gesund sei (anamnestisch kein Hinweis für viszerale Beteiligung, Kriterium 3). Auch gibt es anamnestisch keinen Verwandten mit gehäuftem Nasenbluten oder einem anderen Hinweis auf eine HHT (Kriterium 4 nicht erfüllt). Zusammenfassend besteht nach dem Curaçao-Kriterium der Verdacht auf eine HHT (2 von 4 Kriterien erfüllt). Sinnvoll wäre es jetzt bei diesem Beispiel eine Gerinnungsstörung auszuschließen, anschließend nach viszeralen Manifestationen zu fahnden und gegebenenfalls Verwandte zur Untersuchung einzubestellen (nach GEISTHOFF, 2002).

1. Epistaxis Spontan und rezidivierend	
2. Telangiektasien Multipel und charakteristisch lokalisiert: Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase	
3. Viszerale Manifestation - gastrointestinale Telangiektasien (evtl. blutend) - pulmonale arteriovenöse Malformationen - hepatische arteriovenöse Malformationen - zerebrale arteriovenöse Malformationen	
4. positive Familienanamnese ein Verwandter ersten Grades mit HHT nach diesen Kriterien	
Nach Zahl der erfüllten Kriterien ergibt sich die Diagnose für das Vorliegen einer HHT	
<u>Anzahl erfüllter Kriterien</u>	<u>HHT-Diagnosesicherheit</u>
3 oder 4	sicher
2	möglich oder verdächtig
1 oder 0	unwahrscheinlich

Tabelle 2.2:

Inzidenzen der wichtigsten Manifestationen (GIT = gastrointestinal, AVM = arteriovenöse Malformation, P = pulmonal, C = cerebral, H = hepatisch). Abhängig von Studienpopulation, Diagnosekriterien für HHT und Untersuchungsmethode ergeben sich große Unterschiede. Bei * wurde nur eine größere Familie von HHT2-Patienten untersucht (Zitat aus GEISTHOFF, 2002)

Manifestation	Prävalenz [%]	Literatur
Epistaxis	78-96	PIANTANIDA, 1996; PLAUCHU, 1989
GIT-Blutung	13-44	GLUCKMAN, 1994; PLAUCHU, 1989
PAVM	5-50	GLUCKMAN, 1994, PIANTANIDA, 1996
CAVM	1-15	GLUCKMAN, 1994; PIANTANIDA, 1996
HAVM	3-17*	MATSUBARA, 2000*; PIANTANIDA, 1996

Bei der HHT treten die Symptome meist in der 3. bis 5. Lebensdekade auf. Erstmanifestationen vor dem 20sten und nach dem 60sten Lebensjahr sind möglich (PLAUCHU, 1989). Teilweise vergehen nach dem Auftreten erster Symptome mehrere Jahrzehnte bis zur Diagnosesicherung (REILLY, 1984). Bei der Verdachtsdiagnose einer HHT sollten Gerinnungsstörungen ausgeschlossen werden (GEISTHOFF, 2002). Eine sichere genetische Testung für HHT ist derzeit nicht möglich. Unklar ist auch, ob eine genetische Alteration in allen Fällen einen entsprechenden Phänotyp nach sich zieht. Die Wahrscheinlichkeit der Diagnose kann in Zweifelsfällen mit der Kapillarmikroskopie erhöht werden, da hier bei mehr als 80 % der Betroffenen auffällige Gefäße zu finden sind (MAGER, 2000).

2.2 Epistaxis als häufigstes Symptom – Behandlungsmethoden

Die Epistaxis ist meist die Erstmanifestation der HHT (REILLY, 1984). Grundsätzlich ist zwischen akuter und rezidivierender Epistaxis zu unterscheiden (GEISTHOFF, 2002). Mehr als 90 % der HHT-Patienten leiden unter rezidivierender Epistaxis (PLAUCHU, 1989). Hierbei spielt auch die psychische Belastung des Patienten eine wesentliche Rolle (GEISTHOFF, 2002).

Die Epistaxis lässt sich schwer behandeln. Es gibt bis dato keine optimale oder kurative Therapie. Therapieoptionen sind u.a. operativer oder nicht operativer Art. Zu den nicht operativen Methoden gehört das Einlegen einer Tamponade, systemische oder topische Hormontherapie mit weiblichen Geschlechtshormonen, die elektrische Koagulation, die Gefäßligatur, die Gefäßembolisation, die Brachytherapie oder die Lasertherapie mit z.B. dem Nd:YAG-, KTP- oder Argon-Laser. Operativ ist weiterhin eine Dermoplastik wie auch der Verschluss des Cavum nasi möglich (VAN CUTSEM, 1990; GEISTHOFF, 2002). Präventiv wird die Applikation weicher Nasensalbe empfohlen (WERNER, 1997). Als alternatives Therapiekonzept wurde schon vor Jahren die ϵ -Aminocapronsäure (EACA) in ihrer Wirkungsweise als Antifibrinolytikum eingesetzt (JASH, 1973; KWAAN, SILVERMAN, 1973; SABA et al., 1994; KORZENIK et al., 1994). Theoretischer Hintergrund dieses Therapieversuches war die Arbeit von KWAAN und SILVERMAN im Jahr 1973. Diese stellten durch in-vitro-Versuche an angiodysplastischem Gewebe von fünf HHT-Patienten eine vermehrte fibrinolytische Aktivität fest.

2.3 Tranexamsäure - Cyclokapron®

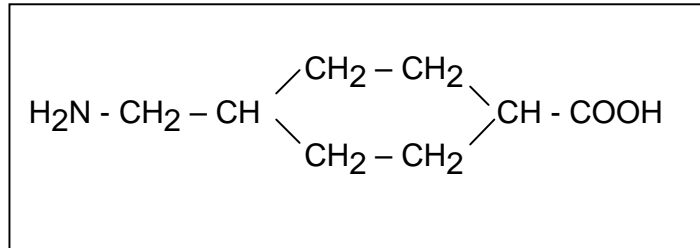


Abb. 2.2: Strukturformel von Tranexamsäure (Trans-4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure, ACA) nach DUNN, 1999.

Die Tranexamsäure ist ein synthetisches Derivat der Aminosäure Lysin. Der antifibrinolytische Effekt der Tranexamsäure beruht auf der reversiblen Blockade der Lysinbindungsstelle am Plasminogenmolekül. Dabei wird die Interaktion zwischen Plasminogen und der schweren Kette von Plasmin mit Fibrin und seiner Lysinbindungsstelle inhibiert. Dieser reversible Komplex besitzt geringere Bindungsaffinität zu Fibrin. Obgleich Plasmin unter diesen Umständen dennoch aus Plasminogen in Anwesenheit eines Geweb plasminogen-Aktivator (t-PA) gebildet wird, ist es nicht imstande, Fibrin in Untereinheiten zu spalten. Das klinische Resultat der pharmakologischen Wirkungsweise ist eine Verringerung von Blutungen.

Die maximale Plasmakonzentration von Tranexamsäure bei oraler Gabe wird nach 3 Stunden erreicht. Die Resorption erfolgt nahezu vollständig. Das Vorhandensein von Nahrungsbestandteilen im Gastrointestinaltrakt hat keinen Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Elimination nach intravenöser Gabe hat die Funktion x^3 , über 95 % des Wirkstoffes wird unverändert renal ausgeschieden. Die gesamte, kummulative Exkretion nach intravenöser Gabe beträgt näherungsweise 90% nach 24 Stunden. Von der im Körper zirkulierenden Gesamtmenge an Tranexamsäure sind nur 3 % an Plasminogen gebunden (ANDERSSON, 1965). Eine begleitende Heparintherapie beeinflusst die Aktivität von Tranexamsäure nicht (DUNN, 1999).

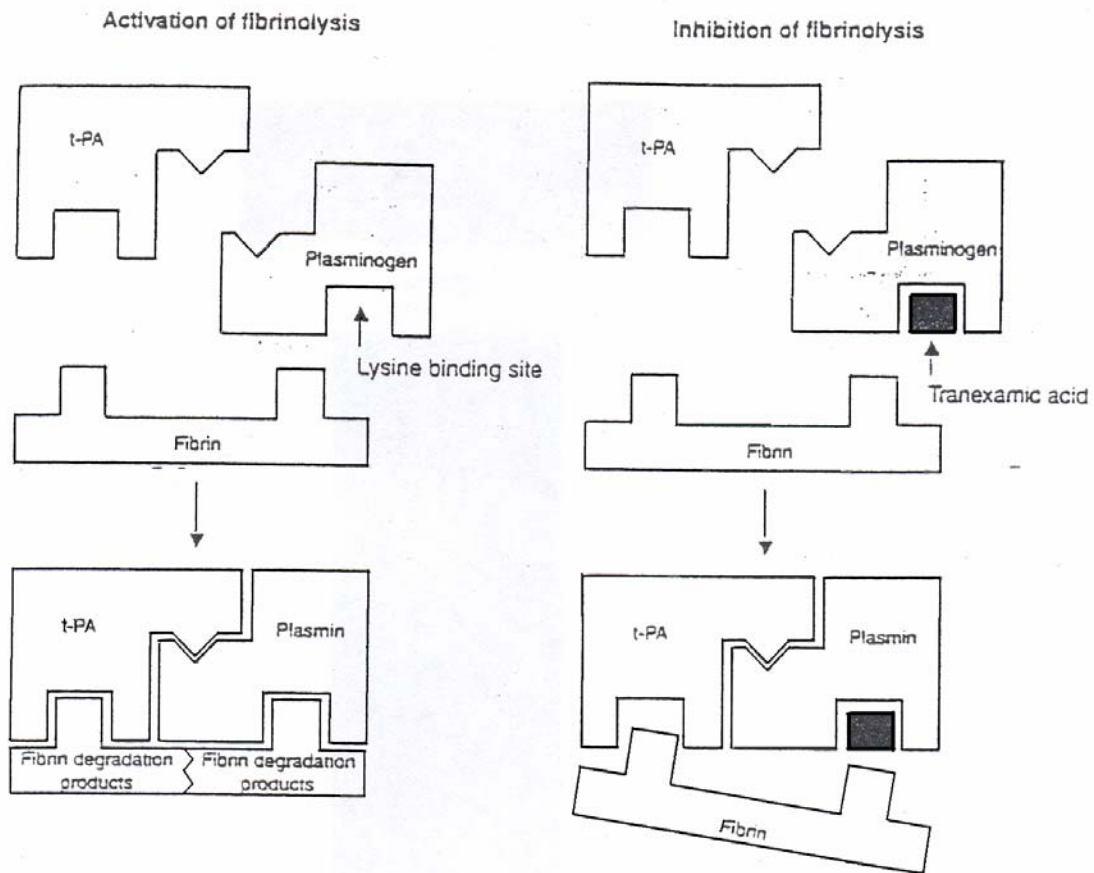


Abb. 2.3: Antifibrinolytische Wirkung von Tranexamsäure.

Üblicherweise bindet Plasminogen Fibrin an einer Lysin-Bindungsstelle. Die Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin geschieht in Anwesenheit des Gewebe-Plasmin-Aktivators (t-PA). Tranexamsäure blockiert reversibel die Lysin-Bindungsstelle und verhindert so die Bindung von Plasminogen an das Fibrinmolekül (aus DUNN, 1999).

KWAAN und SILVERMAN wendeten 1973 ϵ -Aminocapronsäure (EACA) bei einem Morbus-Osler-Patienten topisch an. Die Epistaxis sistierte darauf sofort. Im gleichen Jahr applizierte JASH (JASH 1973) bei 50 Patienten, 3 davon mit HHT erhielten EACA lokal. Bei akuter Epistaxis gab er nach Absaugen alter Blutkoagel EACA ad infusionem in das Cavum nasi. Bei 85 % der Patienten sistierte die Epistaxis sofort, bei 15 % nach mehrfacher Anwendung innerhalb von 24 Stunden. Die Therapie war bei den 3 Patienten mit hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie besonders erfolgreich. Ein Patient hatte während der folgenden 18 Monate keine bedeutende Blutung, bei dem

zweiten Patienten erhielt JASH ein ähnliches Ergebnis. Der dritte Patient zeigte unter Anwendung von EACA-Spray über 6 Monate ebenfalls keine ausgeprägte Blutung.

Die Substanz Tranexamsäure ist in Deutschland (Bundesrepublik) seit 1967 zugelassen. Im Durchführungsjahr der Studie (ROTE LISTE[®], 2003) waren zur oralen Applikation Anvitoff[®] Kps. 250 mg, Fa. Abbott, sowie Cyclokapron[®] Tbl. 500 mg, Fa. Pharmacia, auf dem pharmazeutischen Markt. Aktuell produziert die Firma J&J Wound Ethicon, Norderstedt, den Fibrinkleber Quixil mit Tranexamsäure. Die orale Darreichungsform von Tranexamsäure vertreibt zur Zeit die Firma Meda GmbH, Wiesbaden in Form von Cyclokapron[®] Tbl. 500 mg.

2.3.1 Nebenwirkungen

Tranexamsäure wird allgemein gut vertragen (DUNN, 1999). VERSTRAETE (1985) sowie die Rote Liste[®] 2003/2005 beschreiben Nausea, Emesis, Diarrhoe, orthostatische Regulationsstörungen und bei Langzeitbehandlung Störungen des Farbensinns als mögliche Nebenwirkungen. In sehr seltenen Fällen wurden bei Überdosierung Cephalgien, Vertigo, ein Hypotonus wie auch ein thrombotisches Ereignis beobachtet (DUNN, 1999). Einer Analyse von 256 Fallberichten mit Blutungszuständen bei Schwangeren zufolge konnte man bei Therapie dieser Patienten mit Tranexamsäure keinen thrombogenen Effekt finden (LINDOFF et al., 1993). Bei Hunden wurden bei sehr hohen Dosen über ein Jahr Retinaveränderungen beobachtet, nicht jedoch beim Menschen in therapeutischer Dosierung (EKVÄRN, 1983; DUNN, 1999).

2.4 Zielsetzung der Studie

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der Effektivität einer oralen Applikation von Tranexamsäure bei Patienten mit HHT im Bezug auf die rezidivierende Epistaxis.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Vorbereitung

Die Studie war als doppelblinde, randomisierte, plazebo-kontrollierte Phase III-Studie mit zwei parallelen Studiengruppen und Cross-over-Design ausgelegt. Sie wurde nach Genehmigung durch die Ethikkommission der saarländischen Ärztekammer vom 1. März bis 31. August 2002 in den Universitätskliniken des Saarlandes für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde in Homburg durchgeführt.

Es wurden Patienten in ganz Deutschland für diese Studie geworben. Dies geschah in Zusammenarbeit mit der Morbus-Osler-Selbsthilfe (e.V.). 106 interessierte Patienten wurden kontaktiert, davon unterzogen sich 34 einer Voruntersuchung. Diese wurde im Jahr 2001 vorgenommen. Das Vorliegen einer HHT mit rezidivierender Epistaxis wurde gesichert, Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Zusätzlich zur Routineblutuntersuchung wurden zur Erhebung des Gerinnungstatus laborchemisch Fibrinogen, Antithrombin III (AT III), Ristocetin Cofaktor (Rcof), Faktor VIII, Von-Willebrand-Faktor nach Laurell (vWFL), Protein S, Protein C, APC-Resistenz und Lupus Antikoagulans bestimmt. Alle Patienten willigten nach Aufklärung schriftlich in die Studienteilnahme ein.

3.2 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten mit einer gesicherten HHT bei mindestens 3 erfüllten Curaçao-Kriterien und rezidivierender, behandlungsbedürftiger Epistaxis aufgenommen. Von der Studie ausgeschlossen wurden Minderjährige oder nicht voll geschäftsfähige Patienten, Schwangere, Patienten mit Thromboseneigung oder Varikosis, Niereninsuffizienz oder massiver Hämaturie (zum Beispiel bei Hämophilie) sowie Malignompatienten. Bei Vorliegen einer Farbsinnesstörung oder anderen schwereren neurologischen, kardialen oder hämostaseologischen Erkrankungen wurde ebenfalls von einer Aufnahme in die Studie abgesehen.

3.3 Studienkollektiv

Die Studienpopulation (s. auch Anhang) bestand aus 22 Patienten (13 männliche, 9 weibliche). Eine vollständige Dokumentation gelang nur bei 20 Probanden („intention to treat“), da bei zwei männlichen Patienten die Studie wegen mangelnder Zielgrössenerfassung noch in der ersten Dreimonatsperiode abgebrochen wurde. Das mittlere Alter dieser 20 Probanden betrug 52 Jahre (34 Jahre – 72 Jahre). 13 Patienten erfüllten 3 der vier Curaçao-Kriterien und 7 Patienten alle vier. Die Zuteilung zu den Studiengruppen erfolgte randomisiert und verblindet durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und medizinische Informatik der Universität des Saarlandes. Gruppe I (plac 1=0) bestand aus 9 Patienten, davon waren 6 männlich und 3 weiblich. Gruppe I erhielt zuerst Tranexamsäure und im zweiten Studienteil das Placebo. Der Gruppe II (plac 1=1) gehörten 11 Patienten an, wovon 5 männlich und 6 weiblich waren. Diese nahmen in umgekehrter Reihenfolge die Studienmedikation ein.

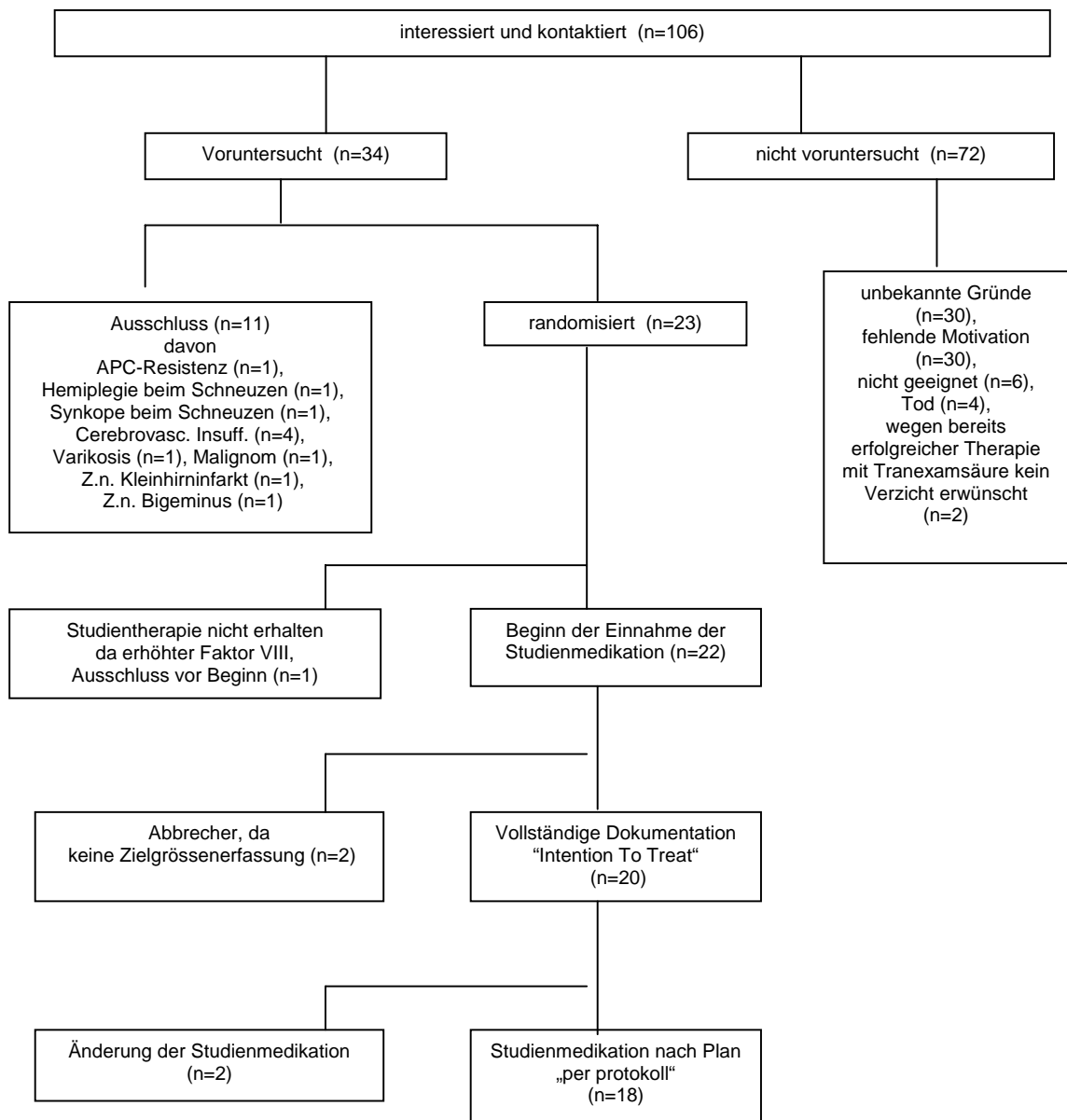


Abb. 3.1: Randomisierung des Studienkollektivs

3.4 Studienablauf

Die Gruppe I (n=9) erhielt zuerst Verum (Medikament A) für drei Monate und anschliessend für weitere drei Monate das Placebo (Medikament B). Bei der Vergleichsgruppe II (n=11) war dies umgekehrt.

Tabelle 3.1: Studienablauf

	Medikament (Einnahme)	Augenarzt	Untersuchung/ Aufklärung	Blutabnahme	Tagebuch	Fragebogen
Voruntersuchung		1x	1x	1x		
Direkt vor Studienbeginn				1x		
1.Monat	A (3x2Tbl.)			Am Ende des Monats	täglich	Am Ende des Monats
2.Monat	A (3x2Tbl.)			Am Ende des Monats	täglich	Am Ende des Monats
3.Monat	A (3x2Tbl.)			Am Ende des Monats	täglich	Am Ende des Monats
4.Monat	B (3x2Tbl.)			Am Ende des Monats	täglich	Am Ende des Monats
5.Monat	B (3x2Tbl.)			Am Ende des Monats	täglich	Am Ende des Monats
6.Monat	B (3x2Tbl.)			Am Ende des Monats	täglich	Am Ende des Monats
Nachuntersuchung		1x				

Aus den Daten des Tagebuchs (s. Anhang), in welchem die Patienten Häufigkeit, Dauer und die subjektiv empfundene Stärke des Nasenblutens schriftlich festhielten, konnte für jeden Patienten der tägliche Epistaxis-Score berechnet werden (Dauer [min] x Stärke). Die subjektiv empfundene Blutungsstärke wurde vom Patienten auf einer visuellen Skala als senkrechter Strich aufgetragen und mittels einer Schablone in einen Zahlenwert zwischen 0,0 und 10,0 analogisiert. Am Monatsende wurden die Patienten mit Hilfe eines Fragebogens (s. Anhang) gebeten, spezielle Ereignisse mitzuteilen und zu beurteilen, ob sich ihr Nasenbluten in Frequenz oder Intensität im Vergleich zum

Vormonat verändert habe. Ebenso wurde an jedem Monatsende ein kleines Blutbild, Kreatinin, Harnstoff, Serumeisen, Ferritin und Transferrin zur Verlaufskontrolle bestimmt und das Vorliegen eventueller Abbruchkriterien (Niereninsuffizienz, Schwangerschaft, Blutung, Thrombose) geprüft. Einige Patienten erklärten sich freiwillig bereit, nach Studienende eine dreimonatige Nachbeobachtung (Monat 7-9) durchzuführen. Diese Laborwerte, wie auch die aller Patienten über die Studienzeit sind im Anhang aufgeführt.

3.5 Endpunkte

Primäres Zielkriterium war die Änderung des Hämoglobinwertes im Vergleich der beiden Dreimonatsperioden. Die Evaluation und Auswertungsweise der Daten ist unter 3.7 erläutert. Der sekundäre Endpunkt war definiert als die Veränderung des Epistaxis-Score. Dieser war definiert als die Zeitdauer der Epistaxis [min] multipliziert mit der, vom Patienten subjektiv empfundenen und auf einer visuellen Analogskala als senkrechten Strich aufgetragenen, Epistaxis-Intensität. Weitere Endpunkte (Gewichtung in der genannten Reihenfolge) waren Veränderungen von Hämatokrit, Transferrin, Serumeisen und Serumferritin, MCH, MCHC und MCV.

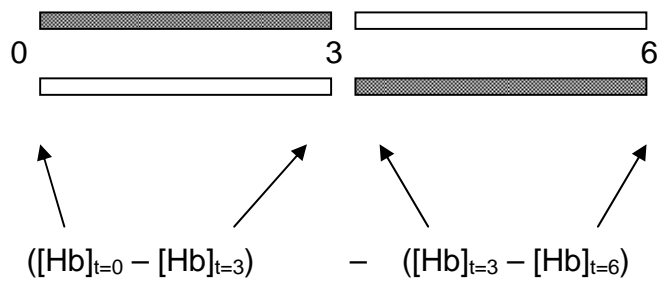
3.6 Studienmedikation und Eigenmedikation

Für drei Monate wurden täglich 3x2 Tabletten Tranexamsäure á 500 mg oral appliziert, für 3 weitere Monate ein Placebo. Die Reihenfolge hing von der Randomisierung ab. Die Verblindung der Studienmedikation wurde durch die Firma Hennig, Flörsheim, durchgeführt. Dazu wurde ein in Form, Farbe, Konsistenz, Geruch und Geschmack gleiches Placebo gepresst. Placebo und Verum wurden in Behältnisse gefüllt, welche sich nur in der Aufschrift „Phase I“ und „Phase II“ unterschieden. Allein der Firma Hennig war für die Dauer der Studie die Zuordnung zu Placebo und Verum bekannt. Für jeden Patienten gab es je ein Behältnis mit der Medikation für den ersten und den zweiten Teil der Studie. Die Hausmedikation wurde in gewohnter Weise fortgesetzt. Im Falle einer oralen Eisenersatztherapie wurde der Patient gebeten, für die Zeit der Studie stets die gleiche Dosis einzunehmen oder während der gesamten Studienzeit auf die Einnahme

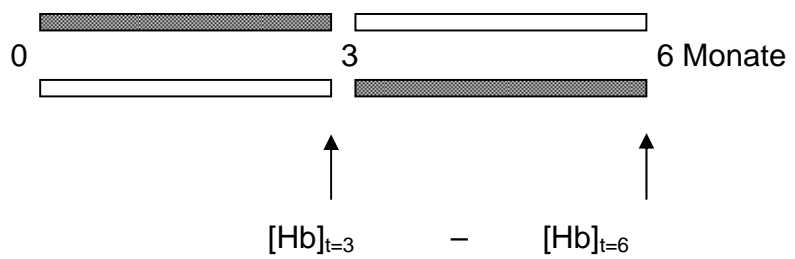
zu verzichten. Nahm ein Patient bereits Antifibrinolytika ein, wurde er gebeten, diese einen Monat vor Studienbeginn bis zum Studienende abzusetzen.

3.7 Statistik

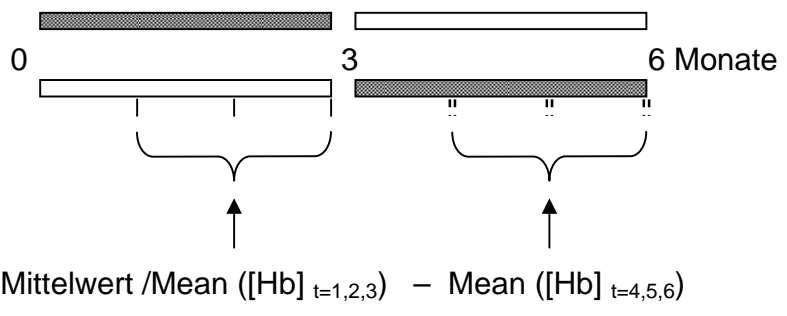
Primäres Zielkriterium war die Differenz der beiden Differenzen von erstem und letztem Hämoglobinwert beider Dreimonatsperioden $([Hb]_{t=0} - [Hb]_{t=3}) - ([Hb]_{t=3} - [Hb]_{t=6})$. Desweiteren wurden als vergleichende statistische Auswertung die Differenz der letzten Werte einer Periode bestimmt $[Hb]_{t=3} - [Hb]_{t=6}$ wie auch die Differenz der Hb-Mittelwerte der beiden Dreimonatsperioden $\text{mean}([Hb]_{t=1,2,3}) - \text{mean}([Hb]_{t=4,5,6})$. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage eines Cross-Over-Modells. Die gewonnenen Daten wurden einem Mann-Whitney-U-Test und einem t-Test unterzogen. Als Signifikanzwert wurde $\alpha = 0,05$ gewählt. Der Hämatokrit wurde zusätzlich analog ausgewertet. Homogenitätsuntersuchungen wurden in Bezug auf die Parameter Geschlecht und Alter durchgeführt. Als sekundäre Variable wurde der Epistaxis-Score gewählt, die erhobenen Daten ebenfalls einem t-Test bzw. einem U-Test auf Periodendifferenz unterzogen. Zusätzlich wurden diese Tests mit dem logarithmierten Epistaxis-Score zur Basis 10 durchgeführt. Der Behandlungseffekt $[(X_{V1}-X_{P1}) - (X_{P2}-X_{V2})] / 2$, X =Pdiff-Mittel, war definiert als die halbierte Differenz zwischen den Periodendifferenz-Mitteln. Mit anderen Worten wurde für jeden Patienten zuerst eine Periodendifferenz berechnet und daraus die Mittelwerte pro Gruppe gebildet. Die halbierte Differenz dieser Mittelwerte war der Therapieeffekt. Die Patienten wurden durch zwei Rater nach Synopsis der Ergebnisse für Hämoglobin-, Hämatokrit-Änderung und Epistaxis-Score in Responder (+1, +2: je nach Antwort-Stärke), Non-Responder (0) und Paradox-Responder (-1, -2) eingeteilt. Die Einteilung erfolgte zunächst unabhängig voneinander. In einer Konsensus-Sitzung wurde ein abschliessendes Rating der wenig differenten primären Rating-Einteilung vorgenommen und dementsprechend kategorisiert (s. Anhang). Bei der statistischen Auswertung wurden Patienten, bei denen das Zielkriterium nicht ausreichend erfasst wurde („Abbrecher“), nicht berücksichtigt. Patienten, welche die Medikation nicht in geplanter Weise eingenommen hatten wurden bei der statistischen Auswertung im Sinne der „intention to treat“ berücksichtigt.



primäre Variable *



primäre Variable **



primäre Variable **

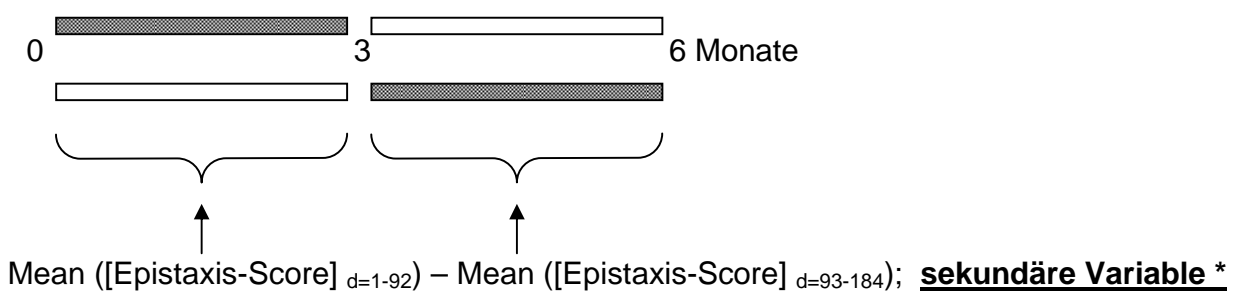


Abb. 3.2: schematische Darstellung der **geplanten *** und nicht geplanten ** statistischen Auswertungsmodalitäten für die primäre und sekundäre Variable.

4. Ergebnisse

4.1 Demografische Daten

In die Auswertung konnten die Daten von 20 Patienten aufgenommen werden. Zwei „Abbrecher“, bei denen das Zielkriterium nicht ausreichend erfasst wurde, wurden nicht berücksichtigt. Gemäss der Randomisierung ergaben sich Gruppe I mit 9 Probanden und Gruppe II mit 11 Probanden. Gruppe I erhielt Tranexamsäure in der ersten und das Placebo in der zweiten Dreimonatsperiode. Bei Gruppe II war dies umgekehrt. Die demografischen Daten sind in der nachstehenden Tabelle (s. auch Anhang) aufgeführt.

Tabelle 4.1: Demografische Daten

	Gruppe I (plac1=0) Verum – Placebo	Gruppe II (plac1=1) Placebo – Verum
Anzahl [n]	9	11
Geschlecht [m/w]	6/3	5/6
Mittleres Alter [Jahre] min.-max. [Jahre]	58,8 44 - 79	50,7 34 - 67
3 zutreffende Curaçao- Kriterien bei Pat [n]	4	9
4 zutreffende Curaçao- Kriterien bei Pat [n]	5	2

4.2 Hämoglobin (Hb)

Die folgende Abbildung zeigt für beide Gruppen die absoluten, mittleren Hämoglobinwerte der ersten und zweiten Dreimonatsperiode. Der Referenzbereich für erwachsene Frauen beträgt 12,3-15,3 g/dl, für Männer 14,0-17,5 g/dl [Thomas, 2000]. Die Gruppe I zeigte keinen gemeinsamen Trend (in dieser Arbeit allgemeinsprachliche, nicht statistische Bedeutung) im Sinne eines Hb-Abfalls nach Wechsel auf Placebo. Bei Gruppe II liess sich für alle Patienten ebenfalls kein eindeutiger Hb-Anstieg nach Wechsel auf Tranexamsäure erkennen.

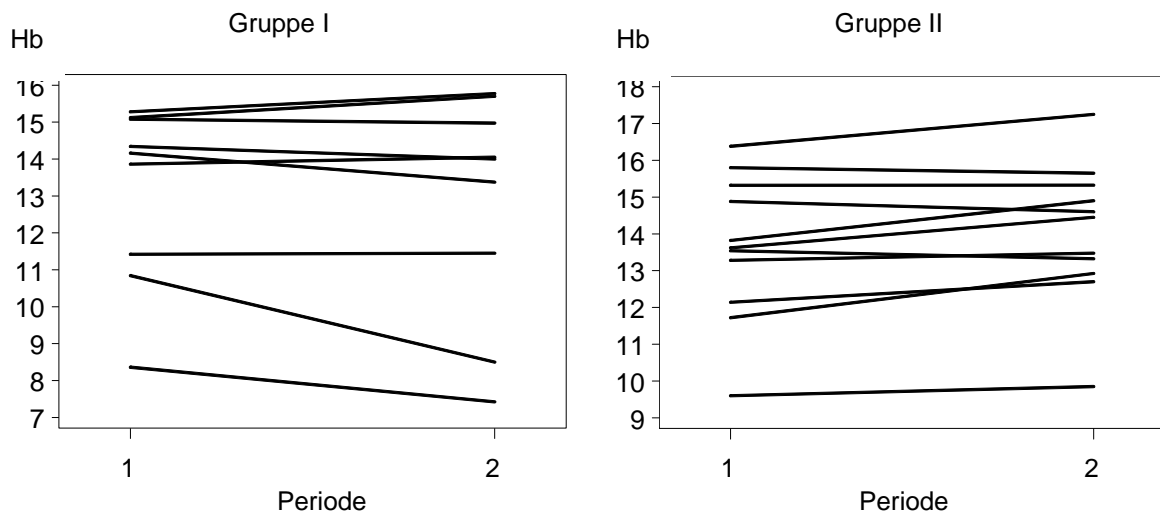


Abb. 4.1 u. 4.2: Mittlere Hb-Werte der ersten und der zweiten Dreimonatsperiode für beide Gruppen. Gruppe I hatte Verum in der ersten Periode. Gruppe II hatte Verum in der zweiten Periode.

In welchem Umfang sich der Hb-Mittelwert von der ersten zur zweiten Periode bei den einzelnen Respondern, Non-Respondern und Paradox-Respondern änderte zeigen die Abbildungen 4.3 und 4.4.

Für Gruppe I wurde ein Abfall der Hämoglobinkonzentration erwartet. Hier zeigte sich für drei der fünf Responder eine Verringerung des Hb-Mittelwertes um mehr als 0,5 g/dl. Ein eindeutiger Trend war nicht erkennbar. Unerwartet reagierten zwei Probanden stark (-2), ein Patient diskret (-1) paradox mit einer Zunahme des Hämoglobinwertes.

Für die Responder aus Gruppe II wurde ein Hb-Anstieg im Periodenvergleich erwartet. Bei fünf der sieben Responder war dies deutlich, bei zweien diskret erkennbar. Es zeigten Patienten beim Wechsel von Placebo auf Verum aber auch keine Antwort oder ein diskret paradoxes Reaktionsverhalten (-1). Der Hb-Mittelwert fiel bei diesen von der ersten zu zweiten Periode diskret ab.

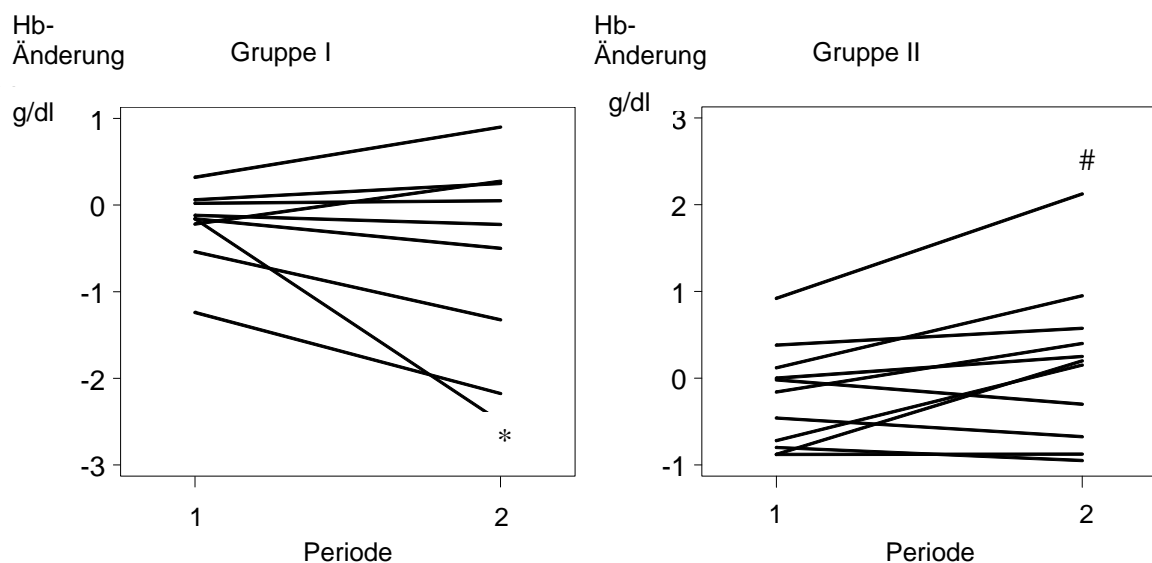


Abb.: 4.3 und 4.4: Änderung des Hb-Mittel-Wertes von der ersten zur zweiten Dreimonatsperiode für beide Gruppen. Gruppe I erhielt Verum in der ersten Periode. * Patientin Nr. 6 hätte nach Prüfplan noch um die 4 EK's während ihrer Placebophase korrigiert (d.h. eine um 4 g/dl zusätzlich grössere Differenz von Verum- zur Placebophase) werden müssen. Die Gerade fiel somit steiler ab. # Patientin Nr. 12 hätte nach Prüfplan ebenso noch um 2 Erythrozytenkonzentrate (EK's) korrigiert werden müssen (d.h. + 2 g/dl in Periode 2), dadurch wäre die Steigung bedeutend grösser. Beide Patientinnen hatten während der Placebophase ihre Transfusionen erhalten.

In Abbildung 4.5 ist die Änderung des Hämoglobinwertes über die gesamte Studiendauer für die jeweilige Gruppe dargestellt. Zu Beginn zeigte Gruppe I unter Einnahme von Tranexamsäure einen Anstieg des Hb-Wertes im Vergleich zu den Ausgangswerten vor Beginn der Studie. Von Beginn des dritten Monats an, nahm der Hämoglobinspiegel ab. Dies setzte sich unter Einnahme von Placebo ab dem vierten Monat bis zum Ende der Studie fort. Die Hb-Änderung betrug insgesamt $-0,32 \pm 0,86$ g/dl.

Für Gruppe II zeigte sich eine Abnahme des Hb-Wertes in der Placebophase im Vergleich zu dem gemittelten Ausgangswert. Nach Medikationswechsel auf Verum war monatlich eine positive Änderung des Hb-Wertes zu verzeichnen. Sie betrug insgesamt $0,40 \pm 0,76$ g/dl.

Die Hämoglobindifferenz der Perioden war nach dem Mann-Whitney-U-Test nach geplanter Auswertung nicht signifikant ($p=0,331$).

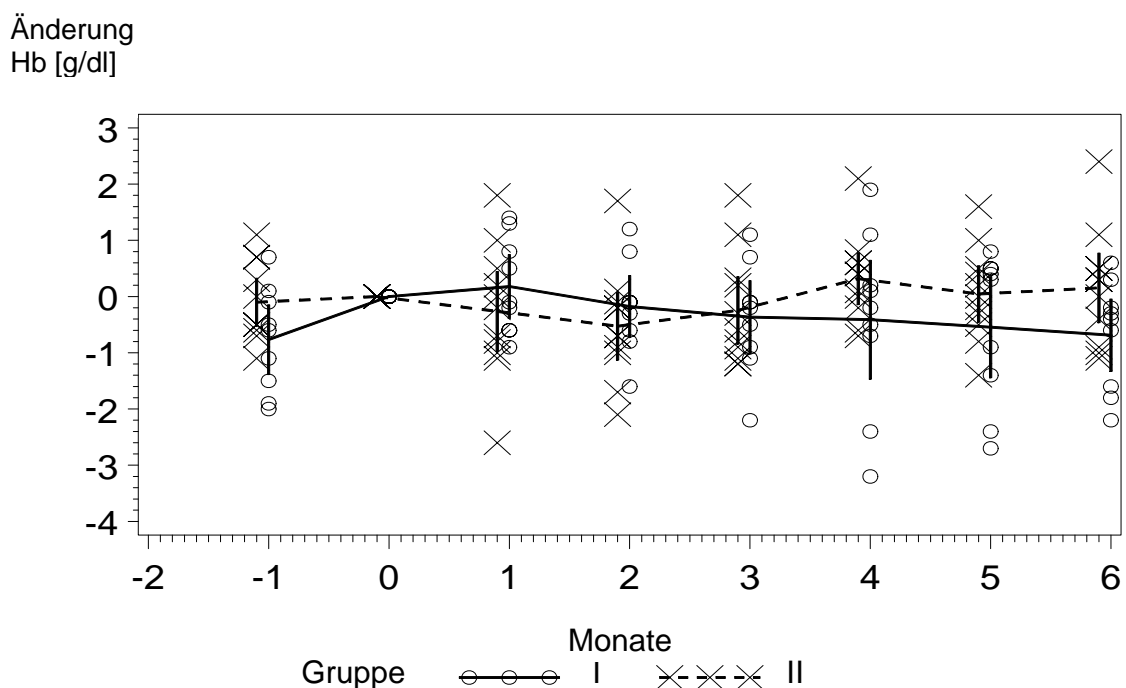


Abb.: 4.5: Änderung der Hämoglobinkonzentration [g/dl], jeweils am Ende des Monats gemessen, $p=0,331$, n.s.; Gruppe I hatte Verum in der ersten Periode, Gruppe II in der zweiten Periode.

Die Abbildung 4.6 stellt das Verhalten des Hämoglobinwertes der Probanden aus Gruppe I im Zeitverlauf dar. Ein Trend fallender Hb-Werte nach der Umstellung auf Placebo ist optisch nur schwer erkennbar.

Die Verlaufskurven der Probanden mit Hämoglobin-Vorwerten (bei -1) zwischen 10 und 14 g/dl zeigen meist ein Response-Verhalten. Hier ist der Verlauf mit der Erwartung im Einklang. Ebenso kann man ein paradoxes Blutungsverhalten gut bei dem Patienten mit dem höchsten Hb-Vorwert beobachten.

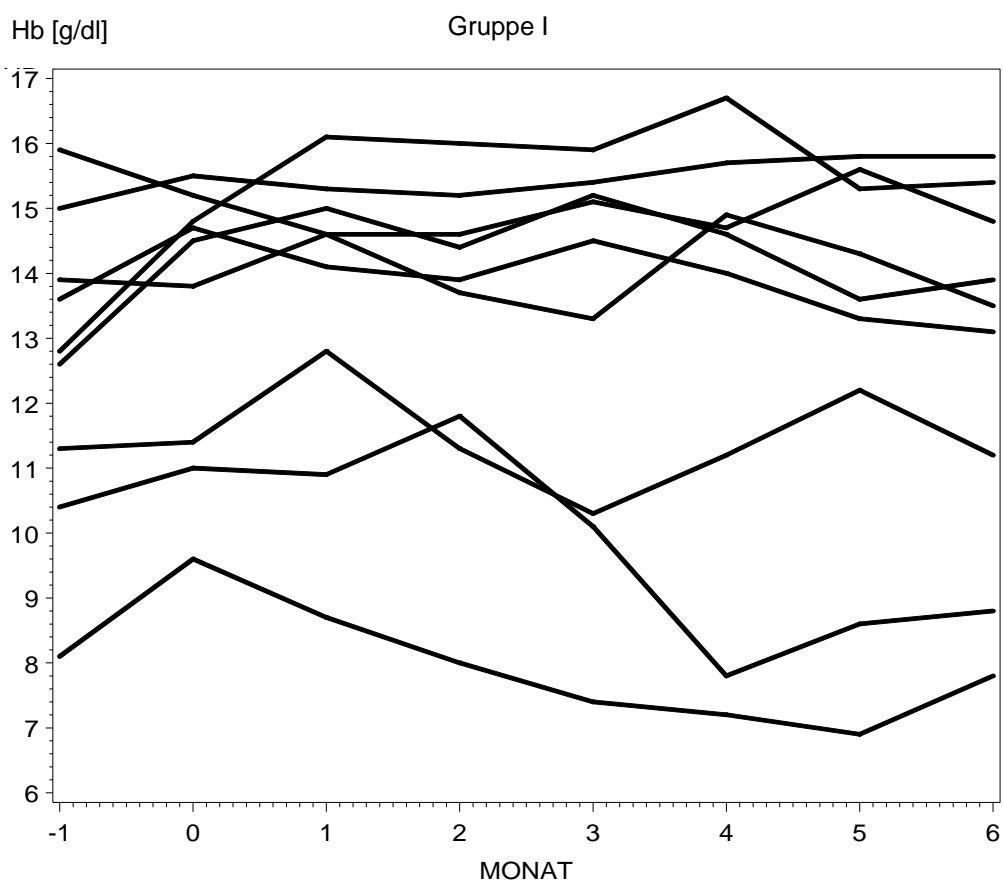


Abb. 4.6: Hb-Werte der 9 Probanden der Verum-Placebo-Gruppe vor (-1), zu Beginn (0) und während der Studie (1-6).

Die Verlaufskurven der Hämoglobinkonzentration der Placebo-Verum-Gruppe sind in Abbildung 4.7 dargestellt. Ein klarer Trend eines Hb-Anstiegs nach Medikationswechsel am Ende des dritten Monats (3) ist optisch nicht zu erkennen.

Die beiden untersten Verläufe veranschaulichen das erwartete Therapieverhalten eines Responders sowie die Therapieantwort eines Paradox-Responders.

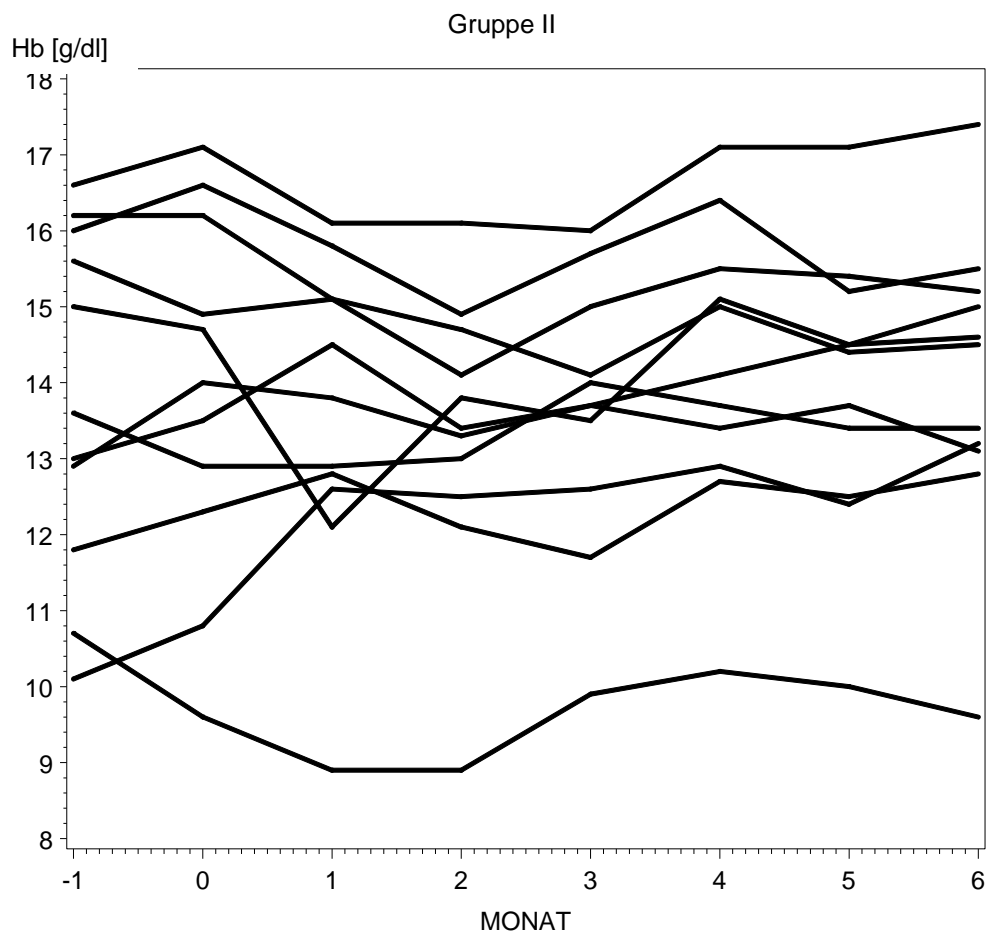


Abb. 4.7: Hb-Werte der 11 Probanden der Gruppe II (Verum in Monat 3-6) vor (-1), zu Beginn (0) und während der Studie. Zu erkennen sind die Verläufe der sieben Responder, des einen Non-Responders und der drei Paradox-Responder.

Zusammenfassend waren nach der im Prüfplan vorgesehenen Auswertung (Differenz der beiden Differenzen von erstem und letztem Hämoglobinwert beider Dreimonatsperioden) die Werte nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,33$ Mann-Whitney-U-Test; $p=0,39$ nach t-Test). Der Behandlungseffekt für die Hb-Änderung lag bei $0,3$ g/dl (95 % Konfidenzintervall: $-0,41$ g/dl – $1,01$ g/dl, siehe auch Anhang).

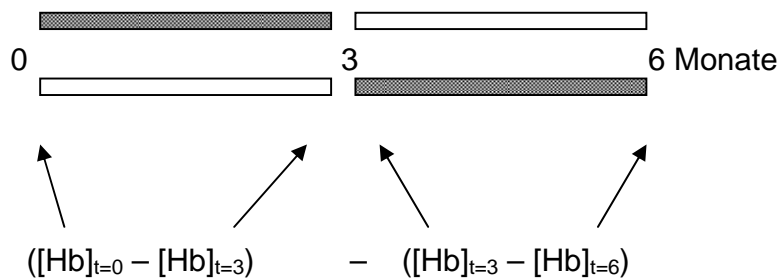


Abb. 4.8: primäres Zielkriterium (primary outcome measure) nach geplanter Auswertung. Die Ergebnisse waren nach dem bereits im Prüfplan festgelegten Auswertungsverfahren nicht signifikant (n.s.).

Als alternative, nicht primär geplante Auswertung für das primäre Zielkriterium waren die jeweils letzten Hämoglobinwerte einer Periode ebenfalls nicht signifikant voneinander verschieden: $p=0,11$ (Mann-Whitney-U-Test) $p=0,063$ (t-Test). Der Behandlungseffekt war hier $0,36$ g/dl (95 % Konfidenzintervall: $0,02$ g/dl – $0,74$ g/dl).

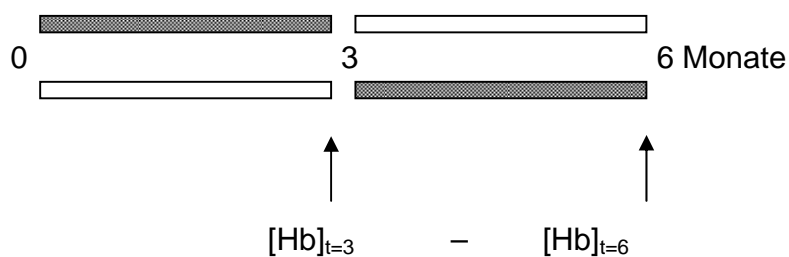


Abb. 4.9: alternative Auswertungsvariante, nicht primär im Prüfplan festgelegte Auswertungsmodalität der primären Variable. Die Ergebnisse waren nach diesem Auswertungsverfahren nicht signifikant.

Als zweite, alternative Auswertungsvariante wurde die Differenz der Hb-Mittelwerte (Means) der beiden Dreimonatsperioden evaluiert. Hier fanden wir signifikante Unterschiede mit $p=0,012$ (Mann-Whitney-U-Test) und $p=0,011$ (t-Test). Der Behandlungseffekt lag bei 0,47 g/dl (95 % Konfidenzintervall: 0,12 g/dl – 0,82 g/dl) für die Verumgruppe.

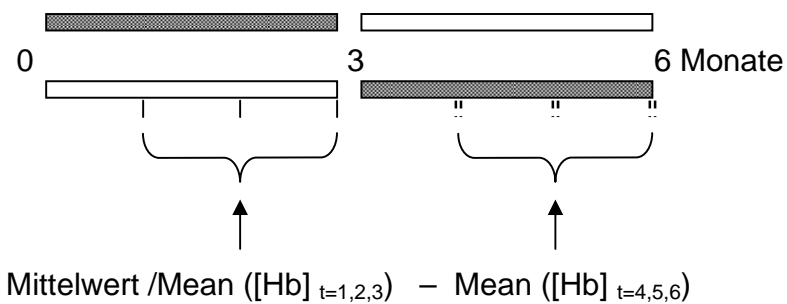


Abb. 4.10: zweite alternative Auswertungsvariante, nicht primär im Prüfplan festgelegte Auswertungsmodalität der primären Variable. Nach diesem Auswertungsverfahren waren die Ergebnisse mit $p=0,012$ (Mann-Whitney-U-Test) und $p=0,011$ (t-Test) signifikant.

4.3 Hämatokrit (Hkt)

Der Hämatokrit vor, zu Beginn und während der Studie ergab im Vergleich der beiden Gruppen auf dem 0,05-Signifikanz-Niveau keinen signifikanten Unterschied ($p=0,151$). Der Behandlungseffekt war 1,045 %. Das bedeutet, unter Tranexamsäure war der Hkt um 1 % höher als unter Placebo.

Zu Beginn der Studie stieg der Hämatokrit bei Gruppe I unter Verummedikation an und fiel ab dem zweiten Studienmonat und nach Wechsel auf Placebo weiter diskret ab. Die Hämatokritänderung im Verlauf war nicht signifikant. In der Gruppe II fiel der Hämatokrit bis Ende des zweiten Monats ab, während des letzten Monats der Placebophase belief sich die Änderung gegen Null. Nach dem Wechsel auf Tranexamsäure kam es bei den Patienten zu gering höheren Hämatokritwerten als während der Placebophase. Die Änderung des Hämatokrits in Gruppe II über den Beobachtungszeitraum war ebenfalls nicht signifikant.

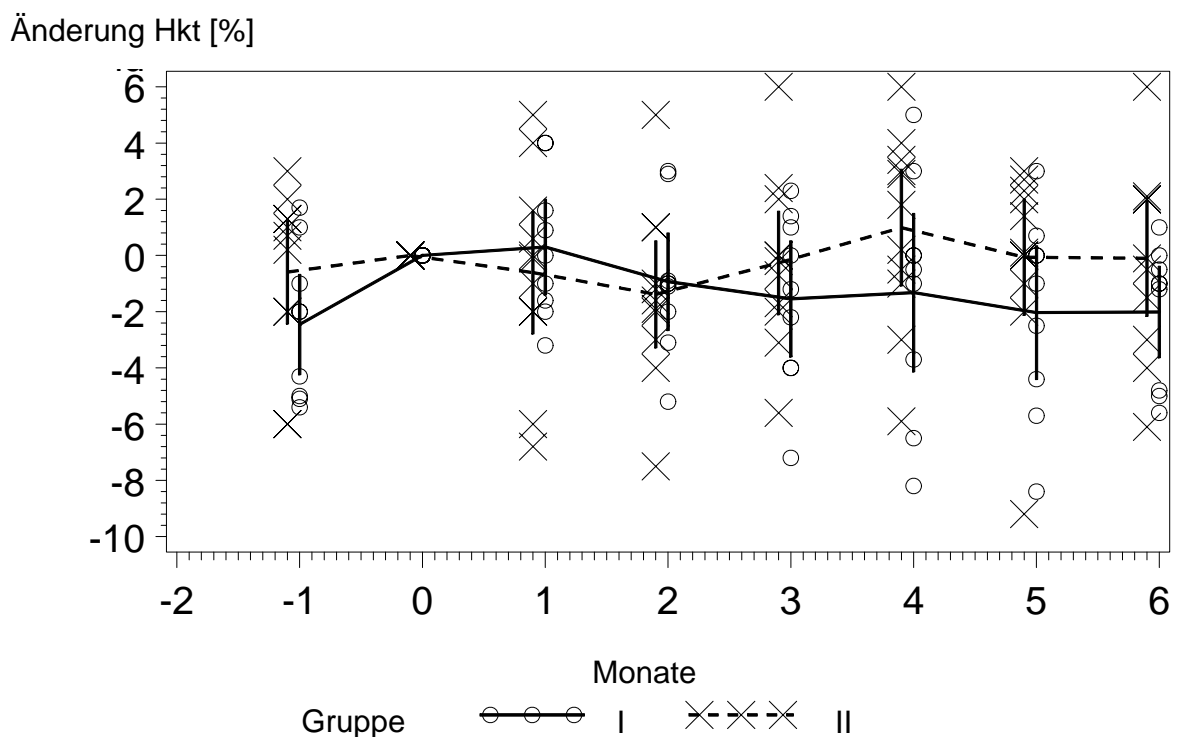


Abb. 4.11: Änderung des Hämatokrits bei beiden Gruppen, jeweils am Monatsende gemessen (nicht signifikant). Gruppe I hatte Verum in der ersten Periode, Gruppe II in der zweiten Periode.

4.4 Epistaxis-Score

Die Abbildungen 4.13 und 4.14 (Darstellung als Spikes) sowie 4.15 und 4.16 (geglättet) stellen für die jeweilige Gruppe das Blutungsverhalten dar. Die im Vorigen besprochenen Hb-Werte sind als waagrechte Strichmarkierung im Schaubild dargestellt.

Abbildung 4.13 zeigt die neun Patienten der Gruppe I (plac1=0), welche in der ersten Periode (Studientag 1-92) Tranexamsäure einnahmen. Patient 18 zeigt den typischen Epistaxisverlauf eines Responders unter Tranexamsäure-Medikation mit signifikanter Zunahme der Epistaxis während der Placebophase. Patient 3, 8 und 21 zeigen ebenso diesen Effekt. Patient 1 gibt das Blutungsverhalten eines Paradox-Responders wieder, die in der Placebo-Phase verringerte Blutung ist ggfs durch einen den endonasalen laserchirurgischen Eingriff zu Beginn dieser Periode zu erklären.

Die elf Patienten der Gruppe II (plac1=1) nahmen das Verum erst in der zweiten Phase ab Studientag 93-184 ein. Ausser Patient 20, dieser begann ab Tag 106 mit Tranexamsäure. Das Nasenblutenverhalten von Patientin 2 charakterisiert das eines typischen Responders. Nach der Umstellung auf Tranexamsäure war bei diesem das Nasenbluten signifikant zurückgegangen. Patientin 9 reagierte paradox. Zu Beginn der Verumphase beobachtet man hier einen höheren Blutungs-Score, welcher sich grafisch als Schulter darstellt.

Für beide Gruppen war der Epistaxis-Score im Periodenvergleich signifikant unterschiedlich ($p=0,003$).

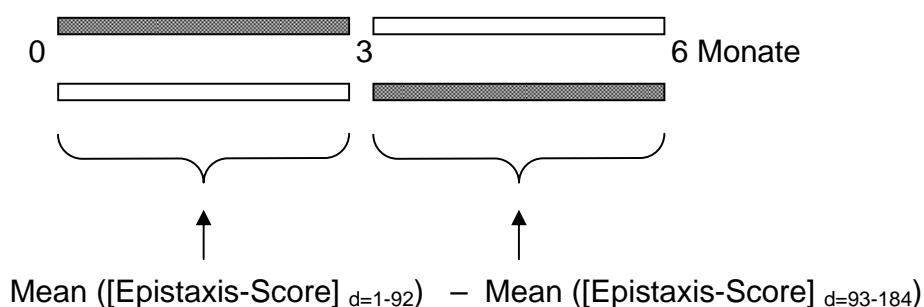


Abb. 4.12: Auswertungsschema der sekundären Variable laut Prüfplan. Die Ergebnisse waren mit $p=0,003$ signifikant.

Bezüglich des Nasenblutens lag der Behandlungseffekt bei 26,73 Scorepunkten [relative Einheiten, rel E]. Dieser errechnete sich wie folgt (siehe auch Tab. 8.5a im Anhang):

Behandlungseffekt $[(X_{V1}-X_{P1}) - (X_{P2}-X_{V2})] / 2 = (18,24-54,96)-(25,35-8,6) / 2 = (-36,72 - 16,75) / 2 = -53,47 / 2 = -26,735$. Hierbei arithmetische Addition und keine Gewichtung, da sonst die Gefahr der Beeinflussung durch einen Periodeneffekt besteht.

Das bedeutet, unter Tranexamsäure war die Epistaxis nur 45,83 % des normalen Blutungsausmasses. Anders ausgedrückt war das Nasenbluten unter Verum um 54,17 % weniger geworden. Die Ergebnisse waren signifikant.

Die Logarithmierung des Epistaxis-Score ergab für den Behandlungseffekt eine alternative Darstellung. Logarithmiert man den Behandlungseffekt von 0,338 mit dem 10er log zeigt sich, dass der Epistaxis-Score unter Placebo 2,18fach höher ist als unter Verum.

Tab. 4.2: Ergebnisse der statistischen Auswertung der Epistaxis-Scores bei allen Patienten. # zur Basis 10

	Behandlungs- effekt	untere Grenze 95%- Konfidenz- intervall	obere Grenze 95%- Konfidenz- intervall	p-Wert (Mann- Whitney-U- Test)	p-Wert (t-Test)
Epistaxis- Score [rel E]	26,731	9,469	43,993	0,003	0,012
log. Epistaxis- Score #	0,338	0,081	0,596	0,012	0,013

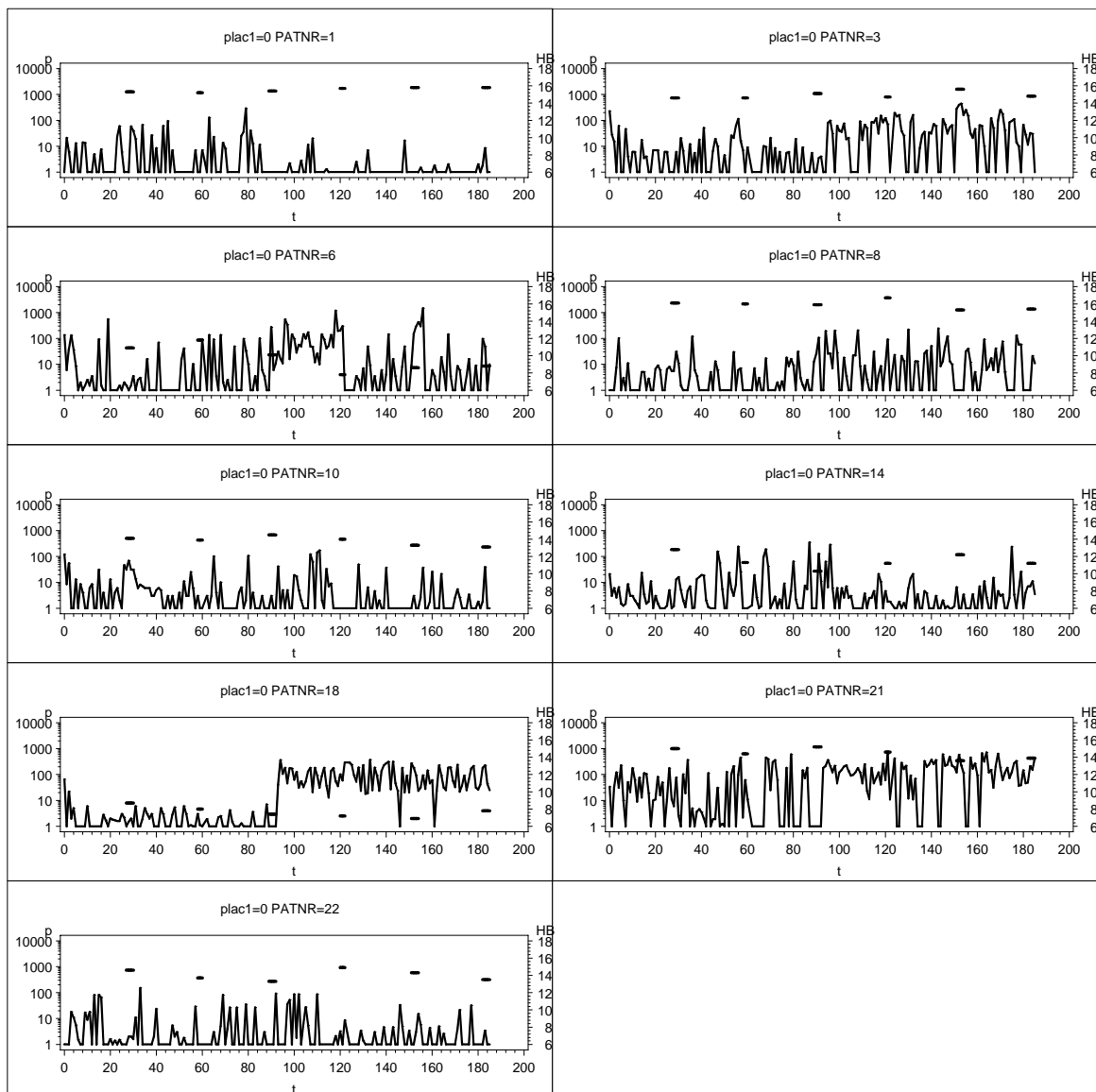


Abb.4.13: Epistaxis-Scores (Spikes) [Scorepunkte] und Hb-Werte (Querstrich-Markierungen) [g/dl] der Gruppe I, d.h. plac 1=0: Verum von Studientag 1-92. Patient 1: Verödung an Tag 46, Laser-Koagulation an Tag 89. Patientin 6 setzte am 123.Tag Placebo ab infolge einer Thrombophlebitis beider Unterschenkel nach Transfusion von 4 Erythrozytenkonzentraten (EK's) an Tag 123+124. Patientin 10: starke Erkältung an Tag 1-10 und 27-31 in der Verumphase. Patientin 14: Sinusitis Tag 43-60; Studientag 103-132: doppelte, orale Eisenmedikation, darauf Anhebung des Hb-Wertes um 1 g/dl, in statistischer Auswertung nicht korrigiert. Patient 18: zusätzlich enorale Blutungen an Studientag 97, 101, 108, 109, 114, 115, 123, 127, 136 (Placebophase), sonst nicht.

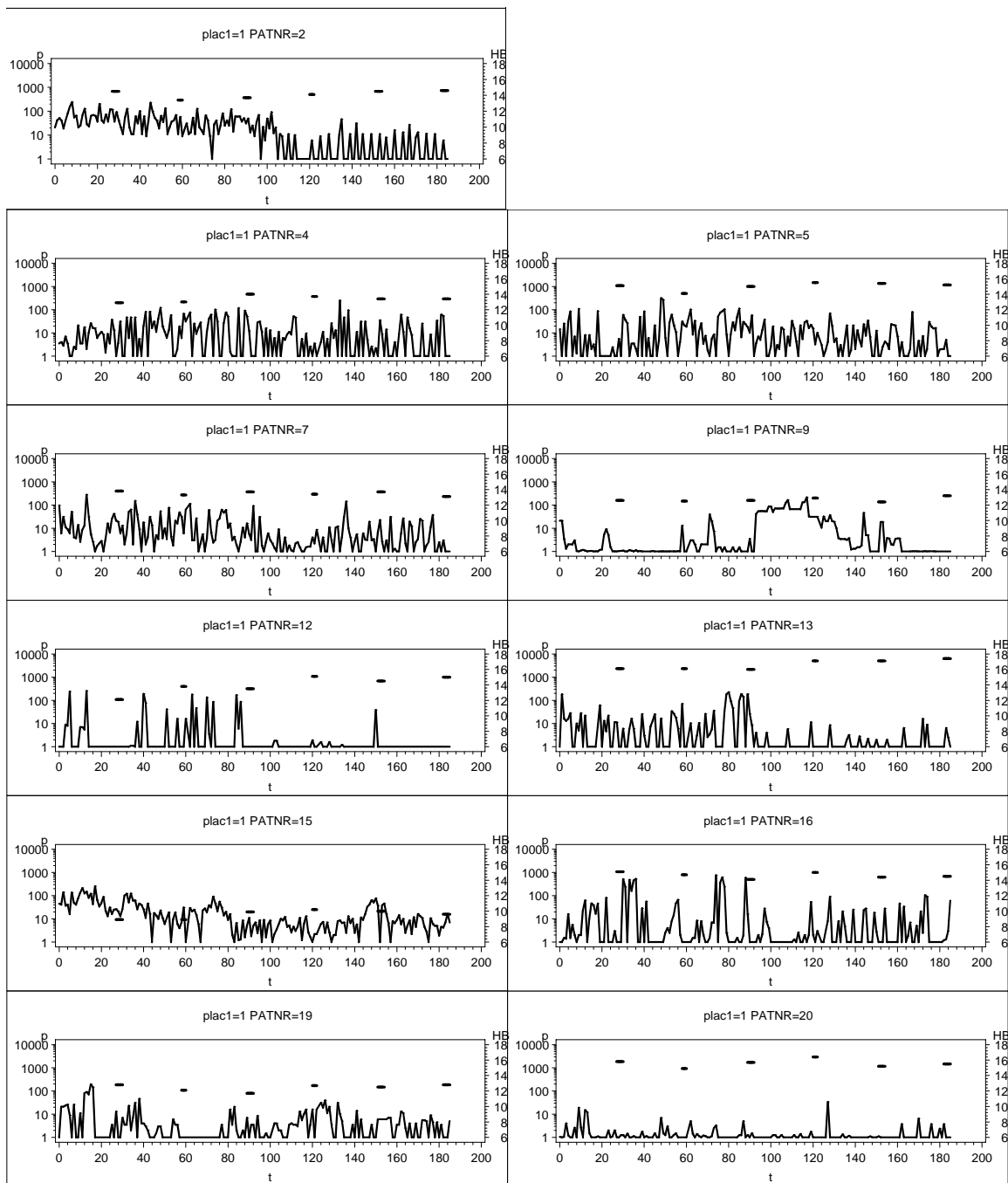


Abb. 4.14: Epistaxis-Scores (Spikes) [Scorepunkte] und Hb-Werte (Querstrich-Markierungen) [g/dl] der Gruppe II, d.h. plac 1=1: Placebo von Studientag 1-92, Verum von Tag 93-184. Patient 7: Kein Verum von Tag 120-135. Ab Tag 134-184 täglich nur 1/6 der Studienmedikationsdosis, d.h. nur 500mg Tranexamsäure/die. Patientin 9: 2 Tage nach Wechsel auf Verum (Tag 94) akutes psychosomatisches Belastungssyndrom bis ca. Tag 177. Patientin 12: Verödung an Tag 6, Nasentamponade an Tag 14, Tag 20: Laser-Koagulation und Transfusion von 2 EK's, Tag 19-23: kein Placebo genommen. Patientin 19: allergische Rhinitis mit verlegten Nasenwegen an Tag 30, 33, 36-84. Patient 20: Verum erst ab Tag 106.

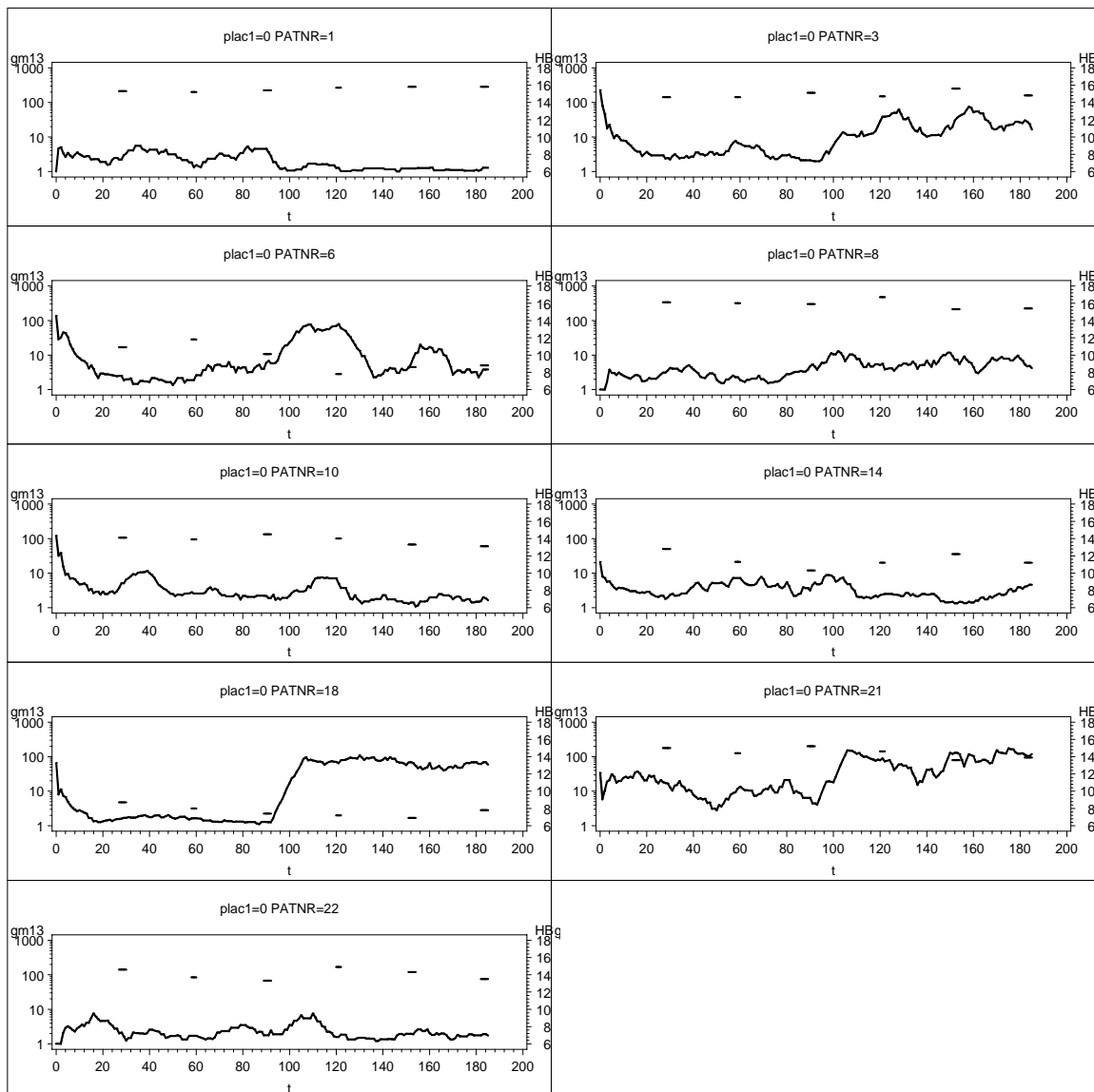


Abb. 4.15: Epistaxis-Scores (geglättet über 14 Tage) [Scorepunkte] und Hb-Werte (Querstrich-Markierungen) [g/dl] der Gruppe I, d.h. plac 1=0: Verum von Studientag 1-92. Patient 1: Verödung an Tag 46, Laser-Koagulation an Tag 89. Patientin 6 setzte am 123.Tag Placebo ab infolge einer Thrombophlebitis beider Unterschenkel nach Transfusion von 4 Ek's an Tag 123+124. Patientin 10: starke Erkältung an Tag 1-10 und 27-31 in der Verumphase. Patientin 14: Sinusitis Tag 43-60; Tag 103-132: doppelte, orale Eisenmedikation, darauf Anhebung des Hb-Wertes um 1 g/dl, in statistischer Auswertung nicht korrigiert. Patient 18: zusätzlich enorale Blutungen an Tag 97, 101, 108, 109, 114, 115, 123, 127, 136.

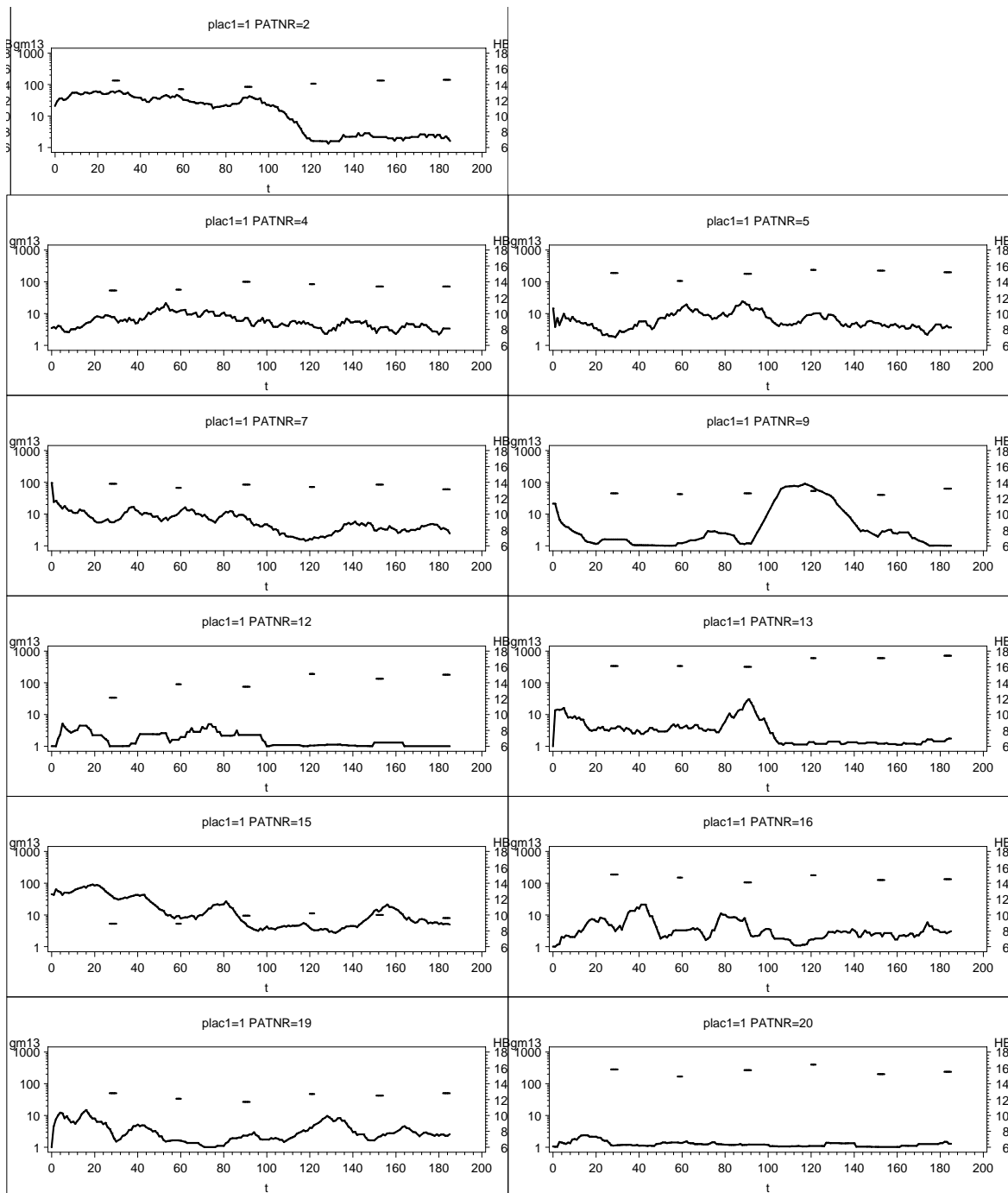


Abb. 4.16: Epistaxis-Scores (geglättet über 14 Tage) [Scorepunkte] und Hb-Werte (Querstrich-Markierungen) [g/dl] der Gruppe II, d.h. plac 1=1: Placebo von Studientag 1-92, Verum von Tag 93-184. Patient 7: Kein Verum von Tag 120-135. Ab Tag 134-184 täglich nur 1/6 der Studienmedikationsdosis, d.h. nur 500 mg Tranexamsäure/die. Patientin 9: 2 Tage nach Wechsel auf Verum (Tag 94) akutes psychosomatisches Belastungssyndrom bis ca. Tag 177. Patientin 12: Verödung an Tag 6, Nasentamponade an Tag 14, Tag 20: Laser-Koagulation und Transfusion von 2 EK's, Tag 19-23: kein Placebo genommen. Patientin 19: allergische Rhinitis mit verlegten Nasenwegen an Tag 30, 33, 36-84. Patient 20: Verum erst ab Tag 106.

Analog zum Hb-Verhalten zeigen sich bezüglich des Epistaxis-Scores dieselben fünf Responder, der eine Non-Responder und die drei Paradox-Responder der Gruppe I. In der Gruppe II waren zehn Responder und ein Paradox-Responder zu verzeichnen.

Die nachstehenden Abbildungen zeigen für beide Gruppen die mittleren Epistaxis-Scores der ersten und zweiten Dreimonatsperiode. Die Gruppe I zeigte einen gemeinsamen Trend im Sinne einer gesteigerten Epistaxis nach dem Wechsel auf Placebo.

Bei Gruppe II liess sich eine eindeutige Tendenz in Form einer Reduktion des Nasenblutens nach dem Wechsel auf Tranexamsäure erkennen.

Die Ergebnisse waren signifikant ($p=0,003$).

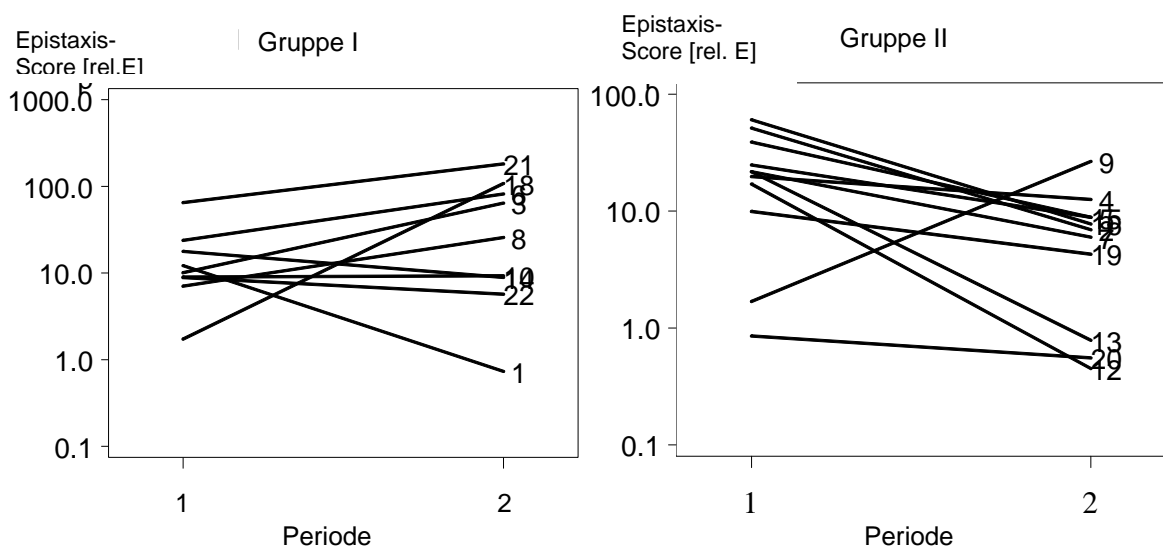


Abb. 4.17 und 4.18: Epistaxis-Score (Mittelwert) der ersten verglichen mit zweiter Dreimonatsperiode. Die Ergebnisse waren signifikant ($p=0,003$). Gruppe I hatte Verum in der ersten Periode, Gruppe II in der zweiten Periode.

Die folgende Abbildung stellt die Veränderung des mittleren Epistaxis-Score von der ersten zur zweiten Dreimonatsperiode für jede Gruppe dar. Zur grafischen Darstellung wurden die Score-Werte zur Basis 10 logarithmiert.

Gruppe I blutete während der Einnahme von Tranexamsäure weniger als unter Placebo. Die aufsteigende Gerade demonstriert die signifikante Zunahme der Epistaxis nach dem Medikationswechsel von Verum auf Placebo.

Die absteigende Gerade veranschaulicht die Reduktion des Blutungsverhaltens von Gruppe II beim Wechsel von Placebo auf Verum.

Die Ergebnisse waren signifikant (t-Test auf Periodendifferenz von log-Epistaxis-Score: $p=0,013$; Mann-Whitney-U-Test: $p=0,012$).

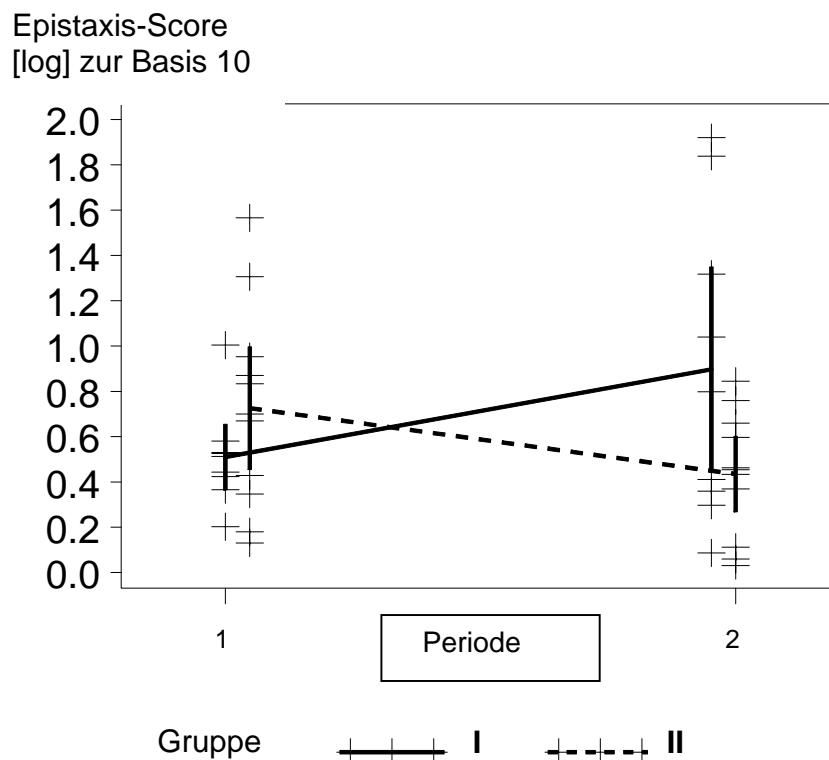


Abb .4.19: logarithmische Darstellung zur Basis 10 der mittleren Epistaxis-Scores (Frequenz X Intensität) beider Gruppen. Die Ergebnisse waren signifikant; t-Test auf Periodendifferenz von log-Epistaxiscore zur Basis 10: $p=0,013$; Mann-Whitney-U-Test: $p=0,012$. Gruppe I hatte Verum in der ersten Periode, Gruppe II in der zweiten Periode.

4.5 Responder, Paradox-Responder, Non-Responder

Im folgenden soll eine Einteilung in Responder (+1=klar, +2=stark), Paradox-Responder (-1=klar, -2=stark) und Non-Responder (0=keine Reaktion) vorgenommen werden. Die im Anhang (Tab.: 8.8) dargestellte Einteilung wurde zum einen durch ein manuell optisches Verfahren anhand der Grafiken (assessed subjectively), zum anderen durch berechnete cut-off-values anhand der Epistaxis-Score-Differenz (ES diff.) der mittleren Periodenwerte bewerkstelligt. Dabei galt ein Patient mit einem cut-off-Wert von 0 bis 11 bzw. 0 bis -11 als Non-Responder, von 11 bis 25 bzw. -11 bis -25 als klarer Responder/Paradox-Responder und >25 bzw. <-25 als starker Responder/Paradox-Responder. Es ist zu beachten, dass die Differenzwerte, je nachdem, ob Verum oder Placebo zuerst genommen wurde negativ oder positiv sein konnten. Einige Patienten (1, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 19) wurden zunächst subjektiv durch beide Rater anders kategorisiert als durch die objektive Berechnung der Epistaxis-Score-Differenz. Letztendlich war für die Kategorisierung eines Patienten sein cut-off-Wert massgeblich. Ein starkes (+2) Responseverhalten zeigten die Patienten 2, 3, 6, 15, 16, 18 und 21. Ein einfaches Responseverhalten (+1) zeigten die Patienten 5, 7, 8, 12, 13. Kein Patient zeigte ein starkes (-2) paradoxes Reaktionsverhalten. Ein einfach paradoxes Reaktionsverhalten zeigten die Patienten 1 und 9. Zur Gruppe der Non-Responder zählten die Patienten 4, 10, 14, 19, 20 und 22.

4.6 Eisenstoffwechsel

Nicht bei jedem Patienten konnten monatlich Transferrin, Serumeisen und Ferritin vollständig bestimmt werden. Die Ergebnisse der manuell optisch ausgewerteten Daten ergab keinen erkennbaren Trend zwischen den beiden Dreimonatsperioden. Es gibt jedoch zwei verwertbare Verläufe. Patient 1 stieg am Anfang der Verum-Phase mit dem Serumeisen an, zeitgleich verringerte sich Transferrin und Ferritin. Gegen Ende der ersten Phase kehrte sich die Situation ins Gegenteil. Zu Beginn der Placebo-Phase nahm das Serumeisen wieder zu, ebenso Transferrin und Ferritin. Eine weitere Zielgrössenerfassung erfolgte bei diesem Patienten nicht.

Bei Patientin 9 entleerte sich der Eisenspeicher während der Placebo-Phase vom 1.-3. Monat, gleichzeitig stieg erwartungsgemäss der Spiegel von an Eiweiss gebundenem Transporteisen wie auch von freiem Eisen im Serum an. In der darauffolgenden Verum-Phase kam es wunschgemäss zu einem Aufbau des Eisenspeichers.

In den unten aufgeführten drei Grafiken sind die Verläufe aller Patienten für Transferrin, Eisen im Serum und Ferritin dargestellt.

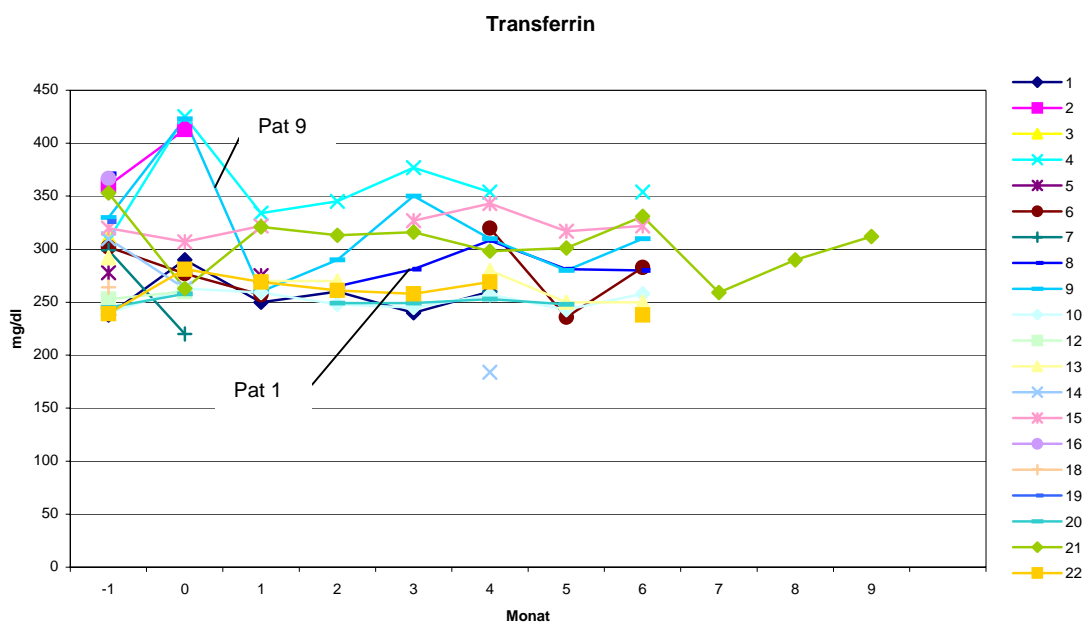


Abb. 4.20: Verlauf der Transferrinwerte des gesamten Patientenkollektivs (n=20, ohne Patient 11 und 17) über die Studienzeit von 6 Monaten, sowie freiwillige Nachbeobachtung in Monat 7-9. Die Patientennummern sind in der Legende angegeben. Verwertbare Verläufe gab es bei den Patienten 1 (Verum-Placebo) und 9 (Placebo-Verum).

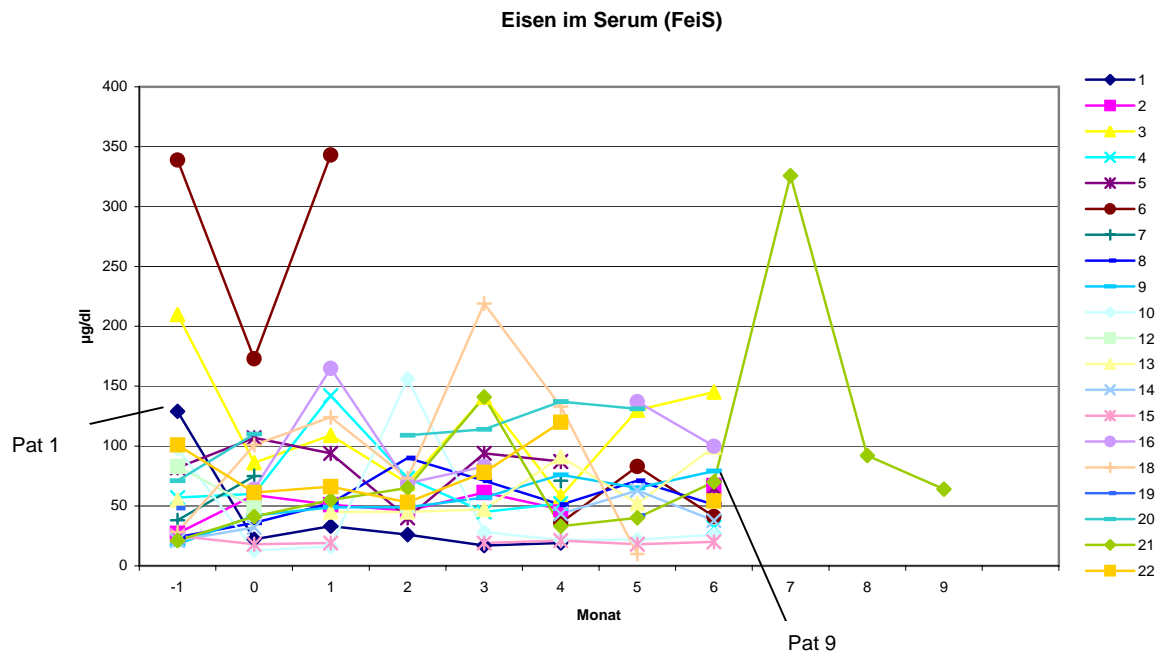


Abb. 4.21: Verlauf des Serumeisen-Wertes aller Patienten über die Studienzeit. Patientennummern in Legende angegeben.

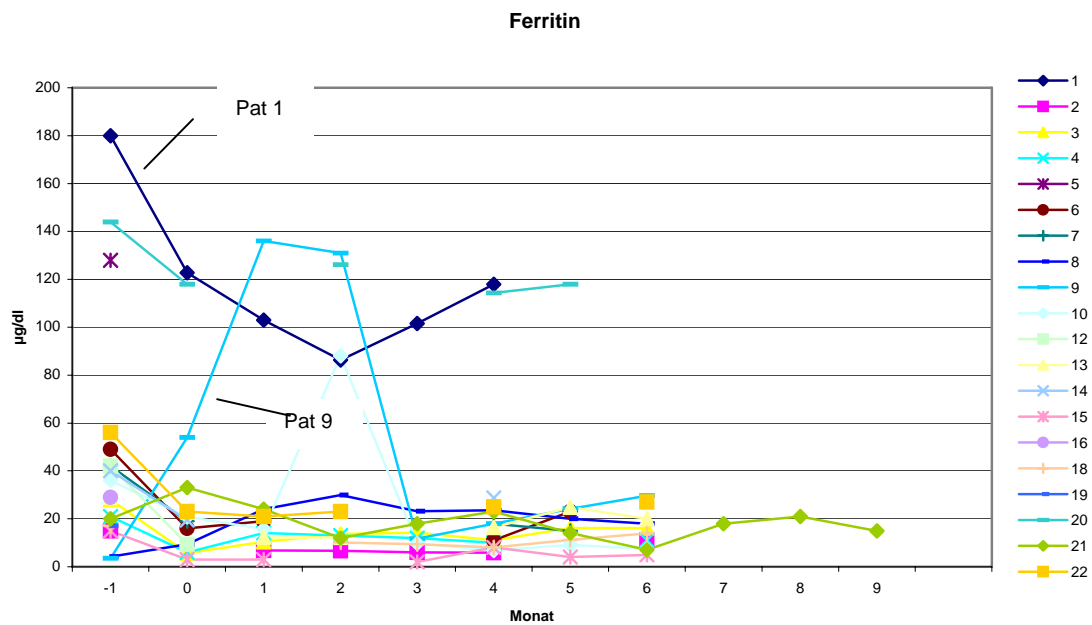


Abb. 4.22: Verlauf des Ferritinwertes aller Patienten über die Studienzeit. Patientennummern in Legende angegeben.

4.7 Wirksamkeitsbeurteilung durch die Patienten

Abbildung 4.23 veranschaulicht die Veränderung der Epistaxis-Intensität durch Selbsteinschätzung der Studienteilnehmer im Vergleich zum Vormonat. Die Patienten gaben eine „1“ an, wenn sie eine Zunahme der Intensität im Vergleich zum Vormonat verspürten. „-1“ war bezeichnend für eine Abnahme, „0“ für unveränderte Blutungsstärke im Vergleich zum Vormonat (siehe auch Wertetabelle 8.5c im Anhang)

Nach dem ersten Studienmonat berichteten mehr Patienten der Verum-Placebo-Gruppe über eine Verringerung der Intensität gegenüber vor der Studie als es bei den Patienten der Placebo-Verum-Gruppe der Fall war. Zum Zeitpunkt des Medikationswechsels empfanden die Patienten der Gruppe I eine Zunahme der Blutungsstärke unter Placebo. Bei Gruppe II, welche nach dem Wechsel Tranexamsäure erhielt, wurde eine Abnahme angegeben. Auf einen statistischen Test wurde hier verzichtet, da es sich um kein Zielkriterium handelte und bei der monatlichen Bewertung der Veränderung der Epistaxis durch die Betroffenen weniger Objektivität als bei täglichen Aufzeichnungen des aktuellen Zustandes zu erwarten war.

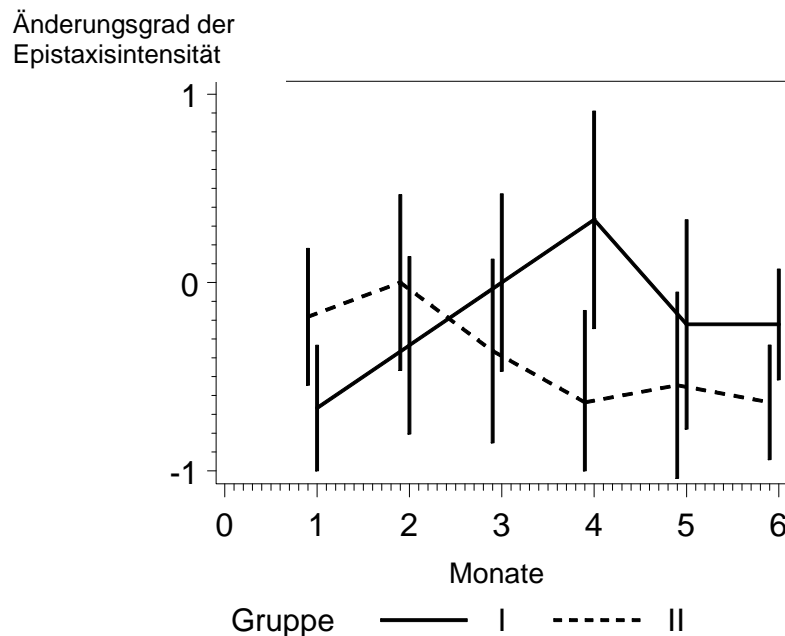


Abb. 4.23: Selbsteinschätzung der Epistaxisintensität (immer im Vergleich zum Vormonat!): 1, wenn die Intensität zunahm und -1, wenn diese abnahm; 0 = keine Veränderung zum Vormonat. Um diese Mittel ist ein 95 % Konfidenzintervall abgetragen. Die Patienten der Verum-Placebo-Gruppe (I) beschrieben eine Zunahme der Blutungsstärke, die Placebo-Verum-Gruppe (II) berichtete über eine Abnahme der Intensität über die 6 Studienmonate.

Abbildung 4.24 verdeutlicht das Ergebnis der Selbsteinschätzung der Patienten bezüglich ihrer Blutungsfrequenz (s. auch Tabelle 8.5c im Anhang). Am Ende des ersten Studienmonats meinten beide Gruppen, ihre Blutungshäufigkeit habe sich im Vergleich zu vorher verringert. Gruppe I zeigte nach dem Wechsel auf Placebo eine Zunahme im Folgemonat und im Vergleich zu diesem im 5. Monat eher wieder eine Abnahme mit nochmaliger geringer Frequenzsteigerung im letzten Monat. Bei Gruppe II stieg die Anzahl der Blutungen unter Placebo an und war unter Tranexamsäure in der zweiten Periode geringer. Auf einen statistischen Test wurde hier verzichtet.

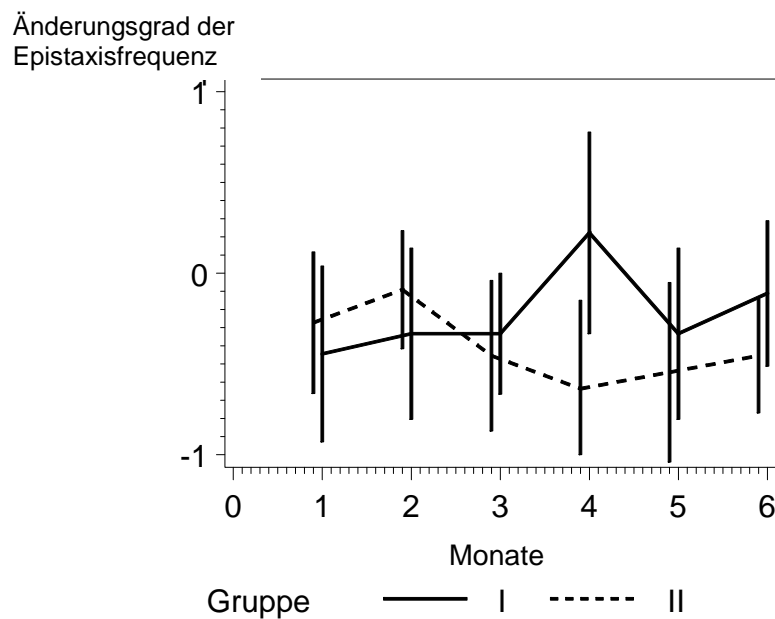


Abb. 4.24: Selbsteinschätzung der Epistaxisfrequenz (immer im Vergleich zum Vormonat!): 1, wenn die Frequenz zunahm und -1, wenn diese abnahm; 0 = keine Veränderung zum Vormonat. Um diese Mittel ist ein 95 % Konfidenzintervall abgetragen. Die Patienten der Verum-Placebo-Gruppe (I) beschrieben eine Zunahme der Blutungsfrequenz, die Placebo-Verum-Gruppe (II) berichtete über eine Abnahme der Frequenz über die 6 Studienmonate.

4.8 Blutgerinnung

Die Blutgerinnungsparameter wurden pro Patient zweimal evaluiert. Ausser Patientin 15 (APC-Resistenz) hatte kein Patient in beiden Untersuchungen die gleichen abnormen Gerinnungswerte oder anamnestisch ein klinisch bedeutsames abnormes Blutungsverhalten ausser der bekannten rezidivierenden Epistaxis. Wir konnten in dieser Arbeit keinen sicheren Hinweis auf eine Gerinnungsstörung finden, eine solche aber auch nicht hundertprozentig ausschliessen, da bezüglich des von Willebrand Faktors keine humangenetischen Informationen vorlagen. Die Werte sind im Anhang in Tabellen aufgeführt.

Patientin 2 ist Mutter von Patient 3. Bei beiden fanden wir zuerst einen Ristocetin-Kofaktor (RcoF) von 51 % (Norm: 60-140 %), in der Kontrolluntersuchung wurde für Patientin 2 ein von Willebrand-Faktor nach Laurell (vWFL) von 43 % (Norm: 45-220 %) evaluiert.

Für Patient 4 fanden wir bei der zweiten Untersuchung einen vWFL von 32 % bei unauffälliger Erstuntersuchung. Ebenso für Patientin 6 einen, nur in der Zweituntersuchung auffälligen, RcoF von 36 %. Patientin 19 zeigte dagegen nur in der ersten Evaluation einen RcoF von 40 %. Patient 21 hatte zuerst einen RcoF von 39 %, in der Zweituntersuchung einen Quickwert von 63 % bei sonst unauffälligen Werten. Von diesen Patienten waren die Patienten Nr. 2, 3, 6 und 21 Responder (+2).

Bei Patientin 15, ebenfalls Responder (+2), fanden wir bei der zweiten Gerinnungsuntersuchung (0,59 Ratio, Norm: >0,8) Hinweise auf eine APC-Resistenz nach einem bereits vorausgegangene, erniedrigten Wert von 0,63. Weitere laborchemische oder klinische Besonderheiten in diesem Zusammenhang fanden wir nicht.

Bei Patient 18 zeigte sich in der Kontrolle ein Hinweis auf einen fraglichen Protein S-Mangel (immunologisches Protein S: 52 %). Ob dieser angeboren oder erworben ist kann nicht beurteilt werden.

Bei allen Patienten gab es während der Studie kein thromboembolisches Ereignis. Patientin 6 hatte lediglich eine Thrombophlebitis beider Unterschenkel in der Placebophase nach Transfusion von vier Erythrozytenkonzentraten.

4.9 Unerwünschte Ereignisse und wichtige Patientenverläufe

An unerwünschten Ereignissen in der Verum-Phase traten Cephalgie (hauptsächlich bei Pat. 5, 6, 10, 15), Diarrhoe (Pat. 16), Effluvium capillorum (Pat. 7), Nausea (Pat. 15) und Pruritus der Beine (Pat. 18) auf. Eine Thrombophlebitis bei Patientin 6 ereignete sich in der Placebophase. Im Anhang sind die Ereignisse der Patienten in Tabelle 8.8 aufgeführt. Hier werden die wichtigsten genauer beschrieben.

Patient 5 (Gruppe II) klagte an acht verschiedenen Tagen der Placebophase über Cephalgie gegenüber 4 Tagen in der Verumphase. Bei bekannter Hypertonie wurde am 68sten Studientag der Alpha-2-Hemmer Doxazosin angesetzt. Die erstmaligen Kopfschmerzen nach Beginn dieser Medikation bemerkte der Patient einen Monat später am 101sten Studientag.

Patientin 6 (Gruppe I) litt während ihrer Placebophase (Periode 2) vom 33sten-43sten Tag (125ster-135ster Studientag) an einer Thrombophlebitis beider Unterschenkel, links mehr als rechts. Diese trat während eines stationären Krankenhausaufenthalts drei Tage nach der Transfusion von 4 Erythrozytenkonzentraten auf. Diese wurden der Patientin transfundiert, nachdem sie im ersten Monat der Placebophase massiv nasalen Blutverlust erlitt. Bei Transfusionsbeginn setzte sie die Studienmedikation (Placebo) ab.

Patient 7 (Gruppe II) litt bereits ab dem 76sten Studientag (noch Placebophase) unter Haarausfall. Nach Umstellung auf Verum verstärkte sich dieser und blieb auch unter Auslassen der Medikation erhalten. Bei dem Patienten ist ein familiäres Effluvium capillorum bekannt.

Patientin 10 (Gruppe I) zeigte in der ersten Dreimonatsperiode unter Verum an acht Tagen Kopfschmerzen, davon an vier zusammenhängenden im Rahmen einer Erkältung. Unter Placebo hatte sie an 7 Tagen Kopfschmerzen.

Patientin 15 klagte unter Placebo 2x über Nausea, 4x über Cephalgie und unter Verum 5x über Nausea und 6x über Cephalgie.

Patientin 16 machte eine Diarrhö über 48 Tage Beschwerden in der Verumphase.

Bei Patient 18 war in der Verumphase über 35 Tage ein Pruritus der Beine auffällig.

5. Diskussion

Cyclokapron® enthält als Wirkstoff Tranexamsäure (Trans-4-Aminomethylcyclohexancarbonsäure, AMCA). Dieser Wirkstoff findet seine Anwendung bei einer Reihe hämorrhagischer Situationen. Tranexamsäure senkt durch die Wirkungsweise den postoperativen Blutverlust und verringert die Wahrscheinlichkeit einer postoperativ indizierten Bluttransfusion. Bei Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt scheint Tranexamsäure dadurch die Mortalitätsrate zu senken. Auch wird der menstruelle Blutverlust reduziert. Tranexamsäure bietet auch eine mögliche Alternativtherapie zur Operation bei Menorrhagie und wird ferner zur Kontrolle von Blutungen in der Schwangerschaft erfolgreich benutzt (DUNN, 1999). In der vorliegenden Studie fand sie in ihrer Funktion als orales Antifibrinolytikum Anwendung in der Kontrolle der rezidivierenden Epistaxis bei HHT-Patienten. Dabei galt als wichtigstes Kriterium die Änderung des Hb-Wertes und des Epistaxis-Score.

Im Jahr 1999 gab es eine Fragenbogenstudie an der Universitäts-HNO-Klinik Homburg zur Beschreibung der deutschen HHT-Population. 6 von 9 Patienten, welche Tranexamsäure bereits eingenommen hatten, berichteten über einen positiven Therapieeffekt, zwei über einen fraglichen und eine Person gab an, keine Wirkung verspürt zu haben. Bei der Suche nach Probanden für die Studie war interessant, dass zwei Patienten wegen bereits erfolgreicher Therapie mit Tranexamsäure die Teilnahme an der Studie ablehnten, da sie nicht gewillt waren, auf dieses Antifibrinolytikum auch nur drei Monate während einer Placebophase zu verzichten. Tranexamsäure konnte in bisherigen Studien erfolgreich eingesetzt werden und leistet einen grossen Beitrag zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, da das Blutungsverhalten minimiert wird (JASH, 1973; KWAAN, 1973; SABA, 1994; KORZENIK, 1994; ANNICHINO-BIZZACHI, 1999; DUNN, 1999; GALLITELLI, 2001; KLEPFISH, 2001).

SABA et al. wandten 1994 EACA oral bei zwei Patienten ohne Hämostasestörung an. Sie fanden einen deutlichen Rückgang der Blutungen und einen deutlichen Anstieg des Hämoglobinspiegels. KORZENIK et al. (1994) konnten dagegen bei der oralen Anwendung von EACA bei drei Patienten keinen nennenswerten Effekt beobachten.

PHILLIPS beurteilte 1994 die Ergebnisse der Therapie mit EACA als widersprüchlich. Systematische Studien einer antifibrinolytischen Therapie seien noch notwendig, so PHILLIPS. Die Einschätzung der Effektivität einer solchen Therapie inklusive Nebenwirkungen im Zusammenhang mit klinischen Symptomen und morphologischem Korrelat sowie die Beurteilung der fibrinolytischen Aktivität seien wichtig. Er mutmasste über die Möglichkeit der Durchführung von rationelleren Therapien, sobald die Funktionen aberranter Gene aufgeklärt worden seien (PHILLIPS, 1994).

Im Jahr 1999 veröffentlichten ANNICHINO-BIZZACHI und Mitarbeiter ihre Beobachtungen der Epistaxisbehandlung mit EACA bei 5 Patienten. Bei 3 der Patienten beschrieben sie eine deutliche Besserung der Epistaxis und einen Anstieg des Hämoglobinspiegels nach oraler Applikation von EACA in einer Dosis von 1-8 g/die. Bei einem Patienten, welcher wahrscheinlich seine Medikation nicht therapiegemäss einnahm, sank während der Therapie der Hämoglobinspiegel, bei einem Patienten blieb er annähernd unverändert. Bei einem Patienten sei der positive Effekt innerhalb eines Monats nach der Medikamenteneinnahme zu beobachten gewesen. Bei den anderen beiden Patienten lässt sich dieser Zeitraum anhand der Publikation nicht sicher nachvollziehen. Während der Behandlung mit EACA traten keine Nebenwirkungen bei den Probanden auf. Insgesamt hatten diese Patienten eine Hämoglobinzuwachsrate zwischen 2 und 8 g/dl.

KLEPFISH berichtete 2001 über die endonasale Applikation von 25 mg Tranexamsäure in Form von Nasentropfen bei einem Patienten mit HHT, rezidivierender Epistaxis und Eisenmangelanämie (Hb 5,6 g/dl). Die Blutung sistierte sofort. Nach drei Jahren der Bedarfsbehandlung in dieser Form lag der Hb-Wert bei 13,4 g/dl, Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten und eine orale Eisenmedikation waren während dieses Beobachtungszeitraumes nicht indiziert gewesen.

Im Jahr 2001 veröffentlichte GALLITELLI seine erfolgreichen Untersuchungen bei drei HHT-Patienten mit liegender Nasentamponade, welche er über drei Monate mit 4 bzw. 4,5 g Tranexamsäure täglich behandelte. Bei allen nahm der Hämoglobinwert zwischen 2 und 4 mg/dl zu.

In dieser Arbeit zeigte der Behandlungseffekt mit Tranexamsäure einen Anstieg des Hämoglobins von 0,3 g/dl (n.s.) bzw. 0,47 g/dl ($p=0,01$) je nach Auswertungsmodalität. Für die Auswertungsmodalität $([Hb]_{t=0} - [Hb]_{t=3}) - ([Hb]_{t=3} - [Hb]_{t=6})$ und $[Hb]_{t=3} - [Hb]_{t=6}$ zeigten die evaluierten Daten keinen signifikanten Anstieg des Hb-Wertes. Jedoch war in der varianten Auswertung die Differenz der Hb-Mittelwerte der beiden Dreimonatsperioden $\text{mean}([Hb]_{t=1,2,3}) - \text{mean}([Hb]_{t=4,5,6})$ mit $p=0,01$ in beiden Tests auf dem 5 %-Niveau signifikant. Bezüglich des Nasenblutens lag der Behandlungseffekt bei 26,73 Scorepunkten [relative Einheiten, rel E]. Das bedeutet, unter Tranexamsäure ist das Nasenbluten um 54,17 % geringer ausgefallen. Die Ergebnisse waren auf dem 5 %-Niveau signifikant ($p=0,003$).

Ein Ansprechen auf Tranexamsäure ließ sich nicht bei allen Patienten dokumentieren / beobachten. Auch hat sich die Änderung des Hb-Wertes nicht immer gleichsinnig zu der des Epistaxis-Score verhalten. Im Folgenden soll die Einteilung Responder, Paradox-Responder und Non-Responder beibehalten werden. Dabei wird nun die Änderung des Hb-Wertes dem Epistaxis-Verhalten gegenübergestellt und auf Gleichsinnigkeit bzw. Gegensinnigkeit untersucht.

Im Anhang (Tab.: 8.8) ist die Einteilung der Patienten nach ihrem Antwortverhalten dargestellt. Diese wurde zum einen durch ein manuell optisches Verfahren anhand der Grafiken (assessed subjectively), zum anderen durch berechnete cut-off-values anhand der Epistaxis-Score-Differenz (ES diff.) bewerkstelligt. Einige Patienten (1, 5, 6, 10, 12, 13, 14, 19) wurden zunächst subjektiv durch beide Rater anders kategorisiert als die objektive Berechnung der Epistaxis-Score-Differenz zeigte. Letztendlich war für die Kategorisierung eines Patienten sein cut-off-Wert massgeblich.

5.1 Responder

Ein starkes (+2) Responseverhalten zeigten die Patienten 2, 3, 6, 15, 16, 18 und 21. Ein deutliches Responseverhalten (+1) zeigten die Patienten 5, 7, 8, 12, 13.

Grundsätzlich kann man bei einem, auch optisch anhand der Grafik erkennbaren, starken Responseverhalten wie bei Patientin 2 den Gedanken äussern, sie hätte vielleicht erkannt in welcher Phase sie sich befindet und erahnt, ob sie Verum oder

Placebo einnimmt und auf Grund dessen ihre Tagebucheintragungen in der entsprechenden Phase eher passend protokolliert.

Ein gleichsinniges oder korrespondierendes Verhalten von Hb-Veränderung und der des Epistaxis-Score im Sinne eines Hb-Anstiegs bei Verringerung des Blutungs-Scores in der Verumphase zeigten die Responder 2, 5, 6, 8, 12, 13, 15, 18 und 21. Dies würde die erwartete Tranexamsäurewirkung, wenn es denn eine gibt, bekräftigen. Gegensinnig im Sinne von Hb- und Epistaxis-Veränderung (Hb-Anstieg bei erhöhtem Score) reagierten die Patienten 3 und 7. Bei Patientin 16 war der mittlere Hb-Wert in beiden Perioden mit 14,6 g/dl gleich geblieben. Die gegensinnige, nicht mit dem Epistaxisscore korrespondierende Hb-Reaktion bei Patient 3 und 7 zeigte im Periodenvergleich jedoch nur einen mit 0,27 g/dl bzw. 0,2 g/dl höheren Hb-Wert in der Placebophase im Vergleich zur Verumphase. Dies kann man als relativ geringe Hb-Schwankung betrachten. Die Literatur beschreibt eine vielfach schlechte Korrelation des Hämoglobinspiegels mit dem Therapieergebnis und spricht von starken Hb-Schwankungen unabhängig von der Behandlung. Dies geschehe oftmals durch die simultane Anwendung mehrerer Behandlungsformen am selben Patienten, weswegen es schwierig sein könne, den einzelnen Therapiearten ihren Effekt zuzuordnen (WERNER, GEISTHOFF et al., 1997).

Patient 5 (Placebo-Verum) ist Hypertoniker und wurde ab dem dritten Studienmonat auf ein viertes Antihypertonicum, einen Alpha-1-Blocker, eingestellt. Bei einem Ausgangs-Hb-Wert von 16,2 g/dl fiel dieser während der Placebophase auf 14,1 g/dl am Ende des zweiten Monats ab. Der Patient gab telefonisch an, er habe seit Beginn der vierfachen antihypertensiven Therapie normotone Werte, das Nasenbluten sei deswegen noch in der Placebophase geringer geworden, ein Blutdruckprotokoll habe er nicht geführt. Man könnte hierbei nun annehmen, dass der Hb-Anstieg von 14,1 g/dl auf 15 g/dl noch vor der Verum-Einnahme durch die suffiziente antihypertensive Therapie herbeigeführt wurde. Dadurch war die Differenz der Hb-Mittelwerte der Dreimonatsperioden kleiner und die Placebophase gegenüber der Verum-Phase aufgewertet worden.

Ein interessanter Sachverhalt wird bei der Nachbeobachtung der Laborwerte über drei weitere Monate nach Beendigung der Studie deutlich (s. Anhang). Der Patient hatte sich dazu freiwillig bereiterklärt. Vom 6. auf 7. Monat wird der Effekt auf die

Hämoglobinkonzentration nach Absetzen von Tranexamsäure deutlich. Patient 5 zeigt nach dreimonatiger Verum-Einnahme am Ende von Monat 6 einen Hämoglobingehalt von 15,2 g/dl. Nach Absetzen sank der Wert auf 11,8 g/dl. Hierbei könnte man, in Rücksicht auf das oben Gesagte, eine Wirksamkeit von Tranexamsäure vermuten.

Patientin 6 zeigte während des vierten Monats unter Placebo einen deutlich höheren Epistaxis-Score. Die gesteigerten Blutungen über 30 Tage führten zu einem Abfall des Hämoglobins von 10,1 g/dl auf 7,8 g/dl, worauf die Patientin während einer stationärer Behandlung 4 leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate (EK's) transfundiert bekam. Dies hob den Hb-Wert auf 8,6 g/dl am Ende des 5. Monats an. Wären die Periodendifferenzen der Bluthämoglobinkonzentration um die Summe aller Hb-Anstiege bei Transfusionen korrigiert worden, würde die Patientin als „Ausreisser“ gelten. Der t-Test bzw. Mann-Whitney-U-Test ist als Auswertungsverfahren bei Ausreissern nicht gültig, darum blieb die Bluttransfusion vor der statistischen Evaluation unberücksichtigt. Für den Periodenvergleich bei Patienten mit Bluttransfusionen bedeutet dies eine grössere Differenz der Hämoglobinkonzentration zugunsten von Tranexamsäure.

Patient 7 nahm in der Verum-Phase von Studientag 93-119 täglich 3 g Tranexamsäure, von Tag 120-135 keine und von Tag 136-184 lediglich 1/6 der Verum-Dosis (500 mg tgl.) ein. Man könnte vermuten, dass der Epistaxis-Score unter der vorgegebenen Dosis von 3x1 g Tranexamsäure täglich in dieser Zeit noch viel geringer ausgefallen wäre. Vielleicht wäre der Patient dann auf Grund eines höheren Cut-Off-Wertes der Gruppe der Strong-Responder (+2) zugehörig statt der Gruppe der einfachen Responder (+1) [s. auch Tab.8.8].

Patient 8 klagte während der Placebophase im 4. Monat über äussere Blutungsquellen, welche er mit Anvitoff topisch zum Stillstand brachte. Die Auswirkungen auf die Hämoglobinkonzentration im Blut, so möchte man meinen, zeichnete sich möglicherweise auch am Ende des 4. Monats ab, obwohl nur vom 1. bis 3. Monat Tranexamsäure eingenommen wurde (15,9 g/dl am Ende von Monat 3 und 16,7 g/dl am Ende von Monat 4, s. auch Anhang). Rein statistisch wird der Wert in die Placebophase eingerechnet, was den Verumeffekt abwertet.

Auch bei Patientin 12 könnte man eine positive Wirkung des Antifibrinolytikums aufgrund der deutlichen Hb-Veränderung annehmen. Hatte sie vor dem Wechsel auf

Verum einen Wert von 13,5 g/dl, so ist dieser auf 15,1 g/dl in Monat 4 gestiegen. In der freiwilligen Nachbeobachtungszeit zeigte sich ein deutlicher Hb-Abfall von 15,0 g/dl in Monat 6 auf 13,3 g/dl am Ende von Monat 7. Dies könnte mit dem Absetzen des Verums zusammenhängen. Patientin 12 hätte womöglich in ihrer Placebo-Phase noch heftiger an Epistaxis gelitten, hätte sie sich nicht einer Verödung und einer Laser-Koagulation unterzogen. Auch das Austamponieren der Nasengänge verhinderte eine Epistaxis über eine Dauer von 6 Tagen. Dieser Patientin wurden in der Placebo-Phase zwei Erythrozytenkonzentrate verabreicht. Auch in diesem Fall besteht so gesehen eine, noch grössere Differenz im Periodenvergleich zugunsten des Verums, die letztendlich eine Steigerung der Signifikanz mit sich brächte.

Bei der kritischen Beobachtung des Blutungs-Scores von Patient 18, könnte man sich auch hier fragen, ob dieser nicht in der Lage war, das Medikament zu erraten und damit zu mutmassen, in welcher Phase er sich befindet und dementsprechend die Tagebucheintragungen erwartungsgemäss protokollierte. Jedoch sind die angegebenen enoralen Blutungen in der Placebophase glaubhaft und deshalb das Verlaufsprotokoll als objektiv zu betrachten. Bei einem sicherheitshalber nach der Studie durchgeführten telefonischen Interview bezüglich einer Fehleinnahme der Medikamente, Erkennen der Phasen und dadurch beeinflusstes Protokollieren fand sich hierfür kein Anhalt. Des Weiteren sind laborchemisch evaluierte Hb-Werte nicht zu täuschen.

5.2 Paradox-Responder

Kein Patient zeigte ein starkes (-2) paradoxes Reaktionsverhalten. Eine einfach paradoxe (-1) Reaktion zeigten die Patienten 1 (Verum-Placebo) und 9 (Placebo-Verum). Grundsätzlich könnte man hier die Frage nach einer Fehleinnahme stellen. Das konnte jedoch, wie oben erwähnt durch ein telefonisches Interview nach Beendigung der Studie nahezu ausgeschlossen werden.

Die paradoxe Reaktion von Patient 1 ist nur als relativ zu betrachten, da das sehr abgeschwächte Blutungsverhalten in der Placebophase seine Kausalität höchstwahrscheinlich in der 3 Tage vor dem Medikationswechsel auf Placebo durchgeführten Laserkoagulation findet. Das würde auch die Gleichsinnigkeit der Hb-

und Epistaxis-Antwort (steigender Hb-Wert bei verringertem Epistaxis-Score) erklären. Die Aufwertung der Placebophase durch ein sehr geringes Aufkommen von Blutungssituationen könnte nun dazu beigetragen haben, dass für die Hb-Änderung das Signifikanz-Niveau nach geplanter Auswertung nicht ganz erreicht wurde.

Bei Patientin 9 war es höchstwahrscheinlich das familiär bedingte, fast drei Monate andauernde, psychosomatische Belastungssyndrom, welches möglicherweise zu einer gesteigerten Epistaxis in der Verum-Phase geführt haben könnte. Das Hb-Verhalten war zum paradoxen Blutungsverhalten gegensinnig, das heisst der Hb-Wert stieg erwartungsgemäss unter Tranexamsäure an.

In dieser Arbeit konnte somit kein sicherer Paradox-Responder identifiziert werden.

5.3 Non-Responder

Hierzu gehören die Patienten 4, 10, 14, 19, 20, 22.

Für das Non-Response-Verhalten von Patient 4 fanden wir keine Erklärung. Möglicherweise könnte eine genetische Untersuchung weiterhelfen. Es könnte sein, dass der Genotyp HHT2 nicht oder nur unzureichend auf Tranexamsäure anspricht.

Patientin 10 hat wahrscheinlich aufgrund ihres fieberhaften Infektes in der ersten Phase (Verum) unter intensiverer Epistaxis gelitten. Grafisch zeigt sich diese Situation als Blutungsschulter zwischen dem 27sten und 31sten Tag. Dies führte schliesslich zur Abwertung der Verum-Phase und könnte die Zuteilung nach cut-off-values zur Non-Responder-Gruppe erklären. Vielleicht gäbe die Aufschlüsselung des genetischen Typs noch weitere gewinnbringende Informationen.

Bei Patientin 14 (Verum-Placebo) war womöglich die erhöhte Blutungsneigung während einer Entzündung die Ursache für einen erhöhten Blutverlust (2,5 g/dl) innerhalb der drei Monate der Verumphase. Hierdurch wurde das Ergebnis zu Ungunsten von Tranexamsäure verzerrt. Zusätzlich nahm die Patientin im 5. Monat die doppelte Eisenmedikation jeden 3. Tag oral ein. Dies könnte für den Hb-Anstieg unter Placebo-Medikation von 11,2 auf 12,2 g/dl am Ende des 5. Monats mit verantwortlich sein. Die Differenz des Hb-Mittelwertes zur ersten Dreimonatsperiode war dadurch geringer, die Placebophase wurde daher aufgewertet. Auch diese Patientin erklärte sich freiwillig zu

einer Nachbeobachtung bereit. Sie nahm in dieser Zeit auf eigenen Wunsch wieder Tranexamsäure ein. Allerdings stieg der Hb-Wert nur im 7. Monat um 1,1 g/dl an, danach fiel er wieder ab. Eine Erklärung fanden wir hierfür nicht.

Patientin 19 hatte während der ersten Phase (Placebo) eine 7 Wochen andauernde allergische Rhinitis. Hierbei kommt es bei zunehmender Verlegung der Nasenwege zur Mundatmung. Durch die verringerte Nasenatmung bleibt die Nasenschleimhaut feucht, Temperaturschwankungen bleiben aus, traumatische Ereignisse und schliesslich die Epistaxis nehmen ab. Diesen Effekt nutzt man auch bei einer „Youngs Procedure“ (Verschluss der Nasenhaupthöhlen beidseits) aus. Man könnte also mutmassen, hätte die Patientin ihre Rhinitis nicht während der Placebo-Phase erlitten, sondern ausserhalb der Studienzeit, entspräche das Antwortverhalten auch dem eines Responders und nicht wie in diesem Fall dem eines Non-Responders. Die Placebo-Phase war durch das verminderte Nasenbluten bei Rhinitis aufgewertet worden.

Patient 20 hatte 14 Tage später auf Tranexamsäure gewechselt. In seinem Blutungsverhalten kam dies jedoch nicht zum Ausdruck. Für das Non-Response-Verhalten fanden wir keine Erklärung. Auch in diesem Fall wäre die Bestimmung des Genotyps interessant.

Für das Non-Response-Verhalten von Patient 22 aus Gruppe I fanden wir keine Erklärung. Die Epistaxis-Score-Differenz war nahezu Null, die Differenz der Hb-Werte war 0,3 g/dl zu Gunsten der Placebo-Phase. In Erinnerung an das oben Erwähnte ist der Hämoglobinspiegel sehr variabel (WERNER, GEISTHOFF et al., 1997). Möglicherweise könnte hier ebenso eine Bestimmung des Genotyps das Nicht-Ansprechen auf Tranexamsäure erklären. Als weitere Möglichkeit kann das Vorliegen einer Gerinnungsstörung bei einigen Patienten nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Dieser Punkt wird weiter unten diskutiert.

5.4 Eisenstoffwechsel

Eine Betrachtung von Transferrin, Serumeisen und Serumferritin ist nur im Zusammenhang sinnvoll. In dieser Arbeit war die Erfassung dieser Zielgrösse unvollständig. Daher können keine eindeutigen Aussagen über die Reaktion des

Eisenstoffwechsels auf eine Tranexamsäure-Therapie getroffen werden. Bei einigen Patienten während des Studienzeitraums Eisen oral substituiert.

Der Anstieg des Transferrins bei Patient 1 zu Beginn der Placebo-Phase könnte sich durch die verminderte Blutungshäufigkeit und –stärke erklären, welche wahrscheinlich Folge der Laserkoagulation an Tag 46 war. Dies korrelierte mit dem Anstieg des Hb-Wertes von 15,3 g/dl auf 15,8 g/dl. Patientin 9 fiel wohl aufgrund der psychisch-physischen Problematik und der daraus resultierenden verstärkten Blutungen während der ersten Hälfte der Verum-Phase (zweiter Studienabschnitt) in die Gruppe der Paradox-Responder, reagierte aber mit ihrem Eisenstoffwechsel entgegengesetzt der Blutungen adäquat in der jeweiligen Phase, d.h. unter Verum verbesserte sich ihr Eisenhaushalt und umgekehrt (Hb im Mittel 12,6 g/dl in der Placebo-Phase und im Mittel 12,8 g/dl in der darauffolgenden Verumphase)

5.5 Wirksamkeitsbeurteilung der Patienten

Am interessantesten war die Situation um den Zeitpunkt des Medikationswechsels. Grundsätzlich konnte man feststellen, dass die Frequenz und die Stärke der Epistaxis unter Verum abnahm und umgekehrt (s. auch Kap.4.7 und Tab.8.5c im Anhang). Dies spürten die Patienten im ersten Monat nach Medikamentenwechsel am deutlichsten, später war dies nicht mehr so deutlich ausgeprägt. Da dies im Prüfplan keine relevante Zielgröße darstellte wurde hier auf einen statistischen Test verzichtet. Die Wertetabelle ist im Anhang dargestellt.

5.6 Blutgerinnung

In der Literatur wird mehrfach ein möglicher Zusammenhang von M. Osler und dem von Willebrand-Jürgens-Syndrom (vWJS) beschrieben, es existieren auch Fallberichte über simultan vorliegende Thrombozytenfunktionsstörungen, Faktor-VIII- und IX-Mangel, jedoch seien dies möglicherweise Fehldeutungen oder auch eine zufällige Koexistenz ohne wirkliche Zusammenhänge [SHOVLIN, 1997; GEISTHOFF, 2002]. Eine simultane Existenz von HHT und dem vWJS ist theoretisch dadurch möglich, dass der Locus für

das ALK-1-Gen auf dem Chromosom 12 in der Nähe des Genes für den von Willebrand-Faktor liegt [HANNA, 1984; SHOVLIN, 1997], eine Assoziation konnte jedoch bisher noch nicht nachgewiesen werden [MARCHUK, 1998; GEISTHOFF, 2002].

In dieser Arbeit fanden wir bei manchen Blutproben einen verminderten RcoF- bzw. vWFL. Die Kausalität liegt wahrscheinlich in extrinsischen Faktoren wie Blutabnahme, lange Transportzeit und Lagerung oder auch inadäquater Kühlung begründet. Aus diesem Grund wiederholten wir die Bestimmung der Gerinnungsparameter. Kein Patient hatte pathologische Werte in beiden Messungen. Ausser der rezidivierenden Epistaxis zeigte kein Patient anamnestisch ein abnormes Blutungsverhalten, wodurch ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht wahrscheinlich erscheint. Patienten Nr. 2, 3 und 6 sind genetisch als HHT Typ 1 identifiziert, damit ist auch aus dieser Sicht ein vWJS eher unwahrscheinlich. Ein sicherer Ausschluss wäre nur durch eine molekularbiologische Diagnostik möglich.

Bei Patientin 15, welche als Responder mit gleichsinnigem Hb- und Epistaxis-Verhalten reagierte, fanden wir bei einer Kontrolluntersuchung der Gerinnungsparameter Hinweise auf eine APC-Resistenz ohne klinische Besonderheiten in diesem Zusammenhang während des Studienverlaufs.

Bei Patient 18 zeigten sich zeitgleich Hinweise auf einen fraglichen Protein S- Mangel. Ob dieser angeboren oder erworben ist kann nicht beurteilt werden. Auch hier gab es während der Studie kein thromboembolisches Ereignis.

5.7 Unerwünschte Ereignisse

Tranexamsäure wird allgemein gut vertragen (DUNN, 1999). Die Literatur beschreibt Nausea, Emesis, Diarrhoe, orthostatische Regulationsstörungen und bei Langzeitbehandlung Störungen des Farbensinns als mögliche Nebenwirkungen (VERSTRAETE, 1985). Theoretisch besteht bei einer Therapie mit Fibrinolyseinhibitoren das Risiko einer gesteigerten Thromboseneigung. In der Literatur finden sich für Patienten, welche Tranexamsäure erhielten, nur isolierte Fallberichte über cerebrale Thrombosen (RYDIN, 1976; FODSTAD, 1979), arterielle Thrombosen (DAVIES, 1977), akutes Nierenversagen (ALBRONDA, 1991; FERNANDEZ, 1995) und über coronaren

Bypassverschluss (ROBLEE, 1995). Diese Beobachtungen wurden jedoch bisher durch Ergebnisse kontrollierter, klinischer Studien nicht bekräftigt. In der Tat gibt es mehrere randomisierte, klinische Studien über Patienten, welche sich einer Bypass-Operation unterzogen und bei denen die Tranexamsäuregruppe kein thrombotisches Ereignis zeigte (COFFEY et al., 1995; HORROW et al., 1991 und 1995; SPEEKENBRINK et al., 1995). Über Patienten, welche sich einer Knie-Total-Endoprothese unterzogen, wurde für die Placebo- und Tranexamsäuregruppe gleiches über das Ausbleiben von thromboembolischen Komplikationen berichtet (BENONI et al., 1996; HIIPPALA et al., 1997). Eine retrospektive Analyse von Fallberichten von 256 Schwangeren mit Blutungskomplikationen konnte ebenso keinen thrombogenen Effekt für Tranexamsäure verifizieren. 168 davon entbanden per Sectio (LINDOFF et al., 1993). Diese Evaluierungen sind besonders bedeutsam, da Schwangere eine geringe fibrinolytische Aktivität und ein erhöhtes Thromboserisiko, speziell post sectionem, aufweisen.

Im folgenden soll versucht werden, einen möglichen Schluss von einem unerwünschten Ereignis auf eine mögliche Nebenwirkung zu ziehen.

In der vorliegenden Studie trat bei einer Patientin keine Thrombose jedoch eine beidseitige Unterschenkel-Thrombophlebitis auf, links mehr als rechts. Diese war bei Patientin 6 im Zusammenhang mit den ihr, 2-3 Tage zuvor, transfundierten Blutprodukten in der Placebo-Phase aufgetreten und vom 135-145sten Studientag vorherrschend. Somit lässt dies keinen Schluss auf eine mögliche Kausalität in Verbindung mit Verum zu.

Der Haarausfall bei Patient 7 ist höchstwahrscheinlich erblich bedingt. Bereits unter Placebo klagte der Patient über Effluvium capillorum. In der Familiengeschichte ist dieses Leiden bei Angehörigen in diesem Lebensalter nicht unbekannt.

Die Diarrhoe bei Patientin 16 und Cephalgie bei einigen Patienten könnte als mögliche Nebenwirkung in Betracht kommen. Bezüglich der Cephalgie lässt sich jedoch kein Patient evaluieren, bei welchem die Verbindung zu Verum eindeutig hergestellt werden kann. Eine isolierte Cephalgie in der Verumphase war nicht aufgetreten, sie war nur im Zusammenhang mit Begleiterkrankungen inzident.

Patient 18 klagte 39 Tage lang während der Verumphase über Pruritus der Beine. Womöglich hing dies mit Tranexamsäure zusammen. Weiterhin gab er, allerdings in der

Placebo-Phase, enorale Blutungen an mehreren Tagen an. Dies könnte durch die Abwesenheit von Tranexamsäure bedingt sein. Enorale Blutungen unter Verum blieben aus.

Es gilt nun festzuhalten, dass in dieser Studie bei einer Patientin Diarrhö und bei einem Patienten Pruritus der Beine einzige mögliche Nebenwirkungen auf Tranexamsäure waren.

5.8 Lebensqualität

Ohne Zweifel ist die Lebensqualität bei geringem Epistaxis-Score besser. Das haben auch mehrere Patientengespräche am Telefon und persönlich bei der Jahresveranstaltung der Morbus-Osler-Selbsthilfe gezeigt. Unabhängig von der Hämoglobinveränderung hatten die Patienten sich im Alltag ihren Aufgaben intensiver und mit weniger Angst behaftet stellen können.

5.9 Genetik

In Deutschland ist eine humangenetische Untersuchung an der Universität Göttingen und Tübingen möglich. Jedoch bietet die genetische Untersuchung keine hundertprozentige Sensitivität. Primär ist die Diagnose weiterhin klinisch zu stellen (GEISTHOFF, 2004). Bei der HHT Typ1 kommt es wahrscheinlich zu einer verringerten Expression von Endoglin (Haploinsuffizienz). Die Wissenschaftlerin GUERRERO-ESTEO konnte mit ihren Mitarbeitern 1999 beobachten, dass eine Überexpression von Endoglin mit einer verringerten Produktion von „plasminogen activator inhibitor 1“ (PAI) einhergeht. Sie vermuteten umgekehrt eine vermehrte PAI-1-Bildung bei HHT1 mit der Folge einer lokalen Aktivierung des fibrinolytischen Systems.

Eine Sicherung des genetischen Typs HHT 2 bei Non-Respondern könnte das Blutungsverhalten der Patienten in der Studie erklären, eventuell auch die Beobachtungen von KORZENIK im Jahr 1999. Bei HHT 2 fällt das Blutungsverhalten im allgemeinen geringer aus und der Phänotyp ist weniger ausgeprägt.

6. Schlussfolgerung

Die Tranexamsäure ist ein synthetisches Derivat der Aminosäure Lysin. Sie hemmt Plasmin in seiner Funktion und fördert dadurch die Blutgerinnung. Der antifibrinolytische Effekt von Tranexamsäure beruht auf der reversiblen Blockade der Lysinbindungsstelle am Plasminogenmolekül.

Der Effekt der oralen Applikation von Tranexamsäure bei Patienten mit gesicherter HHT und rezidivierender Epistaxis liess eine positive Wirkung erkennen. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das von den Patienten mittels Tagebuch nach den Qualitäten Dauer und Intensität dokumentierte Nasenbluten in seinem Ausmass durch Tranexamsäure signifikant um 54 % reduziert werden konnte (secondary outcome measure). Es gelang, einen für die Bemessung der Epistaxis geeigneten Score zu entwickeln, mit welchem in dieser Studie erstmals die Wirksamkeit von Tranexamsäure bei HHT bewiesen werden konnte.

Bei der Auswertung der Periodendaten für Hämoglobin (primary outcome measure) konnte kein statistisch signifikanter Hb-Anstieg gefunden werden, jedoch liess sich in einer alternativen statistischen Betrachtungsweise zur Auswertung des primären Zielkriteriums ein Hb-wirksamer Effekt um nahezu $\frac{1}{2}$ g/dl nachweisen.

Nach Einteilung der Patienten bezüglich dem primären und sekundären Zielkriterium fanden wir 12 Responder (steigender Hb-Wert, fallender Epistaxis-Score unter Verum), 6 Non-Responder und 2 Paradox-Responder (fallender Hb-Wert, zunehmender Epistaxis-Score unter Verum). Die Kausalität des paradoxen Blutungsverhaltens konnten wir annehmen, jedoch nicht wissenschaftlich belegen.

In weiteren Untersuchungen bleibt zu prüfen ob alle Patienten mit HHT von einer oralen Tranexamsäure-Therapie profitieren könnten.

7. Literatur

Albronda T, Gökemeyer JDM, Van Haeften TW (1991) Transient acute renale failure due to tranexamic acid therapy for diffuse intravascular coagulation. *Neth J Med* 39:127-8

Andersson L (1965) Experimental and clinical studies on AMCA, the antifibrinolytically isomer of p-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid. *Scand J Hämatol* 2: 230-247

Annichino-Bizzachi IM, Facchini RM, Torresan MZ, Arruda VR (1999) Hereditary hemorrhagic telangiectasia response to aminocaproic acid treatment. *Thrombosis Research* 96: 73-76

Babington BG (1865) Hereditary epistaxis. *Lancet* 2: 362-363

Benoni G, Fredin H (5/1996) Fibrinolytic inhibition with tranexamic acid reduces blood loss and blood transfusion after knee arthroplasty: a prospective randomized double-blind study of 86 patients. *J Bone Joint Surg Br* 78: 434-40

Berg JN, Guttmacher AE, Marchuk DA et al. (1996) Clinical heterogeneity in hereditary hemorrhagic telangiectasia: are pulmonary arteriovenous malformations more common in families linked to endoglin? *J Med Genet* 33: 256-257

Braverman IM, Keh A, Jacobson BS (1990) Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangiectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Invest Dermatol* 95: 422-427

Byahatti SV, Rebeiz EE, Shapshay SM (1997) Hereditary hemorrhagic telangiectasia: what the otolaryngologist should know. *Am J Rhinol* 11: 55-62

Coffey A, Pittmam J, Halbrook H, et al. (7/1995) The use of tranexamic acid to reduce postoperative bleeding following cardiac surgery: a double-blind randomized trial. *Am Surg* 61: 566-8

Cutsem van E, Rutgeerts P, Vantrappen G (1990) Treatment of bleeding gastrointestinal malformations with estrogen-progesterone. *Lancet* 335: 953-955

Davies D, Howell DA (1/1977) Tranexamic acid and arterial thrombosis (letter). *Lancet* 1: 1-49

Dunn CJ, Goa KL (1999) Tranexamic Acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 57: 1005-1032

Ekvärn S (1983) Summary and evaluation of toxicological data. Stockholm, Sweden: Kabi vitrum AB (Data on file)

Fernandez L, Lucas M, Liano F, Navarro JF, et al. (1995) Acute renal failure secondary to antifibrinolytic therapy. *Nephron* 69: 478-9

Fodstad H, Liliequist B (1979) Spontaneous thrombosis of ruptured intracranial aneurysms during treatment with tranexamic acid, AMCA: report of three cases. *Acta Neurochir* 49: 129-44

Gallitelli M, Virgilio G, Papagni L, Palasciano G, Saba C (2001) Efficacy of unusually high doses of tranexamic acid for the treatment of epistaxis in HHT. IVth HHT Scientific Conference, Tenerife, Canary Islands (Abstract)

Geisthoff UW, Schneider G, Fischinger J, Plinkert PK (2002) Hereditäre hämorrhagische Telangiectasie (Morbus Osler). Eine interdisziplinäre Herausforderung. *HNO* 50: 114-128

Geisthoff UW, Koester M, Fischinger J, Schneider G (2004) Morbus Osler – die Suche nach der tickenden Zeitbombe. *MMW-Fortschr Med* 40: 813/33 – 815/35

Gluckman JL, Portugal LG (1994) Modified Young's procedure for refractory epistaxis due to HHT. *Laryngoscope* 104: 1174-1177

Guerrero-Esteo M, Lastres P, Letamendia A, Perez-Alvarez MJ, Langa C et al. (1999) Endoglin overexpression modulates cellular morphology, migration and adhesion of mouse fibroblasts. *Europ. J. of Cell Biol.* 78: 614-623

Hanes FM (1909) Multiple hereditary telangiectases cause hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Johns Hopkins bull* 20: 63-73

Hanna W, McCarroll D, Lin D, et al. (1984) A study of a caucasian family with variant von Willebrand's disease in association with vascular telangiectasia hemoglobinopathy. *Thromb Haemostas* 1: 275-278

Hiippala ST, Strid L, Wennerstrand MT, et al. (4/1997) Tranexamic acid radically decreases blood loss and transfusions associated with total knee arthroplasty. *Anaesth Analg* 84: 839-44

Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. (11/1991) Haemostatic effects of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 84: 2063-70

Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. (2/1995) The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anaesthesiology* 82: 383-392

Jash DK (1973) Epistaxis-topical use of epsilon-aminocaproic acid in its management. *J Laryngol. Otol.* 87: 895-898

Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA et al. (1996) Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Nature Gen* 13: 189-195

Kjeldsen AD, Vase P, Oxhøj H (1996) Letter to the editor. *N Engl J Med* 334: 331

Klepfish A, Berrebi A, Schattner A, Israel R (2001) Intranasal tranexamic acid treatment for severe epistaxis in HHT. *Arch Intern Med* 161: 767

Korzenik JR, Topazian MD, White R (1994) Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N. Engl. J. Med.* 331: 1236

Kwaan HC, Silverman S (1973) Fibrinolytic activity in lesions of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol* 107: 571-573

Legg W (1876) A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet* 2: 856

Lindoff C, Rybo G, Astedt B (8/1993) Treatment with tranexamic acid during pregnancy and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost* 70: 238-40

Mager JJ, Westermann CJ (2000) Value of capillary in the diagnosis of HHT. *Arch Dermatol* 136: 732-734

Marchuk DA (1998) Genetic abnormalities in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Current Opin Hematol* 5: 332-338

Marchuk DA, Gutmacher AE, Penner JA, Ganguly P (1998) Report on the workshop on hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Gen* 76: 269-273

Markus G, Pasquale de JL, Wissler FC (1978) Quantitative determination of the binding of aminocaproic acid to native plasminogen. *Biol Chem* 253: 727

Matsubara S, Manzia JL, ter Brugge K, et al. (2000) Angiographic and clinical characteristics of patients with cerebral arteriovenous malformations associated with HHT. *AJNR Am J Neuroradiol* 21:1016-1020

McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW et al. (1994) Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Nature Gen* 8: 345-351

McDonald JE, Miller FJ, Hallam SE, Nelson L, Marchuk DA, Ward KJ (2000) Clinical manifestations in a large hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) type 2 kindred. *Am J Med Genet* 93: 320-327

Osler W (1901) On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Johns Hopkins Hosp Bull* 12: 333-337

Pharmacia (eds)(1994) Basisinformation Cyklokapron[®].

Phillips MD (1994) Stopping bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 330: 1822-1823

Piantanida M, Buscarini E, Dellacecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, Danesino C (1996) HHT with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Gen* 33: 441-443

Plauchu H, Bedeau A (1984) Épidémiologie et constitution d'un registre de population á propos d'un concentration géographique d'une maladie héréditaire rare. *Population* 4: 765-786

Plauchu H, Chadarevian de JP, Bedeau A, Robert JM (1989) Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Ame J Med Gen* 32: 291-297

Porteous MEM, Burn J, Proctor SJ (1992) Hereditary hemorrhagic telangiectasia: a clinical analysis. *J Med Gen* 29: 527-530

Reilly PJ, Nostrant TT (1984) Clinical manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am Gastroent* 79: 363-367

Rendu M (1896) Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Bull Soc Méd Hôp (Paris)* 13:731-733

Robblee J (4/1995) Graft occlusion following administration of tranexamic acid. *Anesth Analg* 80 Suppl.: SCA 141

Rote Liste® Service GmbH Frankfurt/Main (eds) (2003, 2005) Rote Liste® 2003, 2005. Editio Cantor Verlag, Aulendorf

Rydin E, Lundberg PO (7/1976) Tranexamic acid and intracranial thrombosis (letter). *Lancet* 3: 11-49

Saba HI, Morelli GA, Logrono LA (1994) Brief report: Treatment of bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia with aminocaproic acid. *N Engl J Med* 330: 1789-1790

Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. (2000) Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Gen* 91: 66-67

Shovlin CL, Hughes JMB, Scott J, Seidman E, Seidman JG (1997) Characterization of endoglin and identification of novel mutations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hum Genet* 61: 68-79

Speekenbrink RGH, Vonk ABA, Wildevuur CRH et al. (2/1995) Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, aprotinin in coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 59: 438-42

Sutton HG (1864) Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Medical Mirror* 1: 769-781

Thomas L (2000) Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. erweiterte Auflage, TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, S.488

Van Cutsem, siehe Cutsem

Vase P (1981) Estrogen treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Acta Med Scand 209: 393-396

Verstraete M (1985) Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. Drugs Mar 29: 236-261

Weber FP (1907) Multiple hereditary developmental angiomas (teleangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. Lancet 2: 160-162

Werner JA, Geithoff UW, Lippert BM, Rudert H (1997) Behandlung der rezidivierenden Epistaxis beim Morbus Rendu-Weber-Osler. HNO 45: 673-681

8. Anhang

Tabelle 8.1: Charakterisierung der Patienten bezüglich der Studieneinteilung und ihrer Anamnese. Patnr = Patientenummer, Gruppe 1 = Verum-Placebo, Gruppe 2 = Placebo-Verum, Alt = Alter, Gesch = Geschlecht (1=männlich, 2=weiblich), Curaçao = zutreffende Curaçao-Kriterien, Telang = Telangiectasien, GIT Blutng = gastrointestinale Blutung in der Vorgeschichte, PAVM = gesicherte, pulmonal arteriovenöse Malformationen, CAVM = cerebral arteriovenöse Malformationen, HAVM = hepatische arteriovenöse Malformationen, Her = Heredität gegeben

Patnr	Gruppe	Alt	Gesch	Curaçao	Epistaxis	Telang	viszerale Beteiligung				Her
							GIT Blutng	PAVM	CAVM	HAVM	
1	1	62	1	4	x	x	x				x
2	2	67	2	3	x	x					x
3	1	44	1	4	x	x	x				x
4	2	34	1	3	x	x					x
5	2	49	1	3	x	x					X
6	1	64	2	4	x	x	x	x			x
7	2	57	1	3	x	x					x
8	1	60	1	3	x	x					x
9	2	42	2	3	x	x					x
10	1	46	2	3	x	x					x
12	2	66	2	3	x	x					x
13	2	47	1	3	x	x					x
14	1	79	2	4	x	x	x				x
15	2	50	2	4	x	x	x			?	x
16	2	45	2	4	x	x		x			x
18	1	72	1	3	x	x					x
19	2	46	2	3	x	x		?		?	x
20	2	55	1	3	x	x					x
21	1	45	1	4	x	x				x	x
22	1	58	1	3	x	x					x

Tabelle 8.2: Patiententagebuch für einen Monat, täglich auszufüllen. Der senkrechte Strich auf der visuellen Analogskala wurde durch den Rater mit Hilfe einer Schablone in einen Zahlenwert zwischen 0 und 10 mit einer Dezimalstelle analogisiert.

Name:	Vorname:	Medikation / Behälter:
	Monat: Nr.: =	

Da- tum	Wochen- tag	Nasenbluten am genannten Tag? Häufigkeit (z.B. 5x am Tag)	Dauer insgesamt in Stunden [Std.], Minuten [m]	Durchschnittliche Stärke (bitte als senkr. Strich einzeichnen, ganz links = vereinzelte Tropfen, ganz rechts = starker Strahl)	Weitere Blutungen? (Lippe, Mund, Darm...) oder andere Besonderheiten (Kopfschmerzen...), Vergessen der Medikamenteneinnahme
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27					
28					
29					
30					
31					

Fragebogen an Sie zum Ende des _____ Monats

1. Welche anderen Medikamente haben Sie sonst noch neben den Studentabletten eingenommen?

2. Sind Sie während des letzten Monats operiert worden (z.B. am Darm oder auch an der Nase) oder wurde sonst irgendetwas besonderes gemacht? Wenn ja, wann? (z.B. Verödung der Nase, Tamponade der Nase oder Gabe von Bluttransfusionen) Haben Sie sonst irgendwie Blut verloren (z.B. Magen-Darm-Bluten) oder sind irgendwelche neuen Erkrankungen aufgetreten?

3. Was sagt Ihnen Ihr eigenes Gefühl, hat sich das Nasenbluten im letzten Monat verändert?

Nein, es ist gleich geblieben.

Ja, es hat sich verändert. Und zwar hat sich folgendes verändert:

Stärke des Nasenblutens:

- Es ist schwächer geworden.
- Es ist gleich geblieben.
- Es ist stärker geworden.

Häufigkeit des Nasenblutens:

- Es ist seltener geworden.
- Es ist gleich häufig geblieben.
- Es ist häufiger geworden.

Abb 8.1: Fragebogen, am Ende jeden Monats vom Patienten auszufüllen.

**Ergebnis der hausärztlichen Untersuchung: __ Monat(e) nach Beginn
Befundbogen**

Liegen bei dem Patienten Ihres Wissens die folgenden Zustände vor (falls ja, ergibt sich eine Kontraindikation zur Teilnahme an der Studie)

- schwere Nierenfunktionsstörung nein ja
- Schwangerschaft nein ja
- massive Blutung aus dem oberen Harntrakt nein ja
- ausgesprochene Thromboseneigung nein ja

Aktuelle Blutwerte (bitte eintragen oder als Kopie beilegen)
Fett hervorgehoben sind die uns besonders wichtigen Werte.

Hämoglobin /g/dl		Kreatinin /mg/dl	
Hämatokrit /%		Harnstoff /mg/dl	
Erythrozyten /Mio/ μ l			
MCV / μ m ³		Transferrin /mg/dl	
MCH /pg		Serumeisen / μ g/dl	
MCHC /g/dl		Ferritin / μ g/l	
Leukozyten / μ l			
Thrombozyten / μ l			

- Meines Wissens liegen weiterhin keine Kontraindikationen gegen die Teilnahme an der beschriebenen Studie vor
- Aufgrund vorliegender Kontraindikationen ist ein Abbruch der Studie anzuraten.

Abb. 8.2: Hausarztbogen, am Ende jeden Monats vom Hausarzt auszufüllen.

Tabelle 8.3: monatliche Blutwerte der Patienten, teilweise bis Monat 9 nachbeobachtet

Patnr	Monat	Hb	Hkt	Ery	MCV	MCH	MCHC	Leuko	Throm	Krea	Hstf	Tfn	FeiS	Fer
1	-1	15	43	4,64	93	32	35	6,2	191	0,8	22	238	129	180
1	0	15,5	45	4,8	95	32,5	34,3	7,1	216	1,08	27	290	22	122,7
1	1	15,3	44	4,6	94	33	35,2	6,2	193	1,1	36	250	33	103
1	2	15,2	44	4,6	95	32,8	34,5	6,9	195	1,06	28	260	26	86,3
1	3	15,4	45	4,8	94	32,4	34,5	7,8	222	1,07	33	240	17	101,6
1	4	15,7	45	4,9	92	32,2	35	6	177	1,06	24	260	19	118
1	5	15,8	45	4,8	94	32,8	34,9	8	209	1,07	30			
1	6	15,8	44	4,8	91	32,5	35,6	6,7	187	1,12	29			
2	-1	13	41	5,47	75	24	32	5,4	204	0,6	28	360	27	15
2	0	13,5	43	5,3	81	26	32	5,1	187			413	59	
2	1	14,5	43,6	5,25	83	27,6	33,3	4,9	186	0,7	29		51	6,7
2	2	13,4	41,4	5,05	82	26,5	32,4	5,8	188	0,8	38		46	6,6
2	3	13,7	42,8	5,18	82,6	26,4	32	4,6	180	0,7	28		61	6
2	4	14,1	44,8	5,34	83,9	26,4	31,5	5,1	192	0,7	27		47	5,8
2	5	14,5	45							0,8	29			
2	6	14,6	45	5,4	84	27	33	5,6	190	0,8	30		67	11
3	-1	15,9	45	5,3	86	30	35	4,2	269	0,8	35	311	210	28
3	0	15,2	43,3	5,11	84,7	29,7	35,1	6,3	288	1	31		86	5,7
3	1	14,6	41,7	4,98	83,7	29,3	35	5,2	237	0,9	30		109	10,4
3	2	14,6	42,2	5,08	83,1	28,7	34,6	5,5	264	1	38		69	13,7
3	3	15,1	44,7	5,25	85,1	28,8	33,8	7,4	290	0,9	29		141	14,2
3	4	14,7	43,3	4,99	86,8	29,5	33,9	10,7	281	0,9	23		58	11,1
3	5	15,6	44	5,1	86	31	36	4,3	288	1,2	31		130	16,1
3	6	14,8	42,8	5	85,6	29,6	34,6	5,12	263	0,9	31		145	16,1
4	-1	13,6	39	4,66	84	29	35	5,2	212	1	35	309	57	21
4	0	12,9	38,3	5,01	76,4	25,7	33,7	4,6	228	1,09	43	425	60	6
4	1	12,9	39,9	5,05	79	25,5	32,3	4,2	310	1,01	42	334	142	14
4	2	13	39,3	4,76	82,6	27,3	33,1	4,5	247	1,03	31	345	73	13
4	3	14	40,7	5,1	79,9	27,5	34,4	4,9	267	1,15	33	377	45	12
4	4	13,7	38,5	4,86	79,2	28,2	35,6	4,8	255	1,14	37	354	52	10
4	5	13,4	41	4,9	83	28,1	33	4,1	223	1,24	38			
4	6	13,4	38,2	4,77	80,1	28,1	35,1	4,8	244	1,08	35	354	32	11
4	7	14,2	41,1	5,08	80,9	28	34,6	4,7	233					
5	-1	16,2	48	5,43	88	30	34	5,6	222	0,8	58	278	82	128
5	0	16,2	46	5,47	84	30	35	5,7	218	1,01	53		107	
5	1	15,1	46	4,98	92	30	33	5,7	196	1,01	44	275	94	
5	2	14,1	42	4,65	91	30	33	4,7	229	1,08	53		40	
5	3	15	46	5,18	89	30	34	5,8	203	1	39		94	
5	4	15,5	45	5,01	90	30	34	4,3	191	0,95	36		87	
5	5	15,4	46	5,09	91	30	33	4,6	195	0,95	44			
5	6	15,2	43	4,96	86	31	36	4,7	197	0,97	54		65	
5	7	11,8	37	4,26	88	30	34	4,3	203					
5	8	12,8	39	4,41	88	29	33	3,8	224					
5	9	13	40	4,33	92	30	33	4,1	239					
6	-1	10,4	34	3,48	96	30	31	5,9	292	0,8	39	302	339	49
6	0	11	35	3,64	97,8	30,2	30,9	3,96	309	0,8	27	277	173	16
6	1	10,9	35,9	3,68	97,6	29,6	30,4	5,08	327	0,9	25	257	343	19
6	2	11,8	37,9					4,67	247	0,8	52			

Patnr	Monat	Hb	Hkt	Ery	MCV	MCH	MCHC	Leuko	Throm	Krea	Hstf	Tfn	FeiS	Fer
6	3	10,1	32,8	3,43	95,6	29,4	30,8	7,52	298	0,8	45			
6	4	7,8	26,8	2,79	96,1	28	29,1	4,8	363	0,9	21	320	36	11
6	5	8,6	29,3	2,87	102,1	30	29,4	6,18	323	0,8	41	236	83	23
6	6	8,8	29,4	3,09	95,1	28,5	29,9	4,34	323	0,8	28	283	41	
6	7	9,5	32,3	3,54	91,2	26,8	29,4	4,42	325					
6	8	9	30,1	3,5	86	25,7	29,1	4,62	317					
6	9	9,8	33	3,6	90,4	26,8	29,7	3,66	289					
7	-1	12,9	38	3,84	100	34	34	3,9	237	0,7	18	299	38	42
7	0	14	44	4,3	100	32	32	4,63	234	0,9	21	220	75	19
7	1	13,8	42	4,3	97	32	33	4,37	215	0,93	28			
7	2	13,3	41	4,2	98	32	33	4,2	214	0,94	21			
7	3	13,7	42	4,3	99	32	33	3,96	209	0,96	28			
7	4	13,4	41	4,1	99	33	33	4,42	238	0,82	29	260	71	18
7	5	13,7	43	4,3	100	32	32	4,21	211	0,86	29			15
7	6	13,1	40	4	100	33	32	3,7	208	0,68	24			
7	7	14,2	43	4,3	98	33	33	4,5	233					
7	8	11,2	34	3,4	99	33	33	4,49	227					
7	9	11,9	36	3,5	101	34	33	3,55	251					
8	-1	12,8	42	5,9	71	22	31	3,5	264	0,9	26	371	24	4,2
8	0	14,8	47	6,5	73	23	31	3,1	210	0,9	30		36	9,4
8	1	16,1	51	6,2	82	26	31	3,3	228	0,9	32		52	24,1
8	2	16	50	5,9	85	27	32	3,2	191	0,9	34	265	90	29,9
8	3	15,9	48	5,4	89	29	33	3,3	187	0,8	26	281	71	23,1
8	4	16,7	52	5,7	92	30	32	2,9	209	0,9	24	308	51	23,5
8	5	15,3	46	5	93	31	33	3,1	200	0,9	21	281	71	20
8	6	15,4	48	5,2	92	30	32	3,1	210	0,9	33	280	51	18
8	7	16,2	49	5,5	90	30	33	3,4	205					
8	8	16,7	51	5,6	91	30	33	4	204					
8	9	16,9	52	5,2	91	30	33	3,6	201					
9	-1	10,1	31	4,3	73	24	32	4,7	336	0,85	14	330	18	3,5
9	0	10,8	33	4,3	77	25	31	4,8	369	0,8	26	423	42	54
9	1	12,6	38	4,6	84	28	33	5,2	274	0,84	14	260	49	136
9	2	12,5	38	4,6	84	28	33	5,3	280	0,88	16	290	49	131
9	3	12,6	39	4,3	90		33	4,8	277	0,92	16	350	57	11,7
9	4	12,9	39	4,3	90	30	33	4,4	295	0,92	14	310	76	18
9	5	12,4	36	4	90	31		5	251	0,92	18	280	65	24,2
9	6	13,2	39	4,4	90	30		5,1	265	0,86	17	310	79	29,6
10	-1	13,6	39	4,44	88	31	35	4,2	166	0,7	20	240	98	36
10	0	14,7	43,3	4,88	88,7	30,1	33,9	5,03	147	0,8	19	263	12,8	20,8
10	1	14,1	41,3	4,71	87,7	29,9	34,1	3,75	202	0,8		259	16,1	15,7
10	2	13,9	40,2	4,53	88,7	30,7	34,6	3,45	193	0,7	25	248	156	88
10	3	14,5	42,1	4,75	88,6	30,5	34,4	4,08	192	0,9	26	245	28	9,7
10	4	14	39,6	4,53	87,4	30,9	35,4	3,73	177	0,8	30	257	21,7	6,7
10	5	13,3	38,9	4,4	88,4	30,2	34,2	2,79	169	0,8	22	243	21,8	9,1
10	6	13,1	38,3	4,38	87,4	29,9	34,2	3,76	195	0,8	24	258	26,1	7,4
10	7	13,6	40,1	4,54	88,3	30	33,9	4,21	193					
10	8	13,7	40,3	4,62	87,2	29,7	34	4,13	161					
10	9	14	41,1	4,74	86,7	29,5	34,1	3,64	184					
12	-1	15	45	5,11	88	29	33	5,8	248	0,8	50	253	83	42
12	0	14,7	43,7	5,14	85	28,5	33,6	5,96	277	0,99	51	260	49	9,4

Patnr	Monat	Hb	Hkt	Ery	MCV	MCH	MCHC	Leuko	Throm	Krea	Hstf	Tfn	FeiS	Fer
12	1	12,1	36,9	4,16	87,3	29,1	93,3	6,8	328	1,04				
12	2	13,8	41,8	4,85	86	28,5	33,1	4,87	256	0,77	34		50	
12	3	13,5	42											
12	4	15,1	47,1							0,86	42			
12	5	14,5	46							0,94	37			
12	6	15	45,8	5,42						0,84	33			
12	7	13,3	40,3	4,6	87	28,7	33	7,6	307					
12	8	13,9	41,3	5,04	81,9	27,6	33,7	8,06	294					
12	9	13,5	43	5,14	83,6	26,3	31,5	8,87	315					
13	-1	16,6	48	5,77	83	29	35	4	199	0,8	27	292	55	29
13	0	17,1	47,8							0,86	39			
13	1	16,1	46,8	5,26	89	30,6	34,4	4,3	287	0,83	38	270	45	12,2
13	2	16,1	46,8	5,26	89	30,6	34,4	4,3	287	0,83	38	270	45	12,2
13	3	16	47,1	5,23	90,1	30,6	34	4,9	278	0,79			47	
13	4	17,1	50,7	5,59	90,7	30,6	33,7	5,3	266	0,81	35	280	91	16,4
13	5	17,1	47,9	5,45	87,9	29,5	33,6	3,3	220	0,81	26	250	52	24,9
13	6	17,4	47,3	5,4	87,6	30	34,2	3,7	258	0,78	26	250	99	20
14	-1	11,3	34	3,78	90	30	33	6,2	249	0,7	27	310	21	40
14	0	11,4	36	4,01	90	28,4	31,5	3,9	240	0,96	29,6	263	32	19,5
14	1	12,8	40	4,46		28,7	31,9	3,97	245	1,01	26,2			
14	2	11,3	35	3,95	89	28,6	32,2	4,64	247	0,85	32,9			
14	3	10,3	32	3,48	93	29,6	32	4,78	263	0,82	31,7			
14	4	11,2	35	2,93	90	28,5	31,6	3,72	230	0,85	25,6	184	43,4	28,7
14	5	12,2	39	4,35	89	28	31,5	4,59	233	0,76	28,9		63	
14	6	11,2	35	4,02	87	27,9	32	3,77	221	0,84	29,5		37,7	
14	7	12,3	37											
14	8	11,1	35	3,83	91	29	31,9	3,95	269					
14	9	11,6	33	3,66	89	31,7	35,7	3,41	247					
15	-1	10,7	34	4,82	72	22	31	6,9	313	0,7	23	320	25	15
15	0	9,6	31	4,5	69	21	31	7,8	290	0,86	39	307	18	3
15	1	8,9	29	4,32	68	21	31	5,5	315	0,91	34	322	19	3
15	2	8,9	29							0,91	34			
15	3	9,9	33	4,87	67	20	30	4,5	313	0,94	35	327	19	2
15	4	10,2	35	5,26	67	19	29	4,6	305	0,89	44	343	21	8
15	5	10	31	4,96	63	20	32	4,4	315	0,9	28	317	18	4
15	6	9,6	33	4,93	67	19	29	4,6	312	0,91	32	322	20	5
15	7	9,6	33	4,93	67	19	29	4,6	312					
15	8	9,6	32	4,84	66	20	30	4,1	287					
15	9	11,9	37	5,18	72	23	32	3,9	312					
16	-1	15,6	46	4,7	98	33	34	6,9	267	0,7	16	367		29
16	0	14,9	44,7	4,5	99,3	33,1	33,3	6,59	235	0,86	26		64	
16	1	15,1	44,6	4,63	96,3	32,6	33,9	5,65	231	0,84	43		165	
16	2	14,7	43,5	4,47	97,3	32,9	33,8	7,36	280	0,84	18		69	
16	3	14,1	41,6	4,24	98,1	33,3	33,9	7,52	249	0,79	16		83	
16	4	15	44,2	4,56	96,9	32,9	33,9	7,31	239	0,98	20			
16	5	14,4	42,7	4,42	96,6	32,6	33,7	8,46	245	0,87	23		137	
16	6	14,5	43,2	4,9	96,2	32,3	33,6	7,52	237	0,86	24		100	
16	7	14,1	41,3	4,27	96,7	33	34	7,35	257					
16	8	14	40,6	4,19	96,9	33,4	34,5	7,23	243					
16	9	14,8	43,8	4,52	96,9	32,7	33,8	6,9	284					

Patnr	Monat	Hb	Hkt	Ery	MCV	MCH	MCHC	Leuko	Throm	Krea	Hstf	Tfn	FeiS	Fer
18	-1	8,1	28	3,27	85	25	29	4,3	232	0,7	50	264	28	17
18	0	9,6	33,4	3,9	85,6	24,6	28,7	3,3	288	0,91	35		101	
18	1	8,7	30,2	3,5	86,3	24,9	28,8	3,8	241				124	
18	2	8	28,2	3,3	85,5	24,2	28,4	4,3	229				73	10,1
18	3	7,4	26,2	3,1	83,4	23,6	28,2	4	232	0,83	33		219	9,3
18	4	7,2	26,9	3,3	80,8	21,6	26,8	2,9	193	0,81	30		133	8
18	5	6,9	25	3,1	79,9	22	27,6	3,3	207	0,95	46		10	11,2
18	6	7,8	28,6	3,5	81,3	22,2	27,3	6	182	0,9	41			13,9
18	7	6,7	23,9	2,9	81,6	22,9	28	2,8	192					
18	8	7,2	26,7	3,2	83,7	22,6	27	2,9	211					
18	9	7,3	25,6	3,24	79	22,5	28,5	10	194					
19	-1	11,8	35	3,99	88	30	33	5,1	199	0,6	29	326	48	17
19	0	12,3	34	3,76	91	33	36	4,6	174	0,76	23			
19	1	12,8	38	4,14	93	31	33	7,1	178	0,81	30			
19	2	12,1	35	3,88	90	31	35	4,6	160	0,8	22			
19	3	11,7	34	3,77	91	31	34	4,4	163	0,78	24			
19	4	12,7	37	4,01	93	32	34	4,9	171	0,8	27			
19	5	12,5	35,4	3,86	91,6	32,3	35,2	6,1	222	0,76	24		42	
19	6	12,8	36	3,91	92	33	36	5,1	145	0,69	23			
20	-1	16	45	4,96	90	32	36	4,8	201	0,6	23	245	71	144
20	0	16,6	51	5,3	96,2	31,3	32,6	6,4	183	0,81	27	258	110	117,9
20	1	15,8	45	4,86	92,6	32,5	35,1	6,2	206	0,77	19			
20	2	14,9	43,5	4,7	92,5	31,7	34,3	5,2	180	0,8	22	249	109	126,1
20	3	15,7	45,4	4,86	93,4	32,3	34,6	6,3	174	0,73	24	249	114	
20	4	16,4	45,1	5,09	88,7	32,2	36,3	5	199	0,67	29	253	137	114,3
20	5	15,2	41,8	4,81	86,9	31,6	36,4	5,5	223	0,66	11	248	131	118
20	6	15,5	44,9	4,83	93	32,1	34,5	6,2	218	0,73				
20	7	16	45	4,91	92	32,7	35,5	5,4	219					
20	9	16,4	46,3	5,19	89,2	31,6	35,4	5,9	221					
21	-1	12,6	40	5,33	76	24	31	5,7	268	0,9	46	353	21	20
21	0	14,5	45,1	5,55	81,3	26,1	32,2	4,9	245	1,2	25	263	41	33
21	1	15	46,7	5,47	85,4	27,4	32,1	7,6	235	1,18	53	321	55	24
21	2	14,4	44,2	5,1	86,7	28,2	32,6	6	193	1,08	40	313	65	12
21	3	15,2	47,4	5,37	88,3	28,3	32,1	5,8	200	1,11	32	316	141	18
21	4	14,6	44,6	5,1	88,1	28,9	32,7	5,6	197	1,17	40	298	33	23
21	5	13,6	42,6	4,79	88,9	28,4	31,9	5,6	232	1,11	32	301	40	14
21	6	13,9	43,9	5,02	87,5	27,7	31,7	6,2	235	0,94	41	331	70	7
21	7	14,4	44,3	5,04	87,9	28,6	32,5	6,4	239	0,85	34	259	326	18
21	8	14,5	44,6	5	89,2	29	32,5	6,9	244	0,98	38	290	92	21
21	9	15,1	45,9	5,21	88,1	29	32,9	5,9	203	0,84	29	312	64	15
22	-1	13,9	43	4,78	89	29	33	7,9	291	0,6	33	239	101	56
22	0	13,8	42	4,67	90		33	7,9	226	0,91	39	281	61	23
22	1	14,6	42	4,74	89	31	35	7,1	270	0,9	43	269	66	21
22	2	13,7	40	4,5	88	30	35	7,1	268	0,8	38	261	53	23
22	3	13,3	38	4,35	88	31	35	6,4	257	0,81	28	258	78	
22	4	14,9	45	4,95	91	30	33	7,1	306	0,89	47	269	120	25
22	5	14,3	42	4,74	89	30	34	7,2	278	0,89	44			
22	6	13,5	42	4,63	90	29	33	6,2	272	0,86	48	238	54	27
22	7	13,7	41	4,65	88	30	34	7,9	283					
22	8	14,5	43	4,84	88	30	34	7,2	273					

Patnr	Monat	Hb	Hkt	Ery	MCV	MCH	MCHC	Leuko	Throm	Krea	Hstf	Tfn	FeiS	Fer
22	9	14,1	41	4,65	88	30	34	7,1	234					

Legende zu Tabelle 8.3

Hb	Hämoglobin [g/dl]
Hkt	Hämatokrit [%]
Ery	Erythrozyten [Mio/ μ l]
MCV	Mittleres korpuskuläres Volumen des Erythrozyten [μ m ³]
MCH	Mittleres korpuskuläres Hämoglobin [pg]
MCHC	Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration [g/dl]
Leuko	Leukozyten [Tausend/ μ l]
Throm	Thrombozyten [Tausend/ μ l]
Krea	Kreatinin [mg/dl]
Hstf	Harnstoff [mg/dl]
Tfn	Transferrin [mg/dl]
FeiS	Serumeisen [μ g/dl]
Fer	Ferritin [μ g/l]

Tabelle 8.4: statistische Evaluation der Endpunkte

pdiff=Periodendifferenz des Epistaxis-Score, Lpdiff=zur Basis 10 logarithmierter E.-Score, hbmdiff=Differenz der Hämoglobin-Means, hktmdiff=Differenz der Hämatokrit-Means, hbdiff=Differenz der Hb-Werte einer jeden Dreimonatsperiode, hktdiff=Differenz des Hämatokrits einer jeden Dreimonatsperiode.

Patnr	Geschlecht	Plac1 (zuerst Placebo, wenn 1)	pdiff	Lpdiff	hbmdiff	hktmdiff	hbdiff	hktdiff
1	M	0	-11,41	-0,36	0,49	0,47	0,40	-1,00
2	W	1	-44,29	-1,13	0,78	2,57	0,90	2,20
3	M	0	53,95	0,79	-0,05	-0,01	-0,30	-1,90
4	M	1	-7,17	-0,27	0,22	-0,21	-0,60	-2,50
5	M	1	-15,93	-0,17	0,05	-0,93	0,20	-3,00
6	W	0	57,95	0,51	-2,44	-6,62	-1,30	-3,40
7	M	1	-15,72	-0,50	-0,14	-0,07	-0,60	-2,00
8	M	0	18,70	0,37	0,68	1,07	-0,50	0,00
9	W	1	24,91	0,66	1,11	2,20	0,60	0,00
10	W	0	0,30	-0,15	-0,69	-2,25	-1,40	-3,80
12	W	1	-16,57	-0,32	1,05	4,42	1,50	3,80
13	M	1	-20,91	-0,59	0,82	1,33	1,40	0,20
14	W	0	-8,83	-0,17	0,11	0,93	0,90	3,00
15	W	1	-30,07	-0,55	0,33	1,80	-0,30	0,00
16	W	1	-52,54	-0,30	-0,25	-0,71	0,40	1,60
18	M	0	106,27	1,64	-1,06	-2,37	0,40	2,40
19	W	1	-5,64	0,03	0,53	0,93	1,10	2,00
20	M	1	-0,30	-0,07	-0,10	-2,05	-0,20	-0,50
21	M	0	116,64	0,92	-0,31	-0,98	-1,30	-3,50
22	M	0	-3,13	-0,07	0,37	2,00	0,20	4,00

Tabelle 8.5a:

Mittelwerte der Epistaxis-Scores [rel.Einheiten] und Behandlungseffekt (s. auch 3.7 Statistik)

	Verumphase				Placebophase			
	EScMw	SD	lg10(Mw)	SD (lg10(Mw))	EScMw	SD	lg10(Mw)	SD (lg10(Mw))
Gruppe 1 (zuerst Verum)	18,24	18,96	0,51	0,22	54,96	61,29	0,9	0,68
Gruppe 2 (zuerst Placebo)	8,6	7,42	0,43	0,28	25,35	18,94	0,72	0,45

Behandlungseffekt $[(XV1-XP1) - (XP2-XV2)] / 2 = (18,24-54,96)-(25,35-8,6) / 2 = (-36,72 - 16,75) / 2 = -53,47 / 2 = -26,735$
 Arithmetische Addition und keine Gewichtung, da sonst die Gefahr der Beeinflussung durch einen Periodeneffekt besteht.

Legende:

EScMw: Mittelwert des Epistaxis-Scores

SD: Standardabweichung

G1/2: Gruppe ½

lg10(Mw): Mittelwert des zur Basis 10 logarithmierten Epistaxis-Scores

MW: Mittelwert

SD (lg10(Mw)): Mittelwert der Standardabweichung des zur Basis 10 logarithmierten Epistaxis-Scores

XV1: Score der Verumphase von Gruppe 1

XP1: Score der Placebophase von Gruppe 1

XV2: Score der Verumphase von Gruppe 2

XP2: Score der Placebophase von Gruppe 2

Tabelle 8.5b: statistische Evaluation (Differenzen) des Patientenkollektivs. **Kursiv gedruckte Werte sind auf dem 5%-Niveau signifikant**

Intention to treat	Behandlungseffekt	95 % Konfidenzintervall unten (vom t test)	95 % Konfidenzintervall oben (vom t test)	p (Mann-Whitney U)	p (t test)	Bemerkung
Epistaxisscore	26,731	9,4693	43,993	0,0031	0,0123	Satterthwaite (p for variances: ,0148)
log. Epistaxisscore zur Basis 10	0,3388	0,081	0,5965	0,0125	0,0129	
Hb Endperiodendiff (6-3)	0,361	0,0211	0,743	0,1077	0,0626	
Hkt Endperiodendiff	0,315	-0,8873	1,518	0,6022	0,5886	
Hb delta = primary outcome measure = deltaperiodendifferenz = (6-3)-(3-0)	0,301	-0,4094	1,01	0,3312	0,3855	
Hkt deltaperiodendiff	-0,3253	-2,5769	1,926	0,9255	0,765	!Beh.-Eff. anderes Vorzeichen als Hb-Effekt!
Hb Mittelwertperiodendiff ((4+5+6)/3 - (1+2+3)/3)	0,472	0,122	0,822	0,0132	0,0111	
Hkt Mittelwertper.-diff.	1,045	-0,958	2,186	0,1519	0,0703	
MCV Endperiodendiff	0,24	-0,8046	1,285	0,6173	0,634	
MCH Endperiodendiff	0,428	-0,0931	0,949	0,1537	0,1009	
MCHC Endperiodendiff	0,389	-0,1348	0,913	0,2479	0,135	

Tabelle. 8.5c: Evaluation des Fragebogens der Wirksamkeitsbeurteilung durch die Patienten (Häufigkeitsauszählung [n])
 Siehe auch Abb. 4.23 und 4.24 in Kapitel 4.7

	Gruppe 1 (9 Pat.)						Gruppe 2 (11 Pat.)					
	Zuerst Verum						Zuerst Placebo					
	Eint			Efrq			Eint			Efrq		
	-1	0	1	-1	0	1	-1	0	1	-1	0	1
Anzahl	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Monat												
1	6	3	0	5	3	1	3	7	1	4	6	1
2	4	4	1	4	4	1	3	5	3	2	8	1
3	2	5	2	3	6	0	6	3	2	6	4	1
4	2	2	5	2	3	4	9	0	2	9	0	2
5	4	3	2	4	4	1	8	1	2	8	1	2
6	2	7	0	2	6	1	7	4	0	5	6	0

Legende:

Eint = Epistaxisintensität
 Efrq = Epistaxisfrequenz
 n = Anzahl der Patienten

Selbsteinschätzung der Epistaxisintensität bzw. der –frequenz im Vergleich zum Vormonat. 1, wenn diese zunahm und –1, wenn diese abnahm;
 0 = keine Veränderung zum Vormonat.

Tabelle 8.6: Gerinnungswerte der ersten Bestimmung

	Quick1	Hquick1	aPTT1	PTZ1	Fibring1	ATIIIa1	RcoF1	FVIII1	PrSi1	fPrSi1	vWFL1	PrCchrA1	PrSA1	APCR1	Lup1	PrCKonz1
Normwerte →	>70	70-130	23-40	14-21	150-450	70-130	60-150	60-150%	70-140	55-160	45-220%	70-140	65-140	>0,8	<1,5	70-140%
Patient Nr.																
1,♂							62	111	88			132		1,35	0	
2,♀							51*	107	153		?	124		1,17	0	
3,♂							51*	87	110			110		1,08	0	
4,♂							101	116	175		?	105		1,08	0	
5,♂							98		132			122		1,13	0	
6,♀	100		29	15	268	91	77	111	125		83	114		1,13	0	
7,♂							150,99	117	125		100	145		1,16	0	
8,♂	100		27		296	92		130	146	68		121		1,13	0	
9,♀							150,99	186								
10,♀							61	102	132			142		1,22	0	
12,♀							139	149	98			125		1,26	0	
13,♂							121	120	88			118		1,04	0	
14,♀							150,99	167	116		200	100		1,16	0	
15,♀							77	122	67			108		0,63	0	
16,♀	103		31						200,99		130	98		1,04	0	
18,♂							61	111	200			105		1,08	0	
19,♀							40	109	200,99			71		1,13	0	
20,♂							80	80			200,99	120		1,31	0	
21,♂							39	95	175			111		0,95	0	
22,♂	118		30				150,99	91	130			115		1,22	0	
<i>unter Norm</i>																
<i>grenzwertig*</i>																

Tabelle 8.7: Gerinnungswerte der zweiten Bestimmung mit hämostaseologischer Deutung

	Diagnose (hämostaseolog.)	Quick2	Hquick2	aPTT2	PTZ2	Fibring2	ATIIIA2	RcoF2	FVIII2	PrSi2	fPrSi2	vWFL2	PrCchrA2	PrSA2	APCR2	Lup2	Bemerk2	PrCKonz2
Normwerte →		>70	70-130	23-40	14-21	150-450	70-130	60-150	60-150 %	70-140	55-160	45- 220%	70-140	65-140	>0,8	<1,5		70-140%
Patnr																		Best2
1	normal	100		28		276		106		100	86	117	107		1,14	0		119
2	frgl vWJS	100		28		280		88		159	92	43*	125		1,05	0		124
3	frgl vWJS	100		28		277	124	92	75	161	109	111	106		1,05	0		103
4	frgl vWJS	100		27		270	110	138		167	103	32	100		1,11	0		101
5	normal	100		27		241	108	84	86	100	74	154	98		1,09	0		117
6	frgl vWJS	100		34		246		36		88	64	80	91		0,97	0		117
7	normal	100		32		238	105	150,99	76	127	102	167	132		1,05	0		119
8	normal	100		27		229	108	150,99	101	127	85	200,99	123		0,97	0		122
9	normal	100		23		204	108	128	150,99	144	102	167	118		1,01	0		132
10	normal	99		29		224		83	89	94	60	69	146		1,09	0		142
12	normal	100		26		280	94	150,99		181	61	200,99	113		0,88	0		119
13	normal	82		27		224	86	142	136	134	87	155	92		1,11	0		119
14	normal	100		29		300	104	147	108	127	76	167	92		1,05	0		104
15	APC-Resistenz	100		30		260	109	101	69	111	84	111	118		0,59	0	APC- Resistenz	113
16	normal	100		29		226	91	150,99	129	125	79	200,99	99		1,05	0		105
18	frgl PrS-Mangel	86		33		306		150,99		52*	64	200,99	78		1,09	0		88
19	frgl vWJS	83		36		184	85	123	62	77	80	125	79		1,01	0		73
20	normal	100		29		230		105		135	96	117	100		1,05	0		123
21	frgl vWJS	63*	125	37	16	217	88	78	105	167	58	145	90		0,8	0		96
22	normal	100		28		237	117	150,99	89	127	92	153	124		1,14	0		122

Legende zu Tabelle 8.6 und 8.7

Abkürzung	Bezeichnung	[Einheit]	Normwert	Bemerkungen
Patnr	Patientennummer			
x1	Bestimmung1 (vor der Studie)			
x2	Bestimmung2 (nach der Studie)			
Quick	Quick-Wert, Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit	%	>70	
Hquick	Hepatoquick	%	70-130	
Apt	aktivierte partielle Thromboplastinzeit	s	25-40	23 noch normal (Prof. Seyfert)
PTZ	Plasma-Thrombinzeit	s	14-21	
Fibring	Fibrinogen	mg/dl	150-450	
ATIIIA	Antithrombin III - Aktivität	%	70-130	
RcoF	Ristocetin-Kofaktor	%	60-150	
FVIII	Faktor VIII	%	70-150	60 für Blutgruppe 0 (Prof. Seyfert)
PrSi	Protein S (immunologisch)	%	70-140	70-140 (n. Thomas, 2000)
FPrSi	freies Protein S (immunologisch)	%	55-160	65-140 (n.Thomas, 2000)
VWFL	von Willebrand-Faktor nach Laurell	%	45-220	Prof. Seyfert
PrCchrA	Aktivität des Protein C als chromogenes Substrat	%	70-140	
PrSA	Protein S Aktivität	%	65-140	
APCR	APC Resistenz	NR	>0,8	
Lup	Lupus Antikoagulans	Ratio	<1,5	
Normalb	Normalbefund			
	0 – nein, 1 – ja, 2 - ohne Bewertung			
	3 - Prot S leicht erniedrigt			
DDvWJS	Differentialdiagnose: von Willebrand-Jürgens-Syndrom			
Bemerk	Bemerkungen			
PrCKonz	Protein C Konzentration	%	70-140	
unter Norm				
<i>grenzwertig*</i>				

Tabelle 8.8: Gesamtübersicht

Bemerkungen: 1.) Patient 3 ist Sohn von Patientin 2.

2.) Hemostaseology: vWJS? Bedeutet, ein von Willebrand-Jürgens-Syndrom ist fraglich. Hier war mindestens in einer Blutprobe der Ristocetin Kofaktor oder der von Willebrand-Faktor vermindert. Die Blut-Kontrolluntersuchungen der Patienten mit zuvor pathologischen Gerinnungswerten waren normal. Ein von Willebrand-Syndrom mit variabler Expression ist möglich, kann aber nicht durch Blutuntersuchungen ausgeschlossen werden. Dies müsste durch eine genetische Untersuchung erfolgen. Die Erklärung liegt hier wahrscheinlich in der Veränderung der Aktivität der Parameter während zu langer Transportzeit und unzureichender Kühlung.

3.) Patientin 15 mit APC-Resistenz hat eine APC-Ratio von 0,59 in der ersten und 0,63 in der zweiten Untersuchung.

4.) Patient 18 mit fraglichem Protein S – Mangel hatte in der zweiten Untersuchung ein Protein S (PrSi2) von 0,52%.

Legende:

1.) assessed subjectively: Subjektiv wurde das Response-Verhalten von zwei unabhängigen Beurteilern (Rater) manuell optisch anhand der Geradensteigungen der Abbildungen 4.1-4.4, 4.17,4.18 in eine Rangskala von -2 bis +2 eingeschätzt. Response meint: steigender Hb-Wert / fallender Epistaxis-Score in der Verumphase, umgekehrt bei paradoxem Response. -2=stark paradoxe Antwort; -1=klare,einfache paradoxe Antwort; 0=keine Änderung von Hb-Wert oder Epistaxis-Score zwischen beiden Dreimonatsperioden, hier nahezu horizontal verlaufende Geraden in den Schaubildern; +1=klares, einfaches Antwortverhalten; +2=starkes Antwortverhalten.

2.) assessed by cut off values. Für die massgebliche, objektive Einteilung nach Cut-Off Werten wurden die mittleren Epistaxis-Scores beider Dreimonatsperioden voneinander subtrahiert (ES diff). Cut-Off-Werte von 0-11 galten als Non-Responder=0; 11-25 als einfacher Responder=1; über 25 als starker Responder=2. Für paradoxes Antwortverhalten: analoge Werte. Je nach Phase können diese negative oder positive Vorzeichen haben. Wir fanden keine stark paradoxen Responder!

3.) Patnr: Patientennummer; Genotype: HHT1, HHT2; Best-Ort: Bestimmungsort des Genotyps, To=Toronto, Tü=Tübingen, Gö=Göttingen

4.) hbmdiff: Differenz der Hämoglobin-Means (alternative, statistische Auswertungsvariante, p<0,05; s. S. 29);

5.) hbdiff: Differenz der Hb-Werte einer jeden Dreimonatsperiode (primary outcome measure; n.s.; s. S. 28)

Pat nr	Age / year	Sex (1 = female, 2 = male)	Genotype (0 = unknown)	Best-Ort	Hemostase ology	hbmdiff	hbdiff	Change of epistaxis score by verum			First phase (V=verum; P=Placebo)	Change of medication, interventional procedures (fat) and other events		Possible side effects (fat if important)		Remarks
								assessed subjectively	assessed by cut-off values	ES diff.		Verum phase	Placebo phase	Verum phase	Placebo phase	
1	62	2	1	Gö (kein Ergebnis)	Normal	0,49	0,40	-2	-1	-11,41	V	Days 9, 10: cold; day 46 endonasal electric cauterly (?) and 89 endonasal laser coagulation (might explain less bleeding in placebo phase?)	none	Day 18: headache; day 21: diarrhea for one day	none	

Pat nr	Age / year	Sex (1 = female, 2 = male)	Genotype (0 = unknown)	Best-Ort	Hemostase ology	hbmddiff	hbdiff	Change of epistaxis score by verum			First phase (V=verum; P=Placebo)	Change of medication, interventional procedures (fat) and other events		Possible side effects (fat if important)		Remarks
								assessed subjectively	assessed by cut-off values	ES diff.		Verum phase	Placebo phase	Verum phase	Placebo phase	
2	67	1	1	To (Endoglin level reduced)	vWJS?	0,78	0,90	2	2	-44,29	P	none	none	none	none	
3	44	2	1	To (Endoglin level reduced)	vWJS?	-0,05	-0,30	2	2	53,95	V	none	none	Days 3, 21 to 23: Headaches	none	
4	34	2			vWJS?	0,22	-0,60	0	0	-7,17	P	none	Days 15-26: cold	none	Days 33-35: abdominal pain	
5	49	2	2	Tü (ALK1, Ex7, c842delA)	normal	0,05	0,20	0	1	-15,93	P	none	none	Days 7, 11, 33, 54: headaches	Days 9, 21, 22, 24, 68, 76, 90, 91: headaches	
6	64	1	1	Tü (ENG, Ex11, c1432-1435delAG)	vWJS?	-2,44	-1,30	0	2	57,95	V	none	Day 30 and 31: Transfusion of a total of 4 units of packed cells; day 30 stopped intake of study medication because of thrombophlebitis (see side effects)	Days 3, 28, 33, 42, 56, 64, 68, 80, 87, 90: headaches; days 10, 13: abdominal pain; days 20, 21: nausea and dyspnea, day 25: dyspnea	Days 2, 4, 8, 10, 13, 16, 18, 20, 26, 27: headaches; day 33 to 43: thrombophlebitis of the right leg	
7	57	2	2	Tü (ALK1, Ex3, R67Q (c.200G>A))	normal	-0,14	-0,60	1	1	-15,72	P	Because of hair loss: Days 28-43: no study medication; days 44 to 90: only 500 mg once daily	Days 88-92: cold	Since crossover increase of hair loss, continues even without medication; familiar history of alopecia	Days 76-92: hair loss	

Pat nr	Age / year	Sex (1 = female, 2 = male)	Genotype (0 = unknown)	Best-Ort	Hemostaseology	hbmdiff	hbdiff	Change of epistaxis score by verum			First phase (V=verum; P=Placebo)	Change of medication, interventional procedures (fat) and other events		Possible side effects (fat if important)		Remarks
								assessed subjectively	assessed by cut-off values	ES diff.		Verum phase	Placebo phase	Verum phase	Placebo phase	
8	60	2		Tü: Kein Ergebnis	normal	0,68	-0,50	1	1	18,70	V	none	none	Days 5, 7: headaches	Days 7, 8, 77: Headaches	
9	42	1		Tü: Kein Ergebnis	normal	1,11	0,60	-1	-1	24,91	P	Days 2-ca. 85: massive private stress, less distinct until end of verum phase ; day 18: rhinitis; days 10, 35: menstruation	Days 21, 35, 72: menstruation	Days 8, 17, 34, 63: headaches; day 9: abdominal pain	Days 2, 22, 46, 71: headaches; day 4: pruritus; days 47, 71: abdominal pain	
10	46	1			probable vWJS	-0,69	-1,40	-1	0	0,30	V	Days 1-3, 27-31: cold	none	Days 16, 27-31, 55, 62: headaches	Days 8, 11, 12, 23, 42, 43, 73: headaches	
11	30	2	Excluded								V	Insufficient documentation				
12	66	1			normal	1,05	1,50	2	1	-16,57	P	none	Day 6: endonasal electric cautery (?) , day 14: nasal packing , day 20: endonasal laser coagulation and 2 unit of packed cells ; days 19-23: no study medication	none	none	
13	47	2			normal	0,82	1,40	2	1	-20,91	P	none	Days 82-86: cold	none	none	

Pat nr	Age / year	Sex (1 = female, 2 = male)	Genotype (0 = unknown)	Best-Ort	Hemostase ology	hbm diff	hbdiff	Change of epistaxis score by verum			First phase (V=verum; P=Placebo)	Change of medication, interventional procedures (fat) and other events		Possible side effects (fat if important)		Remarks
								assessed subjectively	assessed by cut-off values	ES diff.		Verum phase	Placebo phase	Verum phase	Placebo phase	
14	79	1			normal	0,11	0,90	-1	0	-8,83	V	Days 49-60: Sinusitis	Days 4, 6: Extreme physical exercises; day 45: sinusitis	none	Day 65: diarrhea	
15	50	1	2	To (Missense 8 c.1231C>T Arg411Trp)	APC resistance	0,33	-0,30	2	2	-30,07	P	Day 13: menstruation; days 45-47: cold	Days 26-31: cold	Days 17, 54,63, 68, 76, 87: headaches; days 18, 64, 73, 74, 88: nausea	Days 18, 74: nausea; days 36, 40, 43, 78: headaches	
16	45	1			normal	-0,25	0,40	2	2	-52,54	P	none	Days 31-38: cold	Days 4, 6-54: diarrhea	Days 1, 2, 8, 9-14: bloated feeling, abdominal pain	
17	52	2	Excluded								V	Insufficient documentation				
18	72	2	2	Tü (ALK1, Ex6, G219D, c.656G>A)	protein S deficiency?	-1,06	0,40	2	2	106,27	V	none	Days 5, 9, 16, 17, 22, 23, 30, 35, 44: enoral bleeding	Day 36: headache; days 38-77: pruritus of the legs	none	

Pat nr	Age / year	Sex (1 = female, 2 = male)	Genotype (0 = unknown)	Best-Ort	Hemostase ology	hbmdiff	hbdiff	Change of epistaxis score by verum			First phase (V=verum; P=Placebo)	Change of medication, interventional procedures (fat) and other events		Possible side effects (fat if important)		Remarks
								assessed subjectively	assessed by cut-off values	ES diff.		Verum phase	Placebo phase	Verum phase	Placebo phase	
19	46	1			vWJS?	0,53	1,10	-1	0	-5,64	P	none	Days 30, 33, 36-84: allergic rhinitis	Days 12, 33, 41, 56, 58: abdominal pain; days 24, 37: headaches	Days 3, 23: headaches	
20	55	2			normal	-0,10	-0,20	0	0	-0,30	P	Changed to verum 14 days late	Days 4-11: cold; days 50, 68: allergic rhinitis	none	Days 5-11: headaches	Wechsel auf 2. Phase erfolgte erst am 104. Tag!
21	45	2			vWJS?	-0,31	-1,30	2	2	116,64	V	none	none	none	none	
22	58	2			normal	0,37	0,20	0	0	-3,13	V	none	none	none	none	

Tabelle 8.9: Rating-Kategorien für Responder, Non-Responder und Paradox-Responder nach cut-off-values; s. Bemerkungen 2.) + 3.) von Tab. 8.8

Rating-Kategorien	Gruppe I	Gruppe II
Response +2	Pat 3 ♂, 6 ♀, 18 ♂, 21 ♂	Pat 2 ♀, 15 ♀, 16 ♀
Response +1	Pat 8 ♂	Pat 5 ♂, 7 ♂, 12 ♂, 13 ♂
Non Response 0	Pat 10 ♀, 14 ♀, 22 ♂	Pat 4 ♂, 19 ♀, 20 ♂
Paradox-Response -1	Pat 1 ♂	Pat 9 ♀
Paradox-Response -2		

9. Danksagung

Ich danke dem Studienleiter Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Th. Verse für die Möglichkeit zur wissenschaftlichen Arbeit in seiner Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde der Universitätskliniken des Saarlandes in Homburg.

Ich danke Herrn Professor Dr. med. U. T. Seyfert und seinem Team für seine freundliche Unterstützung bei der Probenanalyse und bei der Interpretation der hämostaseologischen Daten.

Mein besonderer Dank gilt dem Studieninitiator Herrn Dr. med. U. W. Geisthoff für das Überlassen dieses Themas und die Anleitung zum wissenschaftlichen Arbeiten sowie für seine engagierte Betreuung bei der Durchführung meiner Dissertation.

Ich danke dem verantwortlichen Biometriker Herrn Dr. sc. hum. J. König für die freundliche Einführung in die Statistikprogramme sowie für seine wertvolle Hilfe bei der statistischen Auswertung und Interpretation der Daten.

Mein Dank gilt ferner dem Personal der HNO-Ambulanz und der Abteilung für klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin für die Freundlichkeit und Kollegialität während der Durchführung meiner Dissertation.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: KÜBLER
Vorname: MARCUS
Geburtsdatum und -ort: 08.01.1970 in Stuttgart
Familienstand: verheiratet, 1 Tochter

Schulbildung

1976 - 1980 Besuch der Grundschule in Stuttgart
1980 - 1988 Besuch des Gymnasiums in Stuttgart
1988 - 1990 Besuch des Gymnasiums in Wilhelmsdorf mit Abschluss
Abitur

Ausbildung

09/90 - 08/91 Freiwilliges Soziales Jahr im Diakonissen-Krankenhaus,
Stuttgart
09/91 - 10/92 Praktische Tätigkeit in einer Praxis für Allgemeinmedizin und
Chirurgie, Stuttgart

Studium

11/92 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität
des Saarlandes in Homburg/Saar
03/96 Physikum
03/98 1. Staatsexamen
09/00 2. Staatsexamen
10/01 3. Staatsexamen

Famulaturen

08/96 Unfallchirurgie, Marienhospital, Stuttgart
07/98 - 10/98 Innere Medizin, Universitätsklinik Homburg
02/99 - 03/99 Praxis für Allgemeinmedizin, Chirurgie und Betriebsmedizin,
Stuttgart

Praktisches Jahr

10/00 - 01/01 Chirurgie: Universitätsklinik Homburg
02/01 - 05/01 Wahlfach Pädiatrie: Universitätsklinik Homburg

06/01 - 09/01

Innere Medizin: Universitätsklinik Homburg

Arzt im Praktikum

01.12.2001 - 31.05.2003

Praxis für Allgemeinmedizin, Chirurgie und Betriebsmedizin,
Stuttgart

Tätigkeit als Assistenzarzt

01.06.03 – 30.11.04
seit 01.12.04

Chirurgie: Kreiskrankenhaus St. Ingbert
Innere: Saarland Klinik kreuznacher diakonie, Neunkirchen

Promotionsarbeit:

Seit 03/02

Promotionsarbeit: „Wirksamkeit der oralen Applikation von
Tranexamsäure bei Patienten mit hereditärer hämorrhagischer
Telangiektasie“

04/03

Studienvorstellung auf der Jahrestagung der Morbus Osler
Selbsthilfe bundesweit e.V. in der Europäischen Akademie,
Berlin

Fort- und Weiterbildungs- veranstaltungen

01/03

Allgemeinmedizin (Theoretischer Kurs über 80 Std.), Münster
Arbeitsmedizinischer Kurs A2 / B1 / B2 (180 Std.), Universität
Ulm

11/02 - 03/03

09/03 – 11/03

Fachkunde Strahlenschutz

06/04

Sachkunde Radiologische Notfalldiagnostik

11/04

Arbeitsmedizinischer Kurs A1, Stuttgart

12/04

Kurs Notfallmedizin für Fachkunde Rettungsdienst, Arnsberg

allgemeine Kenntnisse:

EDV:

Textverarbeitung Word für Windows
Tabellenkalkulation Excel und Graphikerstellung

Sprachen:

Englisch in Wort und Schrift, Latein

Musik:

Klavier und Gesang

11. Veröffentlichung als Abstract

1. Geithoff UW, Seifert UT, Kübler M, König J, Bieg B, Plinkert PK: Hereditary hemorrhagic telangiectasia and tranexamic acid. Otolaryngol Head Neck Surg 2003, 129(2): P203
2. Geithoff UW, Seyfert U, König J, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK: Tranexamsäure bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie. HNO-Informationen 28(2):103, 2003
3. Geithoff UW, Seyfert U, König J, Kübler M, Bieg B, Plinkert PK: Hereditary hemorrhagic telangiectasia and tranexamic acid. A double-blind placebo-controlled crossover study. Eur Arch Otorhinolaryngol 261(1):41, 2004

12. Vorträge

4. Kübler M, Geithoff UW, Seifert UT, König J, Bieg B, Iro H, Plinkert PK: Jahrestagung der Morbus Osler Selbsthilfe bundesweit e.V., Europäische Akademie, Berlin, 4.4.-5.4.2003
5. Geithoff UW, Seifert UT, Kübler M, König J, Bieg B, Iro H, Plinkert PK: Tranexamic Acid and HHT. Vth HHT scientific conference, Bonaire, Niederländische Antillen, 25.-27.4.2003
6. Geithoff UW, Seifert UT, Kübler M, König J, Bieg B, Plinkert PK: Tranexamsäure bei hereditärer hämorrhagischer Teleangiektasie. 74. Jahresversammlung der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, Dresden, 28.5.-1.6.2003
7. Geithoff UW, Seifert UT, Kübler M, König J, Bieg B, Plinkert PK: Hereditary hemorrhagic telangiectasia and tranexamic acid. AAOHNS meeting 2003, Orlando, Florida, U.S.A., 24.9.2003