



Hämophilie – Basiswissen

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler, Homburg
PD Dr. rer. biol. hum. Sylvia von Mackensen, Hamburg

Zusammenfassung

Hämophilie – auch als „Krankheit der Könige“ bezeichnet – ist eine angeborene Blutungsneigung, die schon im Altertum bekannt war. Jedoch gab es lange keine Therapie und die Jungen verbluteten bereits bei harmlosen Verletzungen. Die Lebenserwartung stieg erst Ende der 1950er Jahre mit Einführung von Vollblut-Transfusionen. Mittlerweile kann der Mangel an Gerinnungsfaktoren durch plasmatische oder rekombinante Faktorkonzentrate ausgeglichen werden und die Patienten haben eine nahezu normale Lebenserwartung.

In dieser Fortbildung wird der geschichtliche Hintergrund der Hämophilie und ihre Vererbung beleuchtet. Sie erfahren mehr über Symptome und Folgen der Hämophilie, diagnostisches Vorgehen und moderne Therapieoptionen. Zum besseren Verständnis der Wirkweise moderner rekombinanter Gerinnungsfaktor-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit wird Ihr pharmakokinetisches Grundwissen aufgefrischt. Wir gehen auf das Risiko der Hemmkörper-Bildung ein und geben Hinweise, was vor invasiven Eingriffen sowie bei der Verordnung von Medikamenten zu beachten ist. Die Bedeutung der Kommunikation zwischen Hausarzt und Hämophilie-Zentrum für eine gute Versorgung des Patienten wird diskutiert.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ haben Sie einen Überblick über die Geschichte, die Vererbung und die Häufigkeit der Hämophilie,
- ✓ kennen Sie die Unterschiede zwischen Hämophilie A und B und deren Schweregraden,
- ✓ sind Sie mit den Symptomen und Folgen der Erkrankung vertraut,
- ✓ wissen Sie, wie Hämophilie diagnostiziert und therapiert wird,
- ✓ sind Sie mit den wichtigsten pharmakokinetischen Grundbegriffen im Zusammenhang mit der Blutungsprophylaxe vertraut,
- ✓ kennen Sie die Verantwortlichkeiten von Hausarzt, Hämophilie-Zentrum und Patient.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei.

Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



DEFINITION DER HÄMOPHILIE

Die Hämophilie ist eine angeborene Blutungsneigung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (bei Hämophilie A) oder Faktor IX (bei Hämophilie B) verursacht wird. „Hämophilie“ stammt aus dem Griechischen: „haima“ bedeutet Blut und „philia“ die Neigung [1]. Die Blutungsstörung wird X-chromosomal rezessiv vererbt. Betroffen sind fast ausschließlich männliche Neugeborene und Kleinkinder, Jungen und Männer. Bei Frauen kann der Gendefekt durch das zweite, gesunde X-Chromosom kompensiert werden. Frauen sind daher nur sehr selten direkt betroffen, können jedoch Überträgerinnen des Gendefektes sein, sogenannte Konduktorinnen. Bei 50 % ihrer männlichen Nachkommen ist die Blutgerinnung aufgrund des defekten Gens für einen Blutgerinnungsfaktor gestört. Dies führt zu starker Blutungsneigung bei Verletzungen und auch zu spontanen Blutungsereignissen. Hiervon sind vor allem die Gelenke betroffen [2, 3]. Für Deutschland wurde eine Prävalenz der Hämophilie A von einem pro 10.000 männlichen Einwohnern ermittelt [4]. Damit zählt die Bluterkrankheit zu den seltenen Erkrankungen (**Abb. 1**). Im Jahr 2017 waren hierzulande ca. 4.550 Hämophilie-Patienten in Behandlung [5].



HÄMOPHILIE: DIE KRANKHEIT DER KÖNIGE

- Die Hämophilie ist eine Erbkrankheit, die fast ausschließlich Jungen und Männer betrifft
- Frauen sind zwar Überträgerinnen (Konduktorinnen) des defekten Gens, erkranken aber nur in den seltensten Fällen selbst
- Bei den Patienten ist die Blutgerinnung aufgrund eines genetischen Defektes gestört. Das führt zu:
 - Starker Blutungsneigung bei Verletzungen
 - Spontanen inneren Blutungen, meist in den Gelenken
- In Deutschland sind geschätzt ca. 10.000 Personen betroffen
 - Die Hämophilie zählt damit zu den seltenen Erkrankungen
 - Definition von seltenen Erkrankungen in Europa – weniger als fünf Betroffene pro 10.000 Einwohner

DIE KRANKHEIT DER KÖNIGE

Durch häufige konsanguine Heiraten (zwischen Verwandten) kam es im 19. Jahrhundert zu überdurchschnittlich vielen Fällen von Hämophilie im europäischen Hochadel. Daher wird die Blutgerinnungsstörung auch als „Krankheit der Könige“ bezeichnet. Vermutlich war die englische Königin Viktoria (1819 bis 1901) Überträgerin des Gendefektes. Über ihre Nachkommen gelangte die Genmutation in das russische Adelshaus. Die Familie des Zaren Nikolaus Romanow ist wohl das bekannteste Beispiel für die familiäre Häufung der Hämophilie bei Jungen. Aus Genanalysen an den sterblichen Überresten ist bekannt, dass nicht nur der einzige Sohn, Zarewitsch Alexej, den Gendefekt für schwere Hämophilie B aufwies, sondern auch seine vier Schwestern [1, 2, 6].

Zu Zeiten der Romanows war die Hämophilie nicht behandelbar. Kronprinz Alexej musste daher häufig im Bett bleiben, um jegliche Verletzungen zu vermeiden. Dennoch litt er unter spontanen Gelenkblutungen und infolgedessen unter starken Schmerzen. Fortschritte in der Hämophilie-Therapie konnten erst im 20. Jahrhundert erzielt werden. Die Auswirkungen der Krankheit machen sich auch heutzutage bereits im Kindesalter bemerkbar [1].

Abbildung 1
Hämophilie-Fakten

EINE KURZE GESCHICHTE DER HÄMOPHILIE

Die ersten Berichte von Erkrankungen mit verstärkter Blutungsneigung finden sich schon im Altertum. Im Jahr 500 n. Chr. wurden diese erstmals beschrieben. Im Talmud, einem der wichtigsten Schriften des Judentums, wird von Jungen berichtet, die nach ihrer rituellen Beschneidung verblutet sind, da ihr Blut nicht gerinnen konnte. Es galten spezielle Regeln für „Familien mit Blutungsneigung“. Bis in das Mittelalter fanden Wissenschaftler und Ärzte keine Erklärung für die Blutungsstörungen. Die Patienten verbluteten bereits bei kleinen und eigentlich harmlosen Verletzungen. Erst im Jahr 1793 stellten Mediziner fest, dass diese starke Blutungsneigung bei Jungen und Männern familiär gehäuft vorkam. Eine erste Behandlungsmethode, um die Blutungen zu stoppen, war im Jahr 1000 n. Chr. die „Kauterisierung“, bei der eine blutende Wunde mit einem heißen Eisen verschlossen wurde. Es dauerte noch bis 1803, als der in Philadelphia wirkende Arzt John Conrad Otto eine erste ausführlichere wissenschaftliche Beschreibung der familiären Blutungsneigung veröffentlichte [7]. Über erste Ansätze, Blutungen bei Hämophilie mit Vollbluttransfusionen zu behandeln, berichtete der englische Arzt Samuel Lane 1840. Im Jahr 1855 erschien die erste Monografie über die Hämophilie von Dr. Ludwig Grandidier. Der Obermedizinalrat führte darin aus, dass für die Diagnose „Hämophilie“ für die am stärksten ausgeprägte Form der hämorrhagischen Diathese (Blutungsneigung) drei Symptome zu betrachten sind:

- 1) Oberflächliche, spontane und traumatische Blutungen,
- 2) interstitielle, spontane und traumatische Blutungen,
- 3) Gelenkaffektionen und Gliederschmerzen der Bluter [7].

Erst im Jahr 1947 entdeckte der argentinische Arzt Alfredo Pavlovsky, dass es nicht nur eine, sondern zwei unterschiedliche Formen der Hämophilie gibt – und zwar Hämophilie A und B [1, 8]. Ab den 1950er Jahren konnte Blutplasma fraktioniert werden, ab den 1970 folgten erste FVIII Konzentrate. In den 1980er Jahren waren plasmatisch hergestellte Produkte häufig mit HIV und Hepatitis C kontaminiert, deren wirksame Inaktivierung ein wichtiger Meilenstein war. In den 90er Jahren wurden erste rekombinante Faktor-Produkte entwickelt. In jüngster Zeit steht die Entwicklung Halbwertszeit-verlängerter Präparate im Vordergrund.

LEBENSERWARTUNG BEI HÄMOPHILIE

Mitte des 19. Jahrhunderts betrug die durchschnittliche Lebenserwartung eines an Hämophilie Erkrankten nur 11 bis 14 Jahre (● **Abb. 2**). 1940 wurden Hämophilie-Patienten im Durchschnitt etwa 16 Jahre alt. Mit der Behandlungsmethode der Vollbluttransfusion konnte die Lebenserwartung der Betroffenen langsam erhöht werden, und so wurden 1957 die Hämophilie-Patienten durchschnittlich 23 Jahre alt. Erst durch die Etablierung der Therapie mit exogenen Gerinnungsfaktoren oder mit Blutplasma erreichten Hämophilie-Betroffene ein Alter von ca. 57 bis 63 Jahre [9]. Jedoch ging die Lebenserwartung bei Hämophilie-Patienten zwischen 1985 und 1992 wieder signifikant zurück. Der Grund hierfür waren mit HIV oder

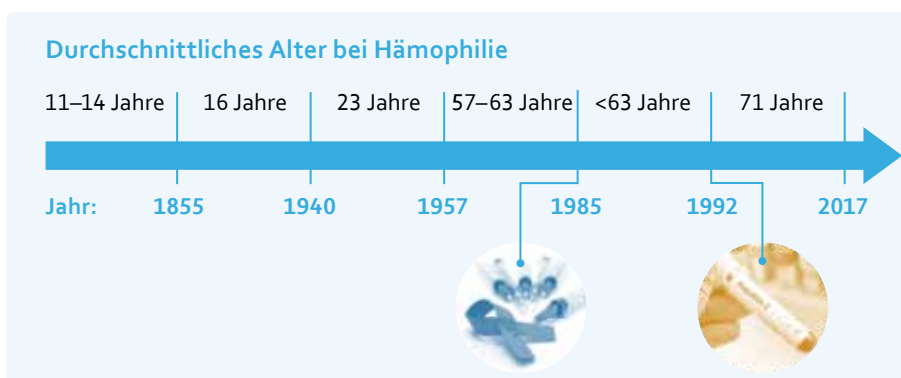


Abbildung 2
Lebenserwartung bei Hämophilie

Hepatitis C kontaminierte Blutplasmen, die zu plasmatischen Faktorkonzentraten verarbeitet wurden. Als dies erkannt wurde, wurden umgehend spezielle Inaktivierungsschritte etabliert, die Viruspartikel effektiv abreichern und somit unschädlich machen konnten. Ein nächster Schritt war die Herstellung rekombinanter Gerinnungsfaktoren, die solche viralen Kontaminationen sicher verhindern konnten. Somit sind sowohl plasmatische als auch rekombinante Faktorkonzentrate aktuell unbedenklich hinsichtlich viraler Infektionen [9]. 1992 wurde das erste rekombinante Faktor-VIII-Produkt von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassen. Im Jahr 2000 stieg die durchschnittliche Lebenserwartung der Normalbevölkerung auf rund 80 Jahre an, diejenige von Hämophilie-Patienten auf 71 Jahre. Dies geschah dank moderner Medizin und immer wieder neuer und weiterentwickelter Therapiemethoden. Heutzutage führen Menschen mit Hämophilie ein nahezu normales Leben und können einem geregelten Alltag nachgehen. Ihre Lebenserwartung entspricht in Industrieländern mittlerweile in etwa derjenigen der Normalbevölkerung [9–14] (● Abb. 2).

VERERBUNG DER HÄMOPHILIE

Die Vererbung der Hämophilie kann an zwei Beispielen veranschaulicht werden: Im ersten Fall ist die Frau Konduktorin, der Mann ist gesund [1, 2]. Die weiblichen Nachkommen dieser Eltern sind nach den Mendel'schen Regeln der Vererbung zu 50 % gesund, es besteht jedoch eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, dass eine Tochter Konduktorin wird. Ebenso besteht eine 50%ige Chance auf gesunde männliche Nachkommen, allerdings auch ein 50%iges Risiko, dass ein Sohn als Bluter auf die Welt kommt [2].

Im zweiten Fall ist der Mann Bluter, die Frau gesund. In diesem Fall wird jede Tochter eine Konduktorin sein. Im Gegensatz dazu sind alle männlichen Nachkommen gesund, denn ihr X-Chromosom kommt von der Mutter, die zwei gesunde Allele besitzt [2] (● Abb. 3).

Schema: kongenital

1. Fall:

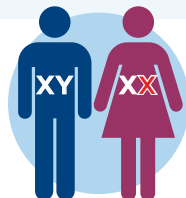
- Frau ist **Trägerin/Konduktorin**
- Mann ist **gesund**

Weibliche Nachkommen

- 50 % **Konduktorin**
- 50 % keine Konduktorin

Männliche Nachkommen

- 50 % **Bluter**
- 50 % gesund



2. Fall:

- Frau ist **gesund**
- Mann ist **Bluter**

Weibliche Nachkommen

- 100 % **Konduktorinnen**

Männliche Nachkommen

- 100 % gesund

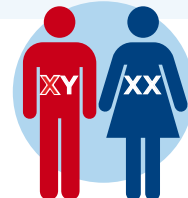


Abbildung 3
Vererbung der Hämophilie

Allerdings wird eine Hämophilie nicht ausschließlich vererbt, sondern kann auch bei völlig gesunden Personen durch eine spontane Genmutation entstehen. Bei etwa 30 % der Hämophilie-Patienten ist die Erkrankung auf eine spontane Mutation zurückzuführen [3].

HÄMOPHILIE A UND B




Man kann zwei wichtige Formen der Hämophilie unterscheiden: Bei Hämophilie A (HA) ist der Gerinnungsfaktor VIII defizient, bei Hämophilie B (HB) der Gerinnungsfaktor IX. Etwa 80 bis 85 % der Hämophilie-Patienten haben Hämophilie A [3]. Verantwortlich für die Blutungsneigung bei beiden Formen sind Genmutationen auf dem X-Chromosom. Bei Hämophilie A liegt eine Mutation des Faktor-VIII-Gens (Xq28) vor; Hämophilie B liegt eine Mutation im Faktor-IX-Gen (Xq27) zugrunde

[15]. Punktmutationen, Deletionen, Insertionen und Rearrangements bzw. Inversionen finden sich sowohl in den Genen des Faktors VIII als auch des Faktors IX [16]. Die Defekte bzw. Defizienzen in diesen Gerinnungsfaktoren führen zu stark erniedrigten Thrombinspiegeln und damit zu einer gestörten Hämostase.

Verbreitete klinische Symptome der Hämophilie sind Hämarthrosen und Muskelhämatome. Als häufigste Komplikation entwickeln 30 bis 55 % der Hämophilie-A-Patienten unter einer Substitutionstherapie Hemmkörper gegen den Gerinnungsfaktor. Dies ist auch bei 1,5 bis 3 % der Betroffenen mit Hämophilie B der Fall, die Hemmkörper gegen Faktor IX bilden können [3,17–20].

SCHWEREGRADE DER HÄMOPHILIE

Je nach laborchemisch nachweisbarer Verringerung der Faktoraktivität wird zwischen leichter, moderater und schwerer Hämophilie unterschieden. In der Regel korreliert die Häufigkeit der Blutung mit der Faktoraktivität [3]. Bei einer Faktor-Aktivität unter 1 % des Normalwertes liegt eine schwere Hämophilie vor [3]. Betragen die Aktivitäten des Gerinnungsfaktors zwischen 1 und 5 % der Norm, spricht man von einer mittelschweren bzw. moderaten Hämophilie [3]. Eine leichte Hämophilie wird diagnostiziert, wenn die Aktivität des Gerinnungsfaktors zwischen 5 und 40 % liegt [3] (● Abb. 4).

	 SCHWER	 MODERAT	 LEICHT
Faktor-Aktivität (normal = 100 %)	<1 %	1 % – ≤5 %	>5 % – < 40 %
Blutungen	24–60 pro Jahr	1–12 pro Jahr	≤1 pro Jahr
Ursache von Blutungen	spontan	nach leichten Verletzungen	größere Verletzung, nach Operation

Damit einhergehend ist auch die Zahl der jährlich auftretenden Blutungen determiniert, die von weniger als einmal pro Jahr (leichte Verlaufsform) bis zu 60-mal pro Jahr (schwere Form) reichen können. Während bei schweren Verlaufsformen häufig spontane Blutungen auftreten können, kommt dies bei der leichten Verlaufsform nur nach größeren Verletzungen oder nach Operationen vor; bei moderater Verlaufsform treten Blutungen meist erst nach leichten Verletzungen auf, allerdings sind hier Spontanblutungen ebenfalls möglich [2, 3, 21,22].

URSACHE DER BLUTUNGEN

Blutungen können sowohl traumatisch induziert als auch spontan auftreten und kommen bei unbehandelten Hämophilie-Patienten nur schwer zum Stillstand. Bereits kleinere Verletzungen können starke Blutungen auslösen. Wunden können nicht ausreichend heilen, es besteht die Gefahr, dass sie nach Stunden oder Tagen erneut aufbrechen und erneut bluten. Bereits bei Kindern fallen ausgedehnte Hämatome nach Stoßverletzungen auf, die sich nur langsam zurückbilden. Bei Unfällen und Prellungen kann es zudem zu starken Muskelblutungen kommen [2]. Kennzeichen der schweren Hämophilie sind spontane Blutungen, ohne dass eine aktuelle Verletzung vorliegt. Charakteristisch sind Einblutungen in die Gelenke, wobei 70 bis 80 % der Blutungen intraartikulär und ca. 5 bis 10 % intramuskulär erfolgen. Hirnblutungen sind selten und machen weniger als 1 % der spontanen Blutungen aus [3, 23]. Das Risiko für Gelenkblutungen hängt von der Aktivität des Gerinnungsfaktors bei Patienten mit Hämophilie ab. Je geringer die Faktoraktivität, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer spontanen Gelenkblutung (● Abb. 5). Ebenso korrelieren Anzahl und Stärke der Gelenkblutungen mit der Faktoraktivität. Um Gelenkblutungen bei Hämophilie-Patienten vorzubeugen, bedarf es einer zuverlässigen Blutungsprophylaxe und -kontrolle [24].

Abbildung 4
Schweregrade der Hämophilie

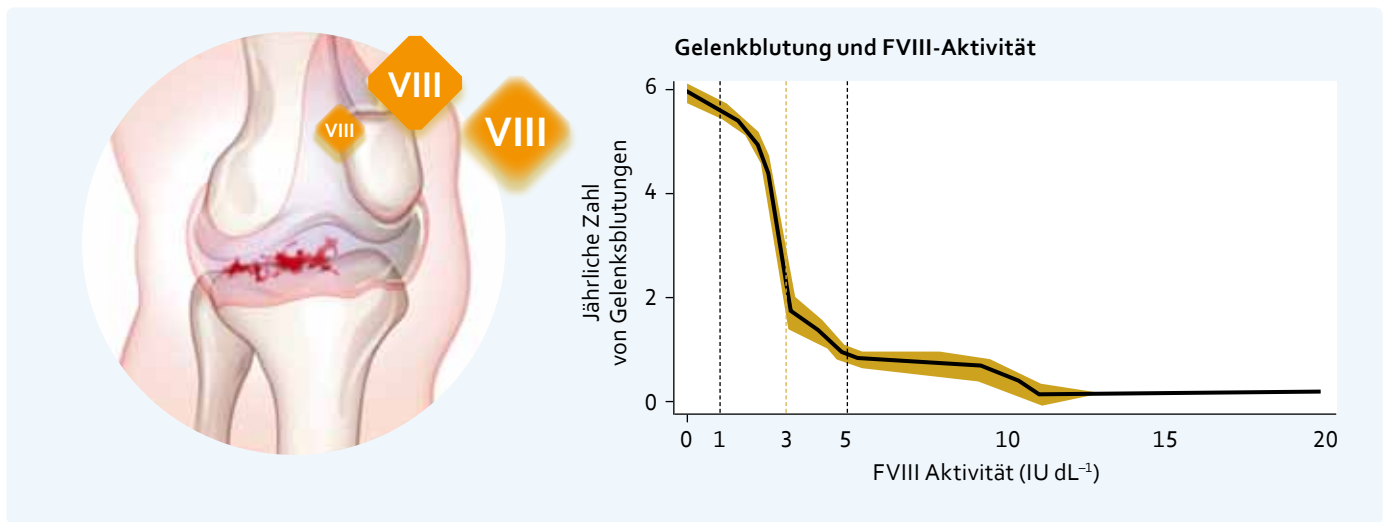


Abbildung 3
Faktoraktivität und Gelenkblutung

Die Blutungssymptomatik bei Hämophilie-Patienten manifestiert sich abhängig vom jeweiligen Lebensalter. Bei Babys und Kleinkindern fallen als Erstes meist ausgedehnte oder zahlreiche Hämatome auf. Ab dem ersten Lebensjahr treten vermehrt Gelenk- und Muskelblutungen bei den Betroffenen auf. Mit steigendem Lebensalter nimmt darüber hinaus die Wahrscheinlichkeit für spontane schwere Blutungen zu [25–29].

SYMPTOME UND FOLGEN DER HÄMOPHILIE

Hämophilie A und B machen sich in der Regel schon bei Säuglingen oder im frühen Kindesalter durch eine verstärkte Blutungsneigung bemerkbar. Milde Formen der Hämophilie hingegen werden manchmal erst bei Operationen oder bei Verletzungen erkannt. Eine Hämophilie kann zahlreiche gesundheitliche Langzeitfolgen nach sich ziehen, insbesondere dann, wenn sie nicht ausreichend behandelt und Spontanblutungen nicht vorgebeugt werden. Mögliche Folgen von wiederholten spontanen Gelenkblutungen sind Knorpelzerstörung mit Arthrose und Schmerzen, Immobilität und Osteoporose. Sie können die Lebensqualität massiv einschränken und zu lebenslangen Behinderungen führen [21, 30, 31]. Von Gelenkblutungen sind am häufigsten Sprung-, Knie- und Ellbogengelenke, seltener Schulter-, Hand- und Hüftgelenke betroffen [3].

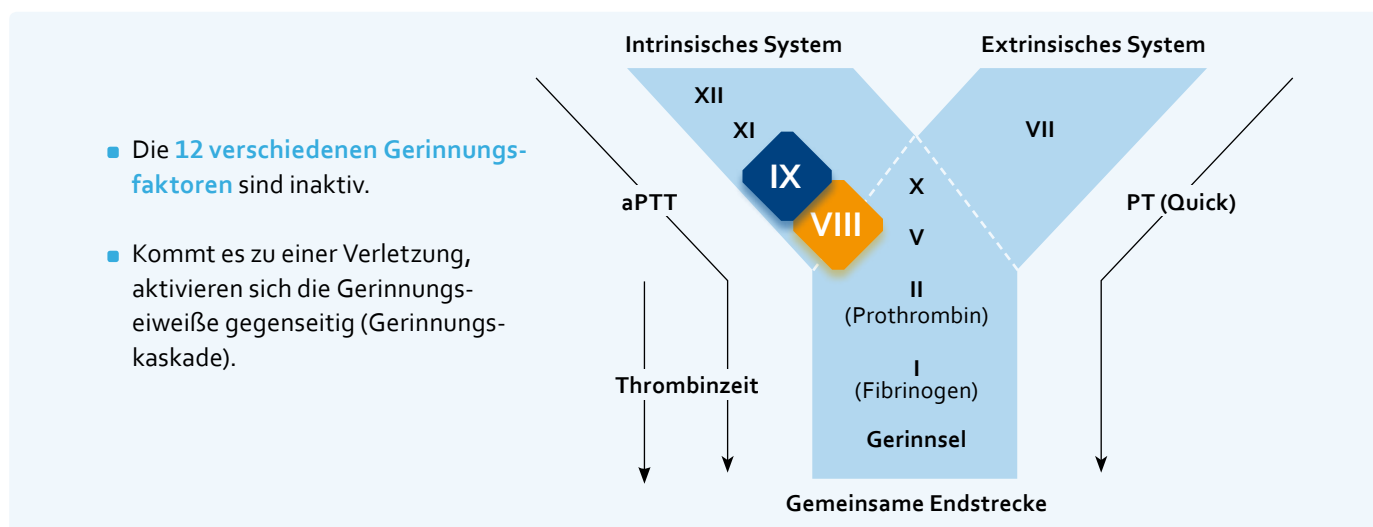
LANGZEITEFFEKTE WIEDERHOLTER GELENKBLUTUNGEN

Gelenkblutungen führen zu Entzündungsreaktionen an der Synovialis, die durch den Abbau der roten Blutkörperchen entstehen. Bei unzureichender Behandlung kommt es zur Bildung einer hypertrophischen Synovitis, wodurch Blutungen noch leichter auftreten können. Proteolytische Enzyme fördern den progressiven Knorpelabbau und damit Strukturveränderungen in Knorpel und Knochen. Die Folge ist eine signifikante Schwächung der Gelenkfunktion durch schmerzhafte und steife Gelenke. Darüber hinaus wird die Gelenkmuskulatur geschwächt und die Stabilität der Gelenke weiter reduziert. Viele Patienten entwickeln schon in jungen Jahren eine Hämarthrose [3]. Ein wichtiges Ziel der Hämophilie-Therapie ist die Verhinderung jeglicher Gelenkblutungen.

DIE HÄMOSTASE

Bei der Hämostase greifen folgende drei Schritte ineinander: Vasokonstriktion, Thrombozytenaggregation und Blutgerinnung. Den ersten Schritt stellt die Vasokonstriktion der verletzten Gefäße dar. Dieser Prozess bildet die hämodynamische Basis für den weiteren Verlauf der primären Hämostase. Durch Hämozyten und

Plasma im Extravasalraum kommt es zur Aktivierung vasomotorischer Neuronen, wodurch die Gefäßabschnitte vor der Läsion verengt werden. Der Austritt subendothelialen Kollagens bei einer Verletzung induziert die Aktivierung von Thrombozyten [32]. Den nächsten Schritt bildet die Thrombozytenadhäsion an freiliegendes Kollagen und Fibronektin mittels Glykoproteinrezeptoren. Dies aktiviert zugleich die eigentliche Blutgerinnung, die sekundäre Hämostase, mit dem Ziel, die Wunde durch ein unlösliches Fibrinnetz irreversibel zu verschließen [32]. Die sekundäre Hämostase ist die eigentliche Blutgerinnung. Es besteht ein stetes Gleichgewicht in der Aktivierung und Hemmung der sekundären Hämostase. Dies erfolgt durch membrangebundene Prozesse und einem Zusammenspiel aus Signalproteinen und Gerinnungsfaktoren. Am Gerinnungsprozess sind 12 unterschiedliche Faktoren beteiligt, die eine Gerinnungskaskade bilden [33] (● Abb. 6).



Liegt keine Verletzung vor, befinden sich die Gerinnungsfaktoren in ihrer inaktiven Form. Erst bei Schädigung von Körpergewebe werden sie durch bestimmte Signalstoffe aktiviert. Die sekundäre Hämostase stellt ein komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Blutgerinnungsfaktoren dar. So sind im sogenannten intrinsischen Aktivierungsweg z. B. die Gerinnungsfaktoren XII, XI, IX, VIII und X miteinander verknüpft, wobei Faktor X die Einmündung in die gemeinsame Endstrecke darstellt. Die Funktion dieser Faktoren kann mit dem Globaltest aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) erfasst werden.

Der extrinsische Aktivierungsweg wird bei einer Verletzung initiiert, indem der sogenannte Tissue Factor (Gewebefaktor) den Faktor VII in Faktor VIIa (aktiviert) umwandelt. Sowohl der extrinsische als auch der intrinsische Aktivierungsweg münden in der gemeinsamen Endstrecke und führen zur Bildung der Serinprotease Thrombin, eines der zentralen Enzyme der Hämostase. Thrombin katalysiert dann die Polymerisation des löslichen Fibrinogens zu unlöslichem Fibrin und damit die Bildung des sichtbaren Blutgerinnsels.

MESSUNG DER BLUTGERINNUNG

Die Diagnostik von Störungen der Blutgerinnung erfolgt aufgrund unterschiedlicher Messungen und Parameter. Einer davon ist die Bestimmung des Quick-Wertes. Der Quick-Wert gibt an, wie schnell das Blut gerinnt, und wird anhand der Thromboplastinzeit (TPZ) ermittelt. Um den Quick-Wert zu bestimmen, wird angesäuertem Blutplasma der rekombinante Tissue Factor (TF) zugegeben. Dieser löst die Blutgerinnungskaskade und somit die Polymerisation von Fibrinogen zu Fibrin aus. Die Thromboplastinzeit wird in Sekunden gemessen und in Prozent umgerechnet, wobei die Gerinnungszeit des Normalplasmas 100 % entspricht [35]. Der Quick-Wert wird bei Verdacht auf Blutgerinnungsstörungen eingesetzt oder

Abbildung 6
Gerinnungskaskade

bei Menschen, die Gerinnungshemmer wie Phenprocoumon einnehmen, um die medikamentöse Einstellung zu monitoren. Bei Patienten mit Hämophilie A und B liegt der Quick-Wert im Normbereich, da mit der TPZ nur die Aktivitäten der Gerinnungsfaktoren II, V, VII, X und von Fibrinogen erfasst werden [35].

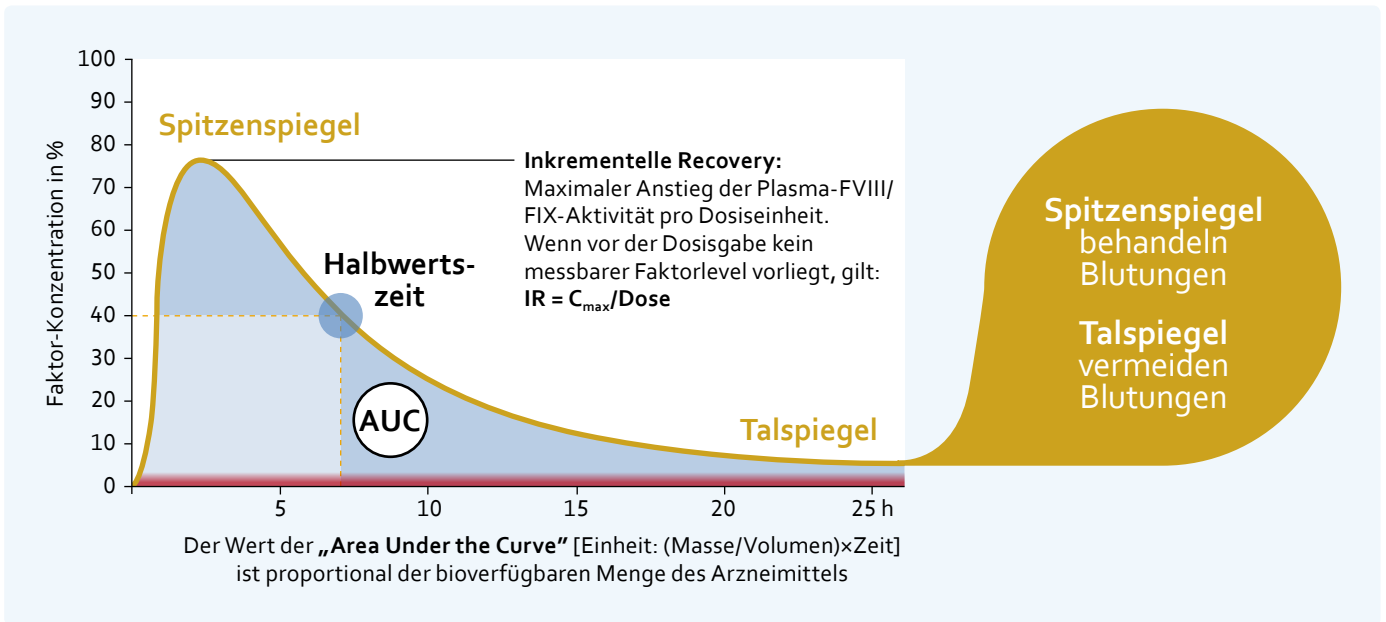
Die Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) dient als Globaltest der intrinsischen Gerinnung. Mit der aPTT kann eine verminderte Aktivität der Faktoren VIII und IX, aber auch der Faktoren II, V, X, XI, XII sowie Fibrinogen, Präkallikrein und „High-molecular-weight Kininogen“ (HMWK) verlängert gemessen werden [35]. Zur Bestimmung von aPTT werden dem angesäuerten Blutplasma unter anderem Phospholipide zugesetzt, um die Gerinnungskaskade zu starten. Im Gegensatz zum Quick-Test, bei dem der extrinsische Weg der Blutgerinnungskaskade aktiviert wird, umfasst die aPTT den intrinsischen Weg. Es wird wie beim Quick-Test die Zeit gemessen, die das Blut benötigt, um zu gerinnen [35]. Die Interpretation einer verlängerten aPTT muss immer unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Medikation erfolgen. Der Faktormangel bei Hämophilie A und B wird durch Testung der einzelnen Faktoren durch ein entsprechendes Mangelplasma über die aPTT-Reaktion bestimmt [34, 35].

THERAPIE DER HÄMOPHILIE

Die Hämophilie wird in der Regel durch Substitution des defizienten Faktors behandelt. Dabei lassen sich zwei Therapieansätze unterscheiden: zum einen die Bedarfs- oder auch „On-demand-Behandlung“, zum anderen die Prophylaxe. Die Bedarfsbehandlung fokussiert dabei auf das Stillen bereits aufgetretener Blutungen – verletzungsbedingt oder spontan. Die intravenöse Gabe des entsprechenden Faktorkonzentrates erfolgt, bis die Blutung gestoppt ist. Bei der Prophylaxe geht es hingegen um das langfristige Verhindern von Blutungsereignissen im Alltag der Betroffenen sowie um den Einsatz als Komplikationsschutz bei chirurgischen Eingriffen. Entscheidend ist hierbei die routinemäßige Substitution mit dem jeweiligen Faktorenkonzentrat. Für Patienten mit einer Faktorrestaktivität unter 1 %, also der schweren Verlaufsform, gilt die Prophylaxe mit Faktorpräparaten als langjährig bewährter Goldstandard, um Spontanblutungen zu verhindern und chronischen Gelenkerkrankungen vorzubeugen [3, 36]. Die Halbwertszeit der verschiedenen Faktorpräparate spielt dabei eine wichtige Rolle. Für ein besseres Verständnis werden im folgenden Abschnitt einige pharmakokinetische Grundbegriffe kurz erläutert.

GRUNDBEGRIFFE DER PHARMAKOKINETIK

Die sogenannte inkrementelle Recovery beschreibt das Verhältnis von verabreichter Faktormenge und dem maximalen Faktorspiegel im Blut. Als Faustregel gilt, dass eine internationale Einheit (IE) FVIII den Plasmaspiegel um 2 % erhöht. Bei Faktor IX erhöht 1 IE den Plasmaspiegel um 1 %. Etwa eine halbe Stunde nach der intravenösen Faktorsubstitution hat sich beispielsweise Faktor VIII gleichmäßig im Blutkreislauf verteilt. Die anschließende Blutprobenentnahme und Messung geben Auskunft darüber, wie stark der Faktorspiegel im Blutplasma nach der Injektion der verabreichten Dosis angestiegen ist bzw. welchen Maximalwert er erreicht hat (Spitzenspiegel). Der niedrigste Faktorspiegel vor der nächsten Injektion hingegen wird als Talspiegel bezeichnet. Spitzenspiegel behandeln Blutungen, Talspiegel vermeiden sie. Es ist darauf zu achten, dass die Talspiegel ein Niveau erreichen, auf dem die Faktoraktivität noch ausreichend ist, um Blutungen zu vermeiden [34, 37]. Die inkrementelle Recovery ist ein individueller Wert und von Patient zu Patient unterschiedlich. Ein weiterer Parameter ist die Area under the Curve (AUC). Sie zeigt das Ausmaß der Verfügbarkeit eines Arzneistoffes nach dessen Aufnahme in den Organismus und ist somit proportional der bioverfügbaren Menge des Arzneimittels. Als Halbwertszeit (HWZ) wird die Zeitspanne bezeichnet, in der ein Wirkstoff zur Hälfte vom Körper abgebaut wird (● Abb. 7).

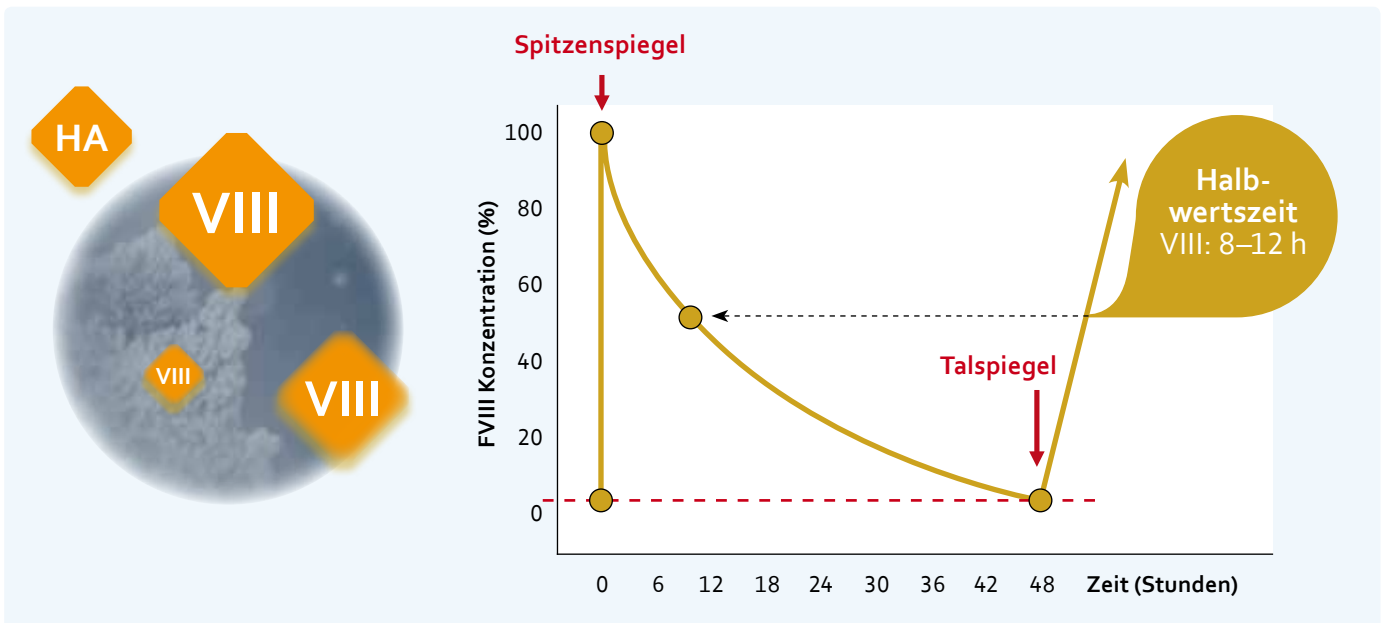


DIE ROLLE DER HALBWERTSZEIT

Bekommt ein Patient am Montagmorgen um 8 Uhr eine Infusion mit dem ihm fehlenden Blutgerinnungsfaktor, befinden sich anschließend rechnerisch 100 % Faktor im Blut. Im Verlauf des Tages wird der zugeführte Faktor vom Körper abgebaut, sodass sich um 20 Uhr etwa 50 % des Faktors im Blut befinden. Nach weiteren zwölf Stunden (Dienstagmorgen, 8 Uhr) ist wiederum die Hälfte des Gerinnungsfaktors abgebaut und es befinden sich entsprechend nur noch 25 % des Gerinnungsfaktors im Körper des Patienten. In der abgebildeten Grafik ist der pharmakokinetische Verlauf des Abbaus von Faktor VIII dargestellt [34] (● Abb. 8).

Abbildung 7

Wichtige pharmakokinetische Parameter



Faktor-VIII-Präparate besitzen eine Halbwertszeit von ca. acht bis zwölf Stunden, Faktor-IX-Präparate von 16 bis 24 Stunden [34]. Beim Abbau der Faktoren gibt es jedoch große interindividuelle Unterschiede, sodass es trotz Prophylaxe bei einem Großteil der Patienten zu Spontanblutungen kommen kann [38–40]. Fällt die Faktoraktivität am Ende des Injektionsintervalls unter 3 %, besteht die Gefahr für Spontanblutungen. Eine erfolgreiche Prophylaxetherapie soll dies verhindern.

Abbildung 8

Halbwertszeit Faktor VIII

Faktor-VIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit, Extended Half-Life (EHL), können einmal pro Woche appliziert werden, während Standardhalbwertszeitpräparate (SHL) bis zu dreimal wöchentlich gespritzt werden [41]. Hämophilie-B-Patienten müssen sich zwischen zweimal wöchentlich (SHL) bis zweimal monatlich (EHL) ihr Faktor-IX-Konzentrat applizieren. Damit die Patienten das Spritzen nicht verlernen, bietet es sich an, die Intervalle ≤ 7 Tage zu wählen. Eine Verlängerung der Halbwertszeit bietet somit die Möglichkeit einer Reduktion der Injektionsintervalle und damit wahrscheinlich eine höhere Akzeptanz der Therapie oder eine Erhöhung des Talspiegels (bei gleichbleibendem Injektionsintervall) und folglich einem besseren Schutz vor Blutungen.

AKTUELLE UND KÜNFTIGE MEILENSTEINE DER HÄMOPHILIE-THERAPIE

Mit der Markteinführung Halbwertszeit-verlängerter Präparate und der damit verbundenen Möglichkeit der Ausdehnung der Spritzintervalle konnte für Betroffene eine weitere Steigerung der Lebensqualität erreicht werden [42]. Neben Non-Replacement-Präparaten steht vor allem die Gentherapie im Fokus künftiger Hoffnungen auf weitere Meilensteine in der Hämophilie-Therapie [43].

ZUBEREITUNG EINES FAKTORPRÄPARATES

Bei der ersten Zubereitung eines Faktorpräparates sind im Vorfeld sowohl die Informationen der Packungsbeilage als auch die Herstellerangaben zu beachten. Auch gilt es, das Produkt stets auf Unversehrtheit und Haltbarkeit zu prüfen. Die Dosierung kann je nach Schweregrad der Blutungen sowie dem pharmakokinetischen Profil des Patienten variieren und ist daher individuell anzupassen [44]. Vor Verwendung sollte das Präparat auf Raumtemperatur gebracht werden, da manche Konzentrate eine Kühlung erfordern. Zur intravenösen Injektion des Faktorpräparates muss das Lyophilisat ausschließlich mit dem mitgelieferten Lösungsmittel aufgelöst werden. Anschließend kann das Faktorkonzentrat verabreicht werden. Nach entsprechender Schulung ist eine ärztlich kontrollierte Selbstbehandlung zuhause (Heimselfbehandlung) möglich.

INVASIVE EINGRIFFE – DAS GILT ES ZU BEACHTEN

Bei Hämophilie-Patienten müssen spezielle Maßnahmen getroffen werden, wenn z. B. eine Operation oder eine Zahnextraktion geplant ist. Im Vorfeld sind ein Hemmkörper-Screening sowie ein Monitoring des Faktorspiegels indiziert. Während eines chirurgischen Eingriffes muss ein ausreichender Faktorspiegel sichergestellt sein, um Blutungskomplikationen mit hohem Blutverlust zu vermeiden. Die Operation sollte möglichst zu Beginn der Woche oder früh am Tag stattfinden, um für den Patienten eine optimale Versorgung seitens des Labors bzw. der Blutbank sicherstellen zu können. Ideal ist, wenn die betreuenden Anästhesisten oder auch weitere medizinische Fachpersonen bereits über Erfahrungen in der Behandlung von Blutern bzw. Patienten mit Gerinnungsstörungen verfügen und der Eingriff in enger Kooperation oder im Hämophilie-Zentrum selbst stattfindet. Im Heilungsprozess gilt es, den Faktorspiegel des Patienten angemessen hochzuhalten und eine potenzielle Hemmkörperbildung zu überprüfen [3].

ANALGETIKA BEI HÄMOPHILIE-PATIENTEN

Arzneimittel, welche die Blutgerinnung behindern können, sollten von Patienten mit Hämophilie nicht eingenommen werden – oder nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Hämophilie-Zentrum. Zur Analgesie bei Arthropathien ist eine kurzzeitige Gabe von COX-2-Hemmern, z. B. Etoricoxib, Naproxen oder Celecoxib, sowie Diclofenac, Paracetamol oder Metamizol-Natrium möglich [3, 45]. Diese

Medikamente sollten jedoch nicht länger als acht Tage angewandt werden, da gastrointestinale, renale und kardiovaskuläre Risiken zunehmen können [45]. Kontraindiziert sind prinzipiell alle Analgetika, die mehr als 250 mg Acetylsalicylsäure (ASS) enthalten [45] (● **Abb. 9**).

ERLAUBTE SCHMERZMEDIKAMENTE	VERBOTENE MEDIKAMENTE
<p>Analgetika bei Arthropathien</p> <ul style="list-style-type: none"> – Arcoxia® – Naproxen® – Celebrex® (Celecoxib) (100–200 mg/Tag) – Ibuprofen® – Diclofenac® (u. ä. Antirheumatika)(50 mg/Tag) – Paracetamol® – Novalgin® <p>kurzzeitige Gabe (<8 Tage) und Cave: ↳ Magen-Darm-Blutungen, sowie Nierenschäden und kardiovaskuläre Risiken</p>	<p>Prinzipiell alle Thrombozytenaggregationshemmer bzw. ASS-haltige Analgetika</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alka-Seltzer® – Aspirin® – Boxazin® – Dolomo® – Dolviran® – Godamed® 300 (und 500) – Melabon® – Neuralgin® – Thomapyrin® – Spalt® – Togal®
<p>! Einnahme weiterer Medikamente bitte mit dem Hämophilie-Zentrum abklären!</p>	

Vor der Verordnung/Einnahme weiterer Medikamente sollte der Hausarzt/Patient in jedem Fall Rücksprache mit dem Hämophilie-Zentrum halten und die Unbedenklichkeit abklären.

Abbildung 9
Analgetika bei Hämophilie-Patienten

KOMPLIKATION HEMMKÖRPER-HÄMOPHILIE

Eine gefürchtete Komplikation in der Hämophilie-Therapie ist die Entstehung von Antikörpern gegen das substituierte Gerinnungsprotein. Das Immunsystem erkennt den Gerinnungsfaktor fälschlicherweise als „Fremdkörper“ und sezerniert neutralisierende Antikörper. Vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie sind gefährdet, solche Hemmkörper (Inhibitoren) auszubilden und damit den zugeführten Gerinnungsfaktor wirkungslos werden zu lassen [3, 46]. Auch Patienten, die erstmals eine Faktorsubstitution erhalten, haben ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Hemmkörpern. Bei Patienten mit schwerer Hämophilie A sind es etwa 25-40 %, bei Betroffenen mit leichter bis moderater Ausprägung 5 bis 15 %, die im Verlauf der Substitutionstherapie Hemmkörper entwickeln. Bei Patienten mit Hämophilie B tritt die Komplikation der Hemmkörperbildung seltener auf (1 bis 5 %) [3, 17, 47]. Es gibt eine Reihe unterschiedlicher Risikofaktoren, die die Ausbildung von Hemmkörpern begünstigen können. Zu patientenspezifischen Faktoren zählen unter anderem Aspekte wie Alter, Familienhistorie, die Art der zugrunde liegenden Mutation sowie die individuelle Beschaffenheit des Immunsystems. Therapieabhängige Faktoren sind beispielsweise eine frühere Exposition und deren Intensität [48–51].

INTERDISZIPLINÄRE ZUSAMMENARBEIT VON HAUSARZT UND HÄMOPHILIE-ZENTRUM

Da Hämophilie zu den seltenen Erkrankungen gehört, sehen Ärzte in ihrem Praxisalltag nicht viele Hämophilie-Patienten. Dennoch sind die Betroffenen auf die Unterstützung seitens ihres Arztes angewiesen. Die Hämophilie-Zentren können Hausärzte zur optimalen und bestmöglichen medizinischen Versorgung ihrer Hämophilie-Patienten informieren und beraten. Deshalb ist eine Kooperation zwischen Hausarzt, Patient und Hämophilie-Zentrum so wichtig und stellt die Grundlage für eine integrierte Versorgung der Patienten dar. Die interdisziplinäre

Zusammenarbeit ermöglicht einen fach- und sektorenübergreifenden Versorgungsprozess, um eine umfassende und optimale Behandlung von Hämophilie-Patienten zu gewährleisten. Dabei spielt die Kommunikation zwischen Hausarzt und Hämophilie-Zentrum eine entscheidende Rolle. Der regelmäßige Informationsaustausch über die Erkrankungshistorie des Patienten, die entsprechenden Behandlungen oder die aktuelle Medikation sind für das Wohl der Patienten unerlässlich. Als wichtiger Ansprechpartner bespricht der Hausarzt den Arztbericht des Hämophilie-Zentrums mit seinem Patienten und ggf. den Angehörigen, kontrolliert Änderungen der Hämophilie-Medikation, prüft Termine für kommende Untersuchungen und hält den Kontakt zum behandelnden Zentrum vor elektiven medizinischen Eingriffen, um ggf. Behandlungspläne abzusprechen. Das Hämophilie-Zentrum seinerseits teilt dem Hausarzt den Maßnahmenkatalog für den Notfall mit, stellt das nötige Informationsmaterial bereit (z. B. Liste geeigneter und ungeeigneter Medikamente) und informiert ihn über die neuesten Erkenntnisse in der Hämophilie-Therapie und dem Einsatz neuer Hämophilie-Medikamente. Wünschenswert für alle Seiten ist das „Empowerment“ des Patienten. Das bedeutet, den Patienten zu ermutigen, sich über die Erkrankung ausführlich zu informieren, Eigeninitiative zu ergreifen, Bedürfnisse oder Probleme aktiv zu äußern und auch die Angehörigen in die Versorgung mit einzubeziehen.

FAZIT

Hämophilie, auch die Krankheit der Könige genannt, ist eine angeborene Blutungsneigung, die durch einen Mangel an Gerinnungsfaktor VIII (bei Hämophilie A) oder Faktor IX (bei Hämophilie B) verursacht wird und X-chromosomal rezessiv vererbt wird. Je nach laborchemisch nachweisbarer Verringerung der Faktoraktivität wird zwischen leichter, moderater und schwerer Hämophilie unterschieden. In der Regel korreliert die Schwere der Blutung mit der Faktoraktivität. Unbehandelt sind langfristige Folgen von Hämarthrosen Behinderungen, Immobilität und massive Einschränkungen der Lebensqualität. Vor gut 60 Jahren starben die Patienten durchschnittlich im Alter von 23 Jahren. Dank der heutigen Gerinnungsfaktoren entspricht die Lebenserwartung jetzt etwa derjenigen der Normalbevölkerung. Die Hämophilie wird in der Regel durch Substitution des defizienten Faktors behandelt. Goldstandard bei schweren Verlaufsformen ist die Prophylaxe mit Faktorpräparaten. Mit der Einführung Halbwertszeit-verlängerter Präparate und der damit verbundenen Ausdehnung der Spritzintervalle bzw. Verbesserung des Schutzes vor Blutungen konnte für Betroffene eine weitere Steigerung der Lebensqualität erreicht werden. Die Kooperation zwischen Hausarzt, Patient und Hämophilie-Zentrum ist wichtig, um eine umfassende und optimale Behandlung von Hämophilie-Patienten zu gewährleisten.

LITERATUR

1. Schramm W. The history of haemophilia – a short review. *Thrombosis Research* 2014; 134 Suppl 1:S4-9.
2. Vogel G, Gredig A (eds.). *Bluterkrankheit: Zur Geschichte der Hämophilie mit Berichten von Zeitzeugen*. Neckargemünd: Weller; 2007.
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.
4. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia* 2010;16(1):20–32.
5. WFH. Report on the Annual Global Survey 2017. Montréal, Canada; 2018. Verfügbar unter www1.wfh.org/publications/files/pdf-1714.pdf. [27.03.2019].

6. Rogaev EI, Grigorenko AP, Faskhutdinova G, et al. Genotype analysis identifies the cause of the „royal disease“. *Science* 2009;326(5954):817.
7. Bidlingmaier C, Olivieri M, Kurnik K. Hämophilie – Erfolgsgeschichte mit Hindernissen, <https://www.klinikum.uni-muenchen.de>. [04.02.2020].
8. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2014; 40(5):571–6.
9. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ, et al. Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. *Blood* 2007;110(3):815–25.
10. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, et al. Mortality before and after HIV infection in the complete UK population of haemophiliacs. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Nature* 1995;377(6544):79–82.
11. Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol* 1985; 59(4):593–602.
12. Angelini D, Konkle BA, Sood SL. Aging among persons with hemophilia: contemporary concerns. *Semin Hematol* 2016;53(1):35–9.
13. Plug I, van der Bom JG, Peters M, et al. Mortality and causes of death in patients with hemophilia, 1992-2001: a prospective cohort study. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):510–6.
14. Mejia-Carvajal C, Czapek EE, Valentino LA. Life expectancy in hemophilia outcome. *J Thromb Haemost* 2006;4(3):507–9.
15. Bowen DJ. Haemophilia A and haemophilia B: molecular insights. *MP, Mol Pathol* 2002; 55(2):127–44.
16. Kemball-Cook G, Gomez K. Molecular basis of hemophilia A. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia, 3rd Aufl.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 23–32.
17. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, et al. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009;29(2):155–7.
18. Santoro C, Quintavalle G, Castaman G, et al. Inhibitors in Hemophilia B. *Semin Thromb Hemost* 2018;44(6):578–89.
19. Benson G, Auerswald G, Elezović I, et al. Immune tolerance induction in patients with severe hemophilia with inhibitors: expert panel views and recommendations for clinical practice. *Eur J Haematol* 2012;88(5):371–9.
20. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007;138(3):305–15.
21. Voigt JA, Schmidt J, Riss R, et al. Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung. In: Kneser U, Horch R, Lehnhardt M, Herausgeber. *Grundkurs Mikrochirurgie.* Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2016, p. 16–24.
22. Konkle BA, Huston H, Nakaya Fletcher S. GeneReviews®: Hemophilia A. Seattle (WA); 2017. Verfügbar unter www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1404/. [02.04.2019].
23. Husseinzadeh H, Chiasakul T, Gimotty PA, et al. Prevalence of and risk factors for cerebral microbleeds among adult patients with haemophilia A or B. *Haemophilia* 2018; 24(2):271–7.
24. Den Uijl IEM, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, et al. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011;17(6):849–53.
25. Carcao MD, Blanchette VS. Work-up of a bleeding child. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia, 3rd Aufl.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 138–144.
26. Ljung RC. Care of a child with hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia, 3rd Aufl.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 145–149.
27. Petrini P. Hemophilia in adolescence. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia, 3rd Aufl.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 150–153.
28. Mauser Bunschoten EP. Old age medicine and hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia, 3rd Aufl.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 154–162.
29. Thomas AE, Chalmers EA. Neonate with hemophilia. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia, 3rd Aufl.* Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 131–137.
30. Seuser A, Djambas Khayat C, Negrier C, et al. Evaluation of early musculoskeletal disease in patients with haemophilia: results from an expert consensus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018;29(6):509–20.

31. Khawaji M, Astermark J, Mackensen S von, et al. Bone density and health-related quality of life in adult patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2011;17(2):304–11.
32. Brummel-Ziedins KE, Mann KG. Overview of hemostasis. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia*, 3rd Aufl. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 3–7.
33. Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK (eds.). *Textbook of Hemophilia*. 3. Aufl. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014.
34. Barthels M, Depka M von (eds.). *Das Gerinnungskompodium*. 1. Aufl. s.l.: Thieme; 2003.
35. Luxembourg B, Krause M, Lindhoff-Last E. *Basiswissen Gerinnungslabor*; 2009. Verfügbar unter www.aerzteblatt.de/archiv/64186/Basiswissen-Gerinnungslabor. [18.12.2019].
36. den Uijl I, Biesma D, Grobbee D, et al. Turning severe into moderate haemophilia by prophylaxis: are we reaching our goal? *Blood Transfus* 2013;11(3):364–9.
37. Björkman S. Pharmacokinetics. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia*, 3rd Aufl. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 117–122.
38. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia* 2019;25(2):213–20.
39. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, et al. Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year follow-up of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia* 2018;24(1):85–96.
40. Booth J, Oladapo A, Walsh S, et al. Real-world comparative analysis of bleeding complications and health-related quality of life in patients with haemophilia A and haemophilia B. *Haemophilia* 2018;24(5):e322–e327.
41. Lambert T, Benson G, Dolan G, et al. Practical aspects of extended half-life products for the treatment of haemophilia. *Ther Adv Hematol* 2018;9(9):295–308.
42. Mannucci PM, Franchini M. Present and future challenges in the treatment of haemophilia: a clinician's perspective. *Blood Transfus* 2013;11(Suppl 4):s77–81.
43. Meißner T. Paradigmenwechsel bei der Hämophilie-Therapie in Sicht. Verfügbar unter www.aerztezeitung.de/Medizin/Paradigmenwechsel-bei-der-Haemophilie-Therapie-in-Sicht-312818.html. [18.12.2019].
44. Valentino LA. Considerations in individualizing prophylaxis in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2014;20(5):607–15.
45. Deutsche Hämophiliegesellschaft. *Medikamente bei Hämophilie und von-Willebrand-Syndrom*. Verfügbar unter www.dhg.de/fileadmin/dokumente/medikamente/Medikamente_bei_Haemophilie.pdf. [18.12.2019].
46. Saint-Remy J-mR, Jacquemin MG. Inhibitors to factor VIII: immunology. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, Herausgeber. *Textbook of Hemophilia*, 3rd Aufl. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2014, p. 43–47.
47. Tieu P, Chan A, Matino D. Molecular mechanisms of inhibitor development in hemophilia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2020, 12(1): e2020001.
48. Kruse-Jarres R. Inhibitors: our greatest challenge. Can we minimize the incidence? *Haemophilia* 2013;19 Suppl 1:2–7.
49. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, et al. *Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)*. UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013;160(2):153–70.
50. Kreuz W, Ettingshausen CE. Inhibitors in patients with haemophilia A. *Thrombosis Research* 2014;134 Suppl 1:S22–6.
51. Mariani G, Konkle BA, Kessler CM. Inhibitors in Hemophilias. In: Hoffman R, Heslop H, Weitz JL, et al., Herausgeber. *Hematology: Basic principles and practice*, 7th Aufl. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018, p. 2023–2033.

Autor

Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler
 Universität und Universitätsklinikum des Saarlandes
 Institut für Klinische Hämostaseologie
 und Transfusionsmedizin
 Ringstr. 52, Geb. 1
 66421 Homburg/Saar

PD Dr. rer. biol. hum. Sylvia von Mackensen
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Institut und Poliklinik für
 Medizinische Psychologie
 Martinistr. 52
 20246 Hamburg

Veranstalter

CME-Verlag, Bruchhausen

Fortbildungspartner

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © goodluz – shutterstock.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich. Scannen Sie den untenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website:

[www.cme-kurs.de](http://bit.ly/api-cme)



<http://bit.ly/api-cme>

CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zur Hämophilie A und Hämophilie B ist falsch?

- Hämophilie wird auch als die Krankheit der Könige bezeichnet.
- Hämophilie ist durch einen Mangel an Gerinnungsfaktoren charakterisiert.
- Mit einer Prävalenz von 1 : 5.000 bis 1 : 10.000 ist die Hämophilie eine seltene Erkrankung.
- Betroffen sind ausschließlich Neugeborene und Kinder.
- Bei adäquater Behandlung entspricht die Lebenserwartung von Hämophilie-Patienten in etwa derjenigen der Normalbevölkerung.

? Die Vererbung von Hämophilie ist ...

- autosomal dominant.
- autosomal rezessiv.
- X-chromosomal rezessiv.
- Y-chromosomal rezessiv.
- Homozygot.

? Was kennzeichnet eine schwere Hämophilie?

- Der Quickwert ist stark erniedrigt.
- Hämatome treten in der Regel nur nach Traumata auf.
- Die Faktoraktivität liegt unter 1 % des Normalwertes.
- Die Faktoraktivität liegt unter 5 % des Normalwertes.
- Es kommt bis zu zwölfmal im Jahr zu Blutungen.

? Welche Aussage zur Diagnostik von Hämophilie A ist richtig?

- Der INR-Wert ist verringert.
- Die Thromboplastinzeit ist verlängert.
- Faktor-X-Aktivität ist erniedrigt.
- Der Quick-Wert liegt im Normbereich.
- Der Wert für die aPTT ist verkürzt.

? Welche Behandlung gilt derzeit als Goldstandard bei schwerer Hämophilie?

- Die Bedarfsbehandlung mit Faktorpräparaten bei Blutungen
- Die Behandlung mit Vollblut
- Die Antikörpertherapie
- Die Behandlung mit aktiviertem Prothrombin-komplex-Konzentrat (aPCC)
- Die prophylaktische Substitution mit Faktorpräparaten

? Wie lang ist die Plasmahalbwertszeit von Faktor VIII?

- 16–24 Stunden
- 8–12 Stunden
- 4–8 Stunden
- 2–4 Stunden
- 1–2 Stunden

? Welche Aussage ist richtig?

Im Vergleich zur Anwendung eines plasmatischen Faktorpräparates führt die Anwendung eines Faktor-Präparates mit verlängerter Halbwertszeit zu ...

- einem höheren Spitzenspiegel bei gleichbleibender Dosis.
- einem höheren Talspiegel bei gleichbleibender Dosis und gleichbleibendem Injektionsintervall.
- einer deutlichen Verbesserung der immunologischen Verträglichkeit (= deutlich geringere Wahrscheinlichkeit der Bildung von Hemmkörpern).
- einer verringerten Therapieadhärenz.
- einer deutlich verbesserten Sicherheit hinsichtlich einer Infektionsübertragung.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was ist VOR operativen Eingriffen bei Hämophilie-Patienten besonders wichtig?

- Engmaschige Abstimmung zwischen Hämophilie-Zentrum und Hausarzt/Facharzt mit ggf. Erstellung eines perioperativen Substitutionsplanes
- Untersuchung auf HIV- und HCV-Antikörper
- Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit
- Absetzen der Hämophilie-Behandlung
- Ausreichende Analgesie

? Welches Arzneimittel soll bei einem Hämophilie-Patienten nach Möglichkeit NICHT angewandt werden?

- Ibuprofen
- Metamizol-Natrium
- Paracetamol
- Naproxen
- Acetylsalicylsäure

? Welche Patienten sind besonders gefährdet, Hemmkörper zu entwickeln?

- Patienten mit mittelschwerer Hämophilie B
- Patienten mit schwerer Hämophilie A
- Patienten mit leichten Hämophilie-Formen
- Patienten nach langjähriger Faktor-VIII-Prophylaxe
- Patienten nach langjähriger Bedarfstherapie