

## Hämophilie A, Hämophilie B



### **Beschreibung:**

Die Hämophilie A ist eine genetische Erkrankung, bei der der Gerinnungsfaktor VIII unzureichend gebildet wird. Bei der Hämophilie B fehlt der Faktor IX. Da die Gene für beide Faktoren am X-Chromosom lokalisiert sind ergibt sich ein durchaus interessanter Erbgang, der schon im 18. Jahrhundert beschrieben wurde, da er in adeligen Familien gehäuft auftrat. Bei Frauen kann am gesunden X-Chromosom eine ausreichende Menge Gerinnungsfaktor VIII (oder IX) produziert werden, sodass sie keine (oder nur eine milde) Blutungsneigung haben. Sie können jedoch das mutierte X-Chromosom weitervererben (sie sind sogenannte Konduktorinnen), sodass 50% der männlichen Nachkommen keinen Faktor VIII oder IX bilden und damit von Geburt an eine klinisch relevante Blutungsneigung entwickeln. Töchter von Konduktorinnen sind zu 50% ebenfalls Konduktorinnen, je nachdem ob sie von der Mutter das gesunde oder mutierte X-Chromosom erben. Frauen mit Mutationen an beiden X-Chromosomen sind extrem selten. Nicht immer besteht eine positive Familienanamnese, Mutationen im Faktor VIII oder IX Gen können auch spontan auftreten. Die Hämophilie ist selten, von 100.000 Männern haben ca. 12,8 eine Hämophilie A und ca. 2,7 eine Hämophilie B.

Die Blutungsneigung von Hämophilen ist abhängig vom Schweregrad des Faktormangels, aber auch von individuellen Eigenschaften und dem Lebensstil. Typische Blutungsereignisse betreffen vor allem die großen Gelenke und die Muskulatur (durch die mechanischen Belastungen) und können spontan auftreten. Unbehandelt verursachen solche Blutungen Schmerzen und progrediente Gelenk-Schäden bis hin zu schweren Deformierungen. Auch nach Operationen oder Verletzungen kann es zu schweren, lebensbedrohlichen Blutungen kommen.

Neben der Hämophilie A und B sind auch noch andere genetisch bedingte Faktormängel bekannt, die aber nicht X-chromosomal vererbt werden und daher beide Geschlechter betreffen können. Unter Hämophilie C versteht man einen Faktor XI Mangel, ein Faktor V Mangel wurde früher als Parahämophilie bezeichnet. Je nach betroffenem Gerinnungsfaktor und dessen Rest-Aktivität bestehen unterschiedliche Blutungs-Phänotypen.

### **Therapiemöglichkeiten:**

Alle Hämophilen sollten von früher Kindheit an eine prophylaktische Therapie zur Verhinderung von Blutungen bekommen. Bei geplanten Operationen oder Verletzungen muss zusätzlich behandelt werden.

Der fehlende Gerinnungsfaktor kann durch Injektion von rekombinant hergestellten oder aus Plasma extrahierten Faktorkonzentraten zugeführt werden, wobei bei manchen Präparaten durch Modifikationen die Halbwertszeit deutlich verlängert werden konnte. Daher müssen die Patienten das Faktorkonzentrat nur mehr 2x/Woche (bei Hämophilie A) oder alle 2 Wochen (bei Hämophilie B) injizieren, um vor Blutungen weitgehend geschützt zu sein.

Allerdings können bis zu 30% aller Patienten mit schwerer Hämophilie innerhalb der ersten 50 Expositionstage Allo-Antikörper gegen den Gerinnungsfaktor (der ja für das Immunsystem der Patienten „fremd“ ist) entwickeln (Hemmkörper-Hämophilie). Solche Patienten können dann nicht mehr mit dem Faktorkonzentrat behandelt werden, sie benötigen sogenannte Bypass-Präparate, z.B. rekombinanten aktivierten humanen Faktor VII (Novoseven®) oder aktivierte

Prothrombinkomplex-Konzentrate (FEIBA®) um eine suffiziente Hämostase zu erzielen. Mittels Immuntoleranztherapie (mehrmonatige hochdosierte Gabe von Faktorkonzentraten) kann versucht werden, eine Immunresistenz zu erzielen.

Moderne Behandlungsformen mit therapeutischen Antikörpern können auch subkutan verabreicht werden, z.B. Emicizumab (Hemlibra®) alle 1-4 Wochen sc.

Auch die Gentherapie zur längerfristigen „Heilung“ der Hämophilie A und B wurde in Studien bereits angewendet und ist teilweise schon zugelassen.

Das Management von Patienten mit Hämophilie ist komplex und benötigt viel Erfahrung. Solche Patienten sollten daher möglichst in zertifizierten Hämophilie-Behandlungszentren in Kooperation von Pädiatrie, Innere Medizin, Orthopädie und Physiotherapie betreut werden.

#### **Überwachung:**

Bestimmung der Faktor VIII oder Faktor IX Spiegel mit den passenden Testsystemen und zur passenden Zeit. Zielbereiche je nach Indikation (meist Talspiegel >50 % bei Operationen oder Blutungen, >5% bei Prophylaxe)

#### **Referenzen:**

Thomas L, Labor und Diagnose, 2023, Release 5: <https://www.labor-und-diagnose.de/index.html>

Parameterkatalog des Klinischen Instituts f • Labormedizin, Med.Univ.Wien und AKH Wien:

<https://www.akhwien.at/default.aspx?pid=3982>

Leistungsverzeichnis der Klinischen Chemie, Univ.Klinikum Ulm:

<https://www.uniklinik-ulm.de/zentrale-einrichtung-klinische-chemie/leistungsverzeichnis.html>