

# Aktuelle Hämophilie-Therapie: Der Weg zur Individualisierung

Die Therapie der Hämophilie hat in den letzten Jahren bemerkenswerte Fortschritte gemacht, die es erlauben, die Behandlung von Hämophilie-Patienten individueller und effektiver zu gestalten. Ein zentraler Aspekt dieser Individualisierung ist unter anderem eine deutlich optimierte Faktor-Ersatztherapie, die darauf abzielt, die Lebensqualität und die Lebenserwartung von Hämophilie-Betroffenen deutlich zu verbessern. Die Entwicklung von rekombinanten Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit hat die therapeutischen Möglichkeiten zur individuellen Prophylaxe der Hämophilie A deutlich erhöht. Dabei sind konstant hohe Faktor-Talspiegel und Flexibilität in der Dosierung von großer Relevanz, um jedem Patienten abhängig von Aktivität, Phänotyp und Gelenkzustand einen adäquaten Blutungsschutz und ein beschwerdefreies Leben zu ermöglichen.



## Einführung

Die Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die zu einer Störung der Blutgerinnung führt und in erster Linie das männliche Geschlecht betrifft. Das Blut von Hämophilie-Patienten gerinnt nicht oder nur sehr verzögert. Unbehandelt kann es zu spontanen und u. U. lebensbedrohlichen Blutungen kommen, die ohne sichtbare Wunden auftreten. Die Symptome sind abhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Frauen sind in der Regel Überträgerinnen (Konduktorinnen) der Krankheitsanlage; jede dritte Genträgerin weist jedoch Faktorverminderungen von mehr als 40% auf, was auch mit klinischen Symptomen einer Blutungsneigung einhergehen kann.

Erstmals beschrieben wurde die Blutgerinnungsstörung vom amerikanischen Chirurgen John C. Otto 1803. Die Bezeichnung „Hämophilie“ wurde erstmals 1828 vom deutschen Mediziner F. Hopff im Titel seiner Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödlichen Blutungen“ verwendet. In den 1950er-Jahren gelang die Unterscheidung zwischen Hämophilie A und B sowie 1984 die Klonierung der Gene F8 und F9.

Unter den klassischen Erbkrankheiten stellt die Hämophilie eine der ältesten bekannten Gerinnungsstörungen dar. Die Hämophilie wird historisch auch als Krankheit der Könige bezeichnet, da über Queen Victoria als Konduktorin der Hämophilie B eine Verbreitung in die europäischen Königshäuser bis in die russische Zarenfamilie erfolgte.

Bei der klassischen Hämophilie unterscheidet man zwei Formen: Die Hämophilie A, bei der der Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) und die Hämophilie B, bei der der Faktor IX (FIX) unzureichend bis überhaupt nicht gebildet wird.

Die Hämophilie A gehört zu den seltenen Erkrankungen und tritt bei einem von etwa 5.000 bis 8.000

männlichen Neugeborenen auf. Die Hämophilie B ist noch seltener mit etwa einem Betroffenen auf 25.000 männliche Geburten. Beim unbehandelten Hämophilen ist die Blutstillung verzögert und unvollständig und es kommt bei Verletzungen, aber auch ohne erkennbaren Anlass, zu ausgedehnten Blutungen – vorwiegend in Muskeln, Gelenken und Haut, seltener auch in den inneren Organen.

Der Schweregrad der Hämophilie wird durch die Restaktivität des jeweiligen Gerinnungsfaktors definiert. Je weniger Gerinnungsfaktor (Restaktivität) sich im Blut befindet, desto schwerer ist die Ausprägung der Hämophilie. Dabei werden drei Schweregrade unterteilt: Die milde Form mit einer Faktor-Restaktivität von >5-40%, der mittelschwere Verlauf mit einer Faktor-Restaktivität von 1-5% und die schwere Hämophilie mit einer verbliebenen Restaktivität von weniger als 1%.

Durch die Substitution des mangelnden Faktors kann mittlerweile für eine bestimmte Zeit eine Faktoraktivität im nicht-hämophilen Bereich (>40%) erreicht werden.

Noch bis in die 1960er-Jahre war ein normales Leben für Menschen, die an der schweren Verlaufsform der Hämophilie litten, kaum möglich. Einblutungen in Gelenke, Muskulatur und innere Organe führten u.a. zu starken Schmerzen, regelmäßigen stationären Aufenthalten und u. U. zum Tod des Patienten. Erst Ende der 1960er-Jahre gab es mit den ersten kommerziell verfügbaren aus Plasma hergestellten Gerinnungsfaktorkonzentra-



Dr. med. Kai Severin



Dr. med. Georg Goldmann

ten eine Behandlungsmöglichkeit. Diese konnten ab den 1970er-Jahren im Rahmen der sogenannten „ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung für Bluter“ von den Betroffenen selbst verabreicht werden. In den 1990er-Jahren kamen erstmals gentechnisch hergestellte Faktorenkonzentrate auf den Markt.

Heutzutage werden neben den Faktor-Standardpräparaten und den sogenannten „Faktor-Non-Replacement-Therapien“ (Medikamente, die darauf abzielen, die Hämostase wiederherzustellen) überwiegend in der Wirkdauer verlängerte Extended-Half-Life-(EHL) Faktorprodukte angewendet. EHL-Präparate werden durch rekombinante Technologie ohne Zusatz menschlicher oder tierischer Bestandteile hergestellt. Eine Möglichkeit zur Verlängerung der Wirkdauer ist die PEGylierung. Dabei wird nur das enthaltene Protein dahingehend verändert, dass eine deutlich längere Wirkdauer im menschlichen Organismus erreicht wird. Bei der PEGylierung werden Polyethylenglycol(PEG)-Moleküle kovalent an bestimmte Stellen der FVIII-Moleküle gebunden, so dass durch die Vergrößerung des Gesamtkomplexes die renale Ausscheidung verlangsamt wird. Gleichzeitig ist das Protein vor proteolytischem Abbau geschützt. Beides führt zu einer längeren Verweildauer im Blut.

Durch den Einsatz von diesen Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit und damit längerer Verweildauer des applizierten Faktors im Blut, kann durch höhere Faktor-Talspiegel noch effektiver Blutungen vorgebeugt werden. Hohe Spitzenspiegel ermöglichen heutzutage nahezu jede, für die muskuloskeletale Stabilität der Betroffenen wichtige, sportliche Tätigkeit.

Weiterhin wird intensiv an neuen Wirkmechanismen und Wirkstoffen geforscht. Seit 2022 bzw. 2023 steht sowohl für die Hämophilie A als auch für die Hämophilie B eine Gentherapie zur Verfügung, die allerdings nicht für jeden Patienten geeignet ist.

### Synovitis und hämophile Arthropathie

Spontanblutungen in Gelenke und Muskulatur kommen insbesondere bei den schweren Verlaufsformen der Hämophilie vor, wobei gehäuft Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke von Blutungen betroffen sind. Nicht rechtzeitig bzw. nicht ausreichend therapierte Gelenkblutungen führen zu entzündlichen Prozessen an der Gelenkschleimhaut (Synovitis), infolge derer es zu Destruktionen am Gelenkknorpel und den knöchernen Strukturen kommen kann. Der Umbau der Gelenkschleimhaut, die Destruktionen am Gelenkknorpel und an den knöchernen Strukturen münden dann in dem Endbild der sogenannten „hämophilen Arthropathie“. Sowohl die akute Blutung als auch die chronischen Veränderungen am muskuloskeletalen Apparat gehen unmittelbar mit Schmerzen einher. Treten vermehrte Blutungen in einem Gelenk auf, so wird dieses Gelenk als Target Joint bezeichnet. Dieses Gelenk ist dann besonders empfindlich hinsichtlich

weiterer Einblutungen, wodurch wieder entsprechende Schmerzen ausgelöst werden. Sich daraus entwickelnde chronische Schmerzen können dann eine Eigendynamik entwickeln und ein eigenständiges Krankheitsbild darstellen. Deshalb stellt die Schmerztherapie eine zentrale Komponente in der Hämophiliebehandlung dar.

Die Behandlungsmethoden der Synovitis und Arthropathie schließen, neben konsequenter Faktorsubstitution, physiotherapeutische und manualtherapeutische Behandlungsmethoden ein. Es muss frühzeitig und konsequent behandelt werden. Dies ist durch den Einsatz von Faktorprodukten mit verlängerter Halbwertszeit deutlich einfacher geworden.

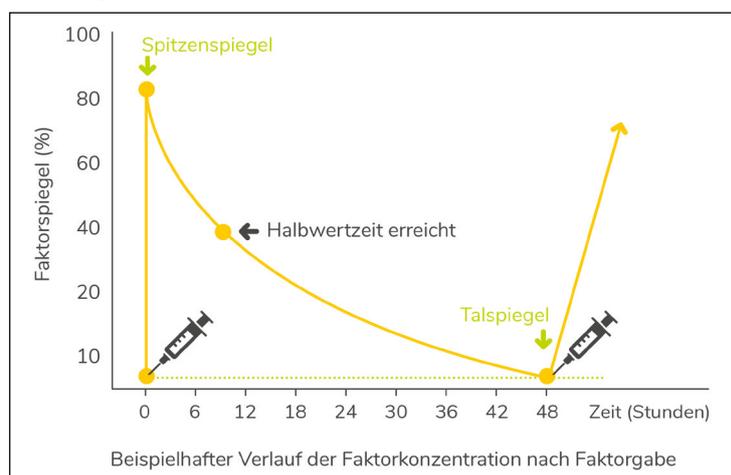
Neben der Option einer Radiosynoviorthese (RSO), einer lokalen nuklearmedizinischen Therapie bei Synovitis, stehen zusätzlich insbesondere mit den Cox-2-Inhibitoren wirksame Medikamente zur Analgesie zu Verfügung. Insbesondere bei dauerhaften starken Schmerzen und vorliegender hämophiler Arthropathie in verschiedenen Ausprägungen kann die Notwendigkeit einer operativen Behandlung bestehen, dabei kommen Verfahren mit Gelenkerhaltung bzw. -ersatz zur Anwendung.

Gerade bei Menschen mit seltenen Erkrankungen wie der Hämophilie ist daher eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Schmerztherapeuten, Orthopäden und Sportmedizinern in enger Kooperation mit dem betreuenden Hämostaseologen sowohl bei der Wahl der Schmerztherapie und des Bewegungsprogrammes als auch bei der dazu erforderlichen individuellen medikamentösen Einstellung mit Gerinnungsfaktoren notwendig.

### Therapiestrategien in der Hämophilie

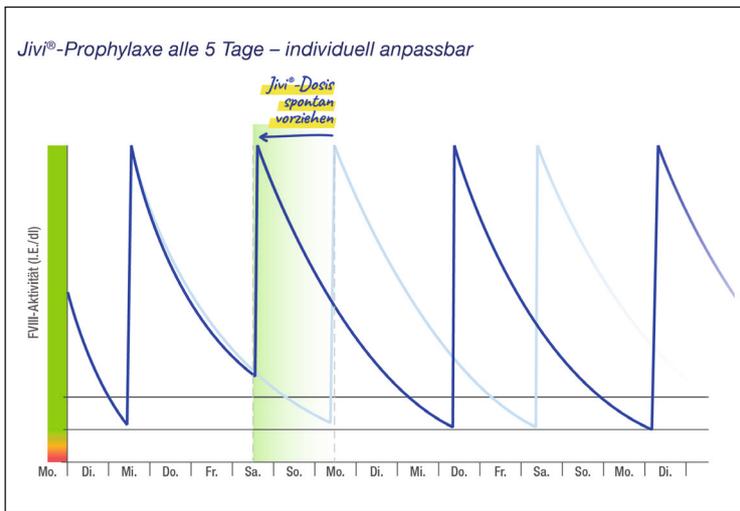
Die Faktor-Therapie basiert auf dem Prinzip, die fehlenden Gerinnungsfaktoren im Blut zu ersetzen. Bei Hämophilie A den Faktor VIII, bei Hämophilie B den Faktor IX. Durch die regelmäßige intravenöse Gabe dieser Faktoren können so Blutungen verhindert und die allgemeine Gesundheit der Patienten verbessert werden. Hierbei ist eine adäquate individuelle Prophylaxe entscheidend, um ein nahezu

Abbildung 1



© Interessengemeinschaft Hämophiler e.V.

Abbildung 2



## Literatur:

- Berntorp E et al. Blood Rev. 2021; 50:100852  
 Negrier C et al. Haemophilia. 2013; 19(4):487-98  
 Martin AP et al. Haemophilia, 2020; 26(4):711-17  
 Persson S et al. Haemophilia, 2024; 30(5): 1230-33  
 Reding MT et al. Haemophilia. 2021; 27(3): e347-e356

blutungsfreies Leben zu ermöglichen. Die Wahl der richtigen Therapieoption ist dabei von großer Bedeutung und sollte in enger Zusammenarbeit von Arzt und Patient erfolgen. Hierbei ist es wichtig, die individuellen Bedürfnisse und Lebensumstände des Patienten zu berücksichtigen. Dies spiegelt sich auch in situativ angepassten Dosierungsintervallen wider (Abb. 1). So wird ein sehr sportlicher Patient z. B. eher von spontan hohen Spitzenspiegeln profitieren, die er durch individuelle Gaben an verschiedenen Tagen applizieren kann (Abb. 2).

Man versucht heute, mit der Behandlung möglichst früh zu beginnen, um insbesondere Gelenkblutungen zu vermeiden. Dabei werden zu Therapiebeginn einmal wöchentlich kleine Dosen eines Faktorkonzentrates, das den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzt, intravenös verabreicht. Oft beginnt die Therapie schon, wenn das Kind ein halbes Jahr alt ist oder sobald die Venenverhältnisse es zulassen. Alternativ kann bei der Hämophilie A auch ein monoklonaler Antikörper für die Prophylaxe eingesetzt werden, der eine lange Halbwertszeit besitzt und alle 1 bis 4 Wochen subkutan appliziert wird.

In Einzelfällen besteht das Risiko, dass der Patient Abwehrstoffe (Hemmkörper) gegen das verabreichte Gerinnungsfaktor-Konzentrat bildet, was zur Unwirksamkeit der Substitutionstherapie mit ausgeprägten Blutungskomplikationen führen kann.

## Spitzenspiegel: Ein Schlüssel zur erfolgreichen Therapie

Der Faktorspiegel ist ein wichtiger Indikator zur Bestimmung des Schutzlevels. Ein entscheidender Aspekt der Faktor-Therapie ist der jeweilige Spitzenspiegel. Dieser Begriff beschreibt den höchsten Konzentrationswert des verabreichten Gerinnungsfaktors im Blut nach einer Infusion. Ein optimaler Spitzenspiegel ist wichtig, um Blutungen effektiv vorzubeugen und die Gelenke zu schützen (Abb. 1).

Für unterschiedliche Bedürfnisse können unterschiedliche Therapien geeignet sein. Manche Therapien erfordern zwar weniger Injektionen, ha-

ben aber ein starres Therapieschema, oder liefern zwar gleichbleibende Faktor-VIII-Spiegel im Blut, bieten aber keine Spitzenspiegel, wenn bei starker körperlicher Aktivität ein höherer Faktor-VIII-Level benötigt wird – wie es z. B. bei Therapien mit Antikörpern, die den Faktor VIII funktionell nachahmen – der Fall sein kann. Sollte es hier trotz Prophylaxe zu einer Blutung kommen, ist immer noch Faktor VIII die einzige schnell wirksame Behandlung zur Blutstillung bei einer Hämophilie A.

## Individualisierte Therapie: Flexibilität und Sicherheit für Menschen mit Hämophilie A

Die Individualisierung der Therapie erfordert eine präzise Anpassung der jeweiligen Dosis und der Infusionsfrequenz, um sicherzustellen, dass der Spitzenspiegel bei jedem Patienten im individuell angestrebten Bereich bleibt.

Unter den Hämophilie-Patienten besteht eine erhebliche Variabilität in der pharmakokinetischen Reaktion auf den Gerinnungsfaktor. Hierbei spielen verschiedene Faktoren und die individuellen Lebensumstände eine Rolle wie z. B. das Körpergewicht des Patienten, die Schwere der Hämophilie, sportliche Aktivitäten und deren Einordnung.

Die Überwachung des Faktorspiegels ist entscheidend, um die Wirksamkeit der Therapie zu gewährleisten. Regelmäßige Blutuntersuchungen und die Verwendung von modernen Monitoring-Tools können dabei helfen, die Therapie optimal anzupassen. Eine lange Zeit wurde von den nationalen und internationalen Leitlinien ein Mindesttalspiegel von 1 % gefordert. Mittlerweile hat sich die fachliche Bewertung dahingehend geändert, dass Level von 1-3 % als unzureichend gelten, um alle Blutungen und vor allem Gelenkeinblutungen zu verhindern.

In aktuellen Leitlinien wird daher ein Talspiegel von mindestens 3-5 % empfohlen. Viele Behandler sind jedoch davon überzeugt, dass Talspiegel von mindestens 15 % angestrebt werden sollten, um verlässlichen Blutungsschutz und Flexibilität im Alltag zu gewährleisten.

## Fazit

Die optimierte Faktor-Therapie mit verbesserten Spitzenspiegeln bei verlängerter Halbwertszeit und eine aktive Mitarbeit des Patienten sind zentrale Elemente, die dazu beitragen, die Lebensqualität von Hämophilie-Betroffenen zu verbessern. Neben der (Rest)Aktivität von Faktor VIII sind weitere individuelle Aspekte wie Alter, Gewicht, Pharmakokinetik und sportliche Betätigung in der Hämophilie-Therapie zu beachten. Behandlungsschemata sollten auf den klinischen Zustand des jeweiligen Patienten zugeschnitten werden und nicht nur auf der gemessenen Aktivität des verbleibenden Gerinnungsfaktors basieren. Eine adäquate Prophylaxe und Therapie können so heutzutage ein nahezu blutungsfreies, uneingeschränktes und aktives Leben ermöglichen.

## Informationen

■ Dr. med. Kai Severin  
 Facharzt für Innere Medizin  
 Hämatologie, Hämostaseologie und  
 internistische Onkologie  
 Gerinnungszentrum Köln /  
 Rhein-Erft  
 Aachenerstr 313  
 D-50931 Köln  
 www.transfusionsmedizin-koeln.de

■ Dr. med. Georg Goldmann  
 OA Institut für Experimentelle Hä-  
 matologie und Transfusionsmedizin  
 Leitung Hämophilie-Zentrum  
 Universitätsklinikum Bonn  
 Venusberg-Campus 1  
 53127 Bonn  
 www.ukbonn.de/ih

■ Interessengemeinschaft  
 Hämophiler e.V. (IGH)  
 Remmingsheimer Str. 3  
 72108 Rottenburg  
 www.igh.info