

Hämophilie

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de

www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	2
2 Grundlagen	2
2.1 Definition und Basisinformation	2
2.2 Epidemiologie	2
2.3 Pathogenese	2
3 Klinisches Bild	2
4 Diagnostik	2
5 Multimodale interdisziplinäre Therapie der Hämophilie	2
5.1 Verlaufskontrollen in der Hämophilietherapie	2
5.2 Frauen und Hämophilie	2
5.3 Therapie der Hämophilie	2
5.3.1 Behandlung von Blutungsepisoden	2
5.3.1.1 Adjuvante Therapien	2
5.3.2 Faktorsubstitution zur Prophylaxe	2
5.3.3 Efanesoctocog Alfa zur Therapie der Hämophilie A	2
5.3.4 Nicht-Faktor-Therapien: Emicizumab	2
5.3.5 Nicht-Faktor-Therapien: Hemmung der natürlichen Gerinnungsinhibitoren	2
5.3.6 Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie A und B	2
5.3.6.1 Etranacogene Dezaparvovec	2
5.3.6.2 Valoctocogene roxaparvovec	2
5.3.7 Komplikationen der Hämophilietherapie	2
5.3.7.1 Infektion	2
5.3.7.2 Inhibitoren	2
5.3.7.2.1 Immuntoleranz-Induktion (ITI)	2
5.3.8 Besonderheiten der Hämophilie im Kindesalter	2
5.4 Prinzipien der Faktoren-Substitution für Operationen	2
9 Literatur	2
15 Anschriften der Verfasser	2
16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte	2

Hämophilie

Stand: März 2026

Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

Autoren: Robert Klamroth, Rosa Sonja Alesci, Anne Angelillo-Scherrer, Cihan Ay, Susan Halimeh, Steffen Hartwig, Katharina Holstein, Beate Krammer-Steiner, Florian Langer, Christoph Male-Dressler, Wolfgang Miesbach, Johannes Oldenburg, Martin Olivieri

1 Zusammenfassung

Hämophilie A und B sind angeborene X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörungen, die durch einen Mangel an den Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) entstehen. Bei Patientinnen und Patienten (pat.) mit schwerem Mangel (<1 % Restaktivität) kommt es in den ersten Lebensjahren häufig zu spontanen Blutungen. Bei Pat. mit moderatem oder leichtem Mangel treten typischerweise posttraumatische oder postoperative Blutungen auf.

Die Messung der spezifischen Faktoraktivität (Faktor VIII bzw. Faktor IX) führt zur Diagnose. Die Entwicklung und Optimierung von spezifischen Therapien und eine umfassende Betreuung der Pat. mit Hämophilie in spezialisierten Zentren haben zu einem erheblichen Rückgang sowohl der Mortalität als auch der Morbidität geführt. Therapiestandard bei Hämophilen mit einem schweren Blutungsphänotyp ist eine prophylaktische Behandlung, die darauf abzielt, Blutungen und ihre Folgeschäden zu verhindern und dadurch die Lebensqualität der Pat. zu verbessern.

Zu den Behandlungsmöglichkeiten gehören die intravenöse Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors, die subkutane Gabe sogenannter Nicht-Faktor-Therapien, die die Thrombinbildung erhöhen, und die Gentherapie. Die Therapien unterscheiden sich in ihrer Anwendung für Prophylaxe und Bedarfsbehandlung, der Art und Häufigkeit der Verabreichung, der Dauer und dem Grad des hämostatischen Schutzes und den Nebenwirkungen. Die Überwachung der Wirksamkeit dieser prophylaktischen Therapien umfasst die Auswertung der jährlichen Blutungsraten und die Untersuchung auf mögliche Gelenkschäden.

2 Grundlagen

2.1 Definition und Basisinformation

Hämophilie A und Hämophilie B sind angeborene X-chromosomal vererbte Blutgerinnungsstörungen, die durch einen Mangel an den Gerinnungsfaktoren VIII (Hämophilie A) oder IX (Hämophilie B) verursacht werden. Der Mangel ist auf Mutationen in den Genen *F8* (Hämophilie A) oder *F9* (Hämophilie B) auf dem X-Chromosom zurückzuführen.

Gemäß den Leitlinien der World Federation of Hemophilia (WFH) wird die Hämophilie basierend auf der verbleibenden Gerinnungsfaktor-Aktivität in drei Schweregrade eingeteilt [1]:

Schwere Hämophilie (Faktor-Restaktivität < 1%)

- Häufige spontane Blutungen, insbesondere in Gelenke und Muskeln
- Anhaltende Blutungen nach kleineren und größeren Traumata und Operationen
- Wird in der Regel in den ersten 2 Lebensjahren diagnostiziert

- Genetik: Gendelektionen, Nullmutationen und Genumlagerungen, einschließlich Intron-22-Inversion

Mittelschwere (oder moderate) Hämophilie (Faktor-Restaktivität 1 – 5%)

- Gelegentliche spontane Blutungen
- Anhaltende Blutungen nach kleineren und größeren Traumata und Operationen
- Genetik: meistens Missense-Mutationen

Milde Hämophilie (Faktor-Restaktivität 5 – 40%)

- Blutungen im Zusammenhang mit Traumata und Operationen
- Frühzeitige Diagnose, wenn Hämophilie in der Familie vorkommt; andernfalls Diagnose erst später in der Kindheit oder sogar erst im (hohen) Erwachsenenalter nach Blutungen im Zusammenhang mit Traumata und Operationen
- Genetik: Missense-Mutationen

2.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der Hämophilie A bei Männern wird traditionell auf 1:5.000 Lebendgeburten und die der Hämophilie B auf 1: 30.000 Lebendgeburten geschätzt [2]. Aktuellere Daten aus dem Jahr 2019 deuten jedoch auf eine höhere Prävalenz von 1:4.000 männlichen Lebendgeburten für die Hämophilie A und 1:20.000 männlichen Lebendgeburten für die Hämophilie B hin [3].

Bei etwa 50% der Neugeborenen mit Hämophilie liegt keine familiäre Vorgeschichte vor [1, 4]. Die exakte Prävalenz von Frauen mit und ohne Symptome, Blutungsereignissen oder verminderter Faktoraktivität und Frauen mit Hämophilie ist nicht bekannt. Es wird jedoch angenommen, dass auf jeden männlichen Hämophilen etwa 1,6 weibliche Frauen kommen [5]. Ein Teil der Frauen mit erniedrigter Aktivität des Gerinnungsfaktors hat eine Hämophilie mit symptomatischen Blutungen.

Das deutsche Hämophileregister geht für das Jahr 2022 von einer Anzahl von 5.409 Pat. mit einer Hämophilie A in Deutschland aus. Von diesen wurden 2.903 als schwere Hämophilie A und 675 als mittelschwere Hämophilie A klassifiziert. 70 Kinder und 62 Erwachsene weisen einen Inhibitor auf [6]. *Im gleichen Berichtszeitraum wird von 1.018 Pat. mit einer Hämophilie B berichtet, von diesen werden 447 mit einer schweren Hämophilie B klassifiziert.* 285 der Hämophilie B Pat. sind Kinder bzw. Jugendliche. Bei lediglich einem Kind mit einer Hämophilie B liegt ein Inhibitor vor. Bei Erwachsenen mit Hämophilie B sind 9 Pat. mit einem Inhibitor berichtet [6].

Im österreichischen Hämophilie Register waren zuletzt 753 Pat. gemeldet, wovon 85% an einer Hämophilie A und 15% an einer Hämophilie B leiden [7]. Insgesamt betrug die Prävalenz von Pat. mit schwerer Hämophilie 39% (n=294), mit moderater Hämophilie 11.3% (n=85) und mit milder/leichter Hämophilie 49% (n=372).

Das Schweizerische Hämophileregister meldete Ende 2022 insgesamt 529 Pat. mit Hämophilie A in der Schweiz (< 18 Jahre: 136; ≥ 18 Jahre: 393). Davon wurden 222 als schwere und 73 als moderate Hämophilie A klassifiziert. Zusätzlich waren 144 Pat. mit Hämophilie B registriert, darunter 43 mit schwerer und 38 mit moderater Form. Die Prävalenz eines Inhibitors war bei der Hämophilie A 1,1% und 0% bei der Hämophilie B [8].

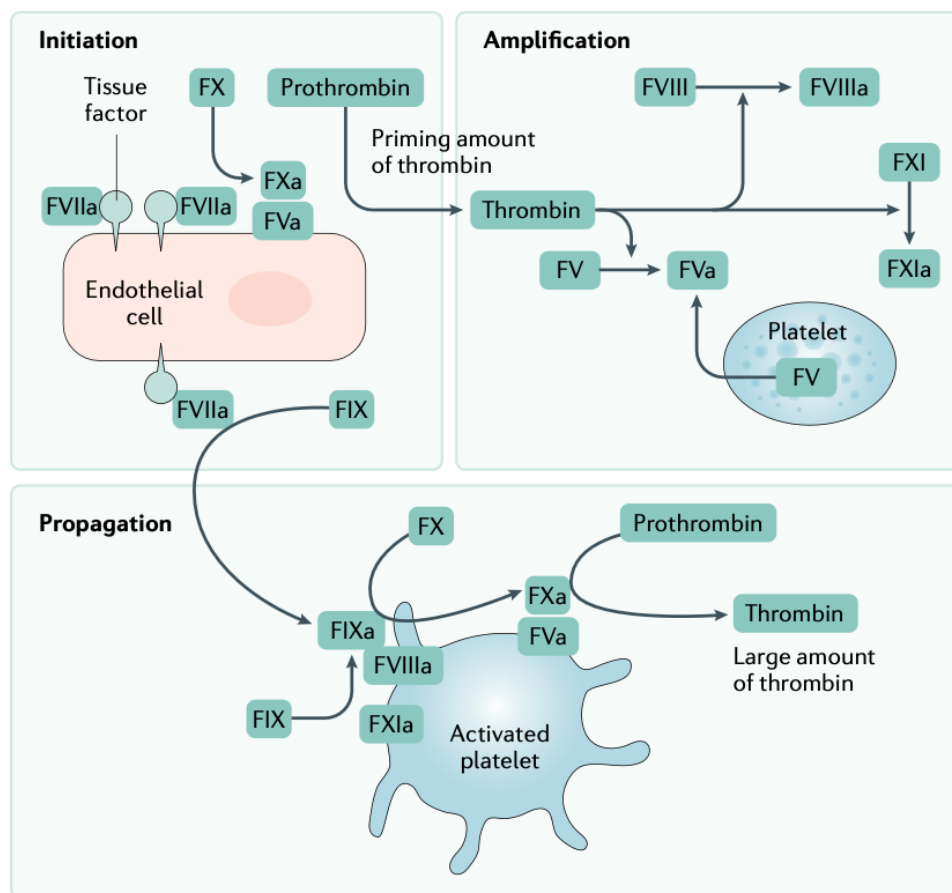
2.3 Pathogenese

Ein Mangel an FVIII oder FIX führt zu einer reduzierten Thrombinbildung, die für die verstärkte Blutungsneigung verantwortlich ist. Thrombin, das zentrale Enzym der Gerinnungskaskade, erzeugt aus löslichem Fibrinogen ein unlösliches Fibrinnetz, das den initialen Thrombozytenpfropf stabilisiert ([Abbildung 1](#)) [9- 11].

FVIII ist ein überwiegend intravaskuläres Glykoprotein, das als Kofaktor im intrinsischen Tenase-Komplex wirkt ([Abbildung 1](#)). Das reife Protein hat 2332 Aminosäuren und mehrere Domänen (Domänenstruktur A1-A2-B-A3-C1-C2), wobei die B-Domäne für die Gerinnung nicht erforderlich ist. FVIII wird von sinusoidalen Endothelzellen der Leber und vaskulären Endothelzellen synthetisiert und sezerniert. Fast der gesamte FVIII befindet sich im intravaskulären Raum. Die normale Plasmakonzentration beträgt etwa 0,2 µg/ml. Sehr wenig FVIII verteilt sich im extravaskulären Raum. Die Stabilität und Halbwertszeit von FVIII hängen von der Bildung eines nicht-kovalenten Hochaffinitätskomplexes mit dem von-Willebrand-Faktor (VWF) ab. VWF ist ein multimeres Multidomänen-Glykoprotein, das auch die Thrombozytenadhäsion an subendotheliales Kollagen erleichtert. Faktoren, die die VWF-Konzentration beeinflussen, beeinflussen auch die FVIII-Konzentration. VWF wird hauptsächlich außerhalb der Leber von Endothelzellen und Megakaryozyten synthetisiert. In Endothelzellen werden VWF und FVIII in Weibel-Palade-Körpern gespeichert und nach Stimulation durch verschiedene Agonisten freigesetzt.

FIX, eine Vitamin K-abhängige Serinprotease, die in Hepatozyten synthetisiert wird, weist eine erhebliche extravaskuläre Verteilung auf. Aktivierter FIX wirkt auf FX mit FVIIIa als Kofaktor im intrinsischen Tenase-Komplex ([Abbildung 1](#)). Das reife Protein hat 415 Aminosäuren ohne Trägerprotein, und die Plasmakonzentration beträgt 5 µg/ml [12]. Der extravaskuläre Pool von FIX ist dreimal größer als der Plasmapool, wobei ein großer Anteil an Typ-IV-Kollagen gebunden ist, einem wesentlichen Bestandteil der subendothelialen Basalmembran [13].

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Gerinnungssystems mit der Rolle des Faktor VIII und des Faktor IX (aus [14])



Die Expression von Tissue Factor (TF), z.B. bei einer Verletzung der Gefäßwand, führt zur Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa. Faktor Xa wiederum kann geringe Mengen an Prothrombin zu Thrombin umsetzen. Parallel kann der Komplex aus TF und Faktor VIIa den Faktor IX zu Faktor IXa aktivieren. Faktor IXa kann Faktor X unter Zuhilfenahme von Faktor VIIIa aktivieren und führt schließlich zur Bildung einer großen Menge an Thrombin, das dann in der Lage ist, Fibrinogen zu Fibrin umzusetzen und damit die Blutstillung voranzutreiben. In der Amplifikationsphase kann Thrombin weitere Proenzyme aktivieren und verstärkt damit die vorgenannte Propagation, z.B. durch Bereitstellung von Faktor VIIIa.

3 Klinisches Bild

Der Schweregrad der Hämophilie wird anhand der Restaktivität des Gerinnungsfaktors im Plasma bestimmt. Die Konzentrationen von FVIII und FIX im Plasma werden routinemäßig mit Aktivitätstests gemessen, die in internationalen Einheiten (IE) der Aktivität pro ml oder dl oder als Prozentsatz der normalen Aktivität ausgedrückt werden; 1 IE ist die Aktivität von FVIII oder FIX in 1 ml gepooltem Plasma, wobei die normale Aktivität zwischen 50% und 150% liegt. Die Erkrankungen werden als schwere, mittelschwere oder milde Hämophilie eingestuft (siehe [Tabelle 1](#)) [15].

Bei schwerer Hämophilie kann es früh zu Blutungskomplikationen kommen, einschließlich möglicher intrakranieller Blutungen nach der Geburt oder Blutungen bei Beschneidungen. Häufiger treten die Symptome – wie Gelenk- und Muskelblutungen – zwischen dem 6. und 12. Lebensmonat im Rahmen der zunehmenden Mobilität vor allem an den Gelenken auf.

Ohne Therapie kann die Zahl der Blutungsepisoden pro Jahr in den ersten 5–6 Lebensjahren bis zu 20–40 Blutungsereignisse/Jahr betragen [16].

Tabelle 1: Blutungsmanifestation bei Hämophilie abgeleitet aus [1].

Schwere der Blutung	Ort der Blutung	Anteil der Blutungen
Lebensbedrohende Blutung	Intrakraniell	< 5%
	Gastrointestinal	5%
	Rachen/Hals	5%
Schwerwiegende Blutungen	Gelenk (Hämarthros, v.a. Knie, Ellbogen, Knöchel)	70 – 80%
	Muskulatur (v.a. Hüfte, Iliopsoas, Oberarm)	10 – 20 %

Wiederkehrende Gelenk- und Muskelblutungen, die meist mit Schwellungen und Schmerzen einhergehen, dominieren das klinische Bild der schweren und mittelschweren Hämophilie und beeinflussen die Behandlungsstrategien. Häufige Blutungen tragen zu fortschreitender Gelenkschädigung bei, einschließlich des Knorpels und darunter liegenden Knochens, was zu Kontrakturen und dauerhaften Gelenkdeformitäten führt [1].

Die Prävalenz von Gelenkschäden nimmt mit dem Alter zu [17]. Insbesondere die Sprunggelenke sind zuerst und am stärksten betroffen [18].

Pat. mit milder Hämophilie haben entweder keine Blutungen oder nur gelegentliche Blutungen, können aber ebenfalls Gelenkschäden aufgrund unbehandelter oder unzureichend behandelter Gelenkblutungen aufweisen. Weiterhin gibt es Hinweise auf asymptomatische bzw. subklinische Gelenkblutungen, die zu der Entwicklung und dem Fortschreiten einer Arthropathie beitragen [19].

Frauen mit einer Hämophilie und erniedrigten Faktoraktivitäten haben häufig zusätzlich gynäkologische Blutungssymptome, die in dem Abschnitt Frauen und Hämophilie ausführlicher diskutiert werden.

Individuelle Schwankungen in der Blutungsneigung trotz gleicher Faktorenaktivität sind nicht ungewöhnlich. Dies wird von mehreren Faktoren beeinflusst, darunter die Art der Mutation, mögliche weitere Blutungsstörungen, das Vorhandensein von thrombophilen Merkmalen, die möglicherweise einer Blutungsneigung entgegenwirken, Unterschiede in der körperlichen Aktivität oder andere Faktoren [20- 23].

4 Diagnostik

Bei Pat. ohne positive Familienanamnese erfolgt die Diagnose in der Regel nach dem Auftreten von Blutungssymptomen (Diagnosestellung siehe Tabelle 2). Die Untersuchungen im Gerinnungslabor zeigen eine normale Prothrombinzeit (PT, Quick) und eine typischerweise verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT), die in Abhängigkeit von der noch vorhandenen Faktorenaktivität auch nur leicht verlängert sein kann. Die Messung der Einzelfaktoraktivität bestätigt die Diagnose der Hämophilie und den Schweregrad. Eine Vorstellung in einem Hämophiliezentrum zur weiteren Differentialdiagnose ist sinnvoll.

Die FVIII- und FIX-Aktivität kann mit zwei verschiedenen Methoden gemessen werden: dem einstufigen aPTT-basierten Gerinnungstest und dem chromogenen Test, der die Bildung von FXa misst [24].

Anhängig von der zugrundeliegenden *F8*-Mutation zeigen sich vor allem bei der nicht schweren Hämophilie A teilweise diskrepante Ergebnisse zwischen den beiden Testsystemen.

Eine molekulargenetische Abklärung der zugrundeliegenden Varianten ist heute Standard in der Diagnostik der Hämophilie, wobei mehr als 3000 *F8*-Mutationen und mehr als 1000 *F9*-Mutationen identifiziert wurden [25].

Der Mutationstyp hilft bei der Vorhersage des Schweregrads der Hämophilie, der möglichen Entwicklung von Inhibitoren gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor und ermöglicht die Identifizierung von - Frauen mit defektem Gen oder mit einer Hämophilie.

Cave: Niedrige FVIII-Konzentrationen können auch bei der von-Willebrand-Erkrankung auftreten. Eine wichtige Differenzialdiagnose für die Hämophilie A ist daher eine von-Willebrand-Erkrankung und speziell für die milde Hämophilie A die von-Willebrand-Erkrankung Typ 2N (gestörte FVIII-Bindungsaktivität des von-Willebrand-Faktors) [26].

Tabelle 2: Diagnosestellung der Hämophilie

Diagnosestellung der Hämophilie
1. Blutungssymptome und Familienanamnese: • Das Muster der Blutungssymptome deutet auf einen Gerinnungsfaktorenmangel hin • Eine positive Familienanamnese erhöht die Wahrscheinlichkeit der Diagnose Hämophilie • Abhängig vom Schweregrad und dem Blutungsphänotyp der Hämophilie können folgende Blutungssymptome zur Diagnose Hämophilie führen: ◦ Kleinkindalter: Spontane Blutungen in den ersten zwei Lebensjahren ◦ Kindesalter: Blutungen nach Verletzungen ◦ Erwachsenenalter: Blutungen nach Operationen
2. Screening-Untersuchungen im Labor: • Die globalen Gerinnungsteste zeigen eine (leicht) verlängerte aPTT und eine normale PT (Quick) • Eine verlängerte aPTT lässt sich durch Mischuntersuchungen korrigieren
3. Bestätigung der Diagnose im Labor: • Spezifische Aktivitätstests für FVIII und FIX • Molekulargenetische Testung

5 Multimodale interdisziplinäre Therapie der Hämophilie

Das ganzheitliche Management der Hämophilie umfasst nicht nur die Prophylaxe und Therapie der Blutungen, sondern auch eine multimodale, interdisziplinäre Versorgung.

Dies umfasst die kurz- und langfristigen Auswirkungen von Blutungen und deren Behandlung, auch auf die Lebensqualität, die Teilhabe und die psychosoziale Situation einschließlich der Familie [27, 28].

Die Versorgung sollte daher in Hämophilie-Behandlungszentren erfolgen, um den physischen, psychosozialen und emotionalen Bedürfnissen von Pat. mit Hämophilie gerecht zu werden. In Deutschland werden die Hämophiliezentren in zwei Kategorien über die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH e.V.) zertifiziert [29, 30].

Tabelle 3: Klassifikation der Hämophiliezentren

Zentrumstyp	Patientenvolumen	Personalanforderungen
Hämophilie-Comprehensive-Care-Behandlungszentrum (HCCC)	≥ 40 Pat. mit schwerer Verlaufsform	Vollständiges multidisziplinäres Team
Hämophilie-Behandlungszentrum (HTC)	≥ 10 Pat. mit schwerer Verlaufsform	Minimum Kernteam

5.1 Verlaufskontrollen in der Hämophilietherapie

Neben der Dokumentation der jährlichen Blutungsrate ist die regelmäßige Beurteilung der Gelenkgesundheit mindestens 1x/Jahr ein entscheidender Bestandteil der Hämophilieversor-

gung, und Scoring-Systeme, die die klinische Beurteilung von Gelenkschäden und funktionelle Beurteilungen umfassen, sind wertvoll für die Überwachung des Krankheitsverlaufs [31].

Ferner werden bildgebende Verfahren wie Ultraschall, einfache Röntgenaufnahmen, und MRTs zunehmend zur Überwachung der Gelenkgesundheit eingesetzt [32, 33].

5.2 Frauen und Hämophilie

Auch Frauen können eine symptomatische Hämophilie haben und sind nicht nur Trägerin des Gens für die Hämophilie. Häufig haben sie dann eine Faktoraktivität im Bereich der milden Hämophilie. Schwere Verlaufsformen sind selten. Die milden Faktormängel bei Frauen werden im klinischen Alltag noch häufig übersehen. Daher sollte bei allen Trägerinnen für eine Hämophilie generell eine Bestimmung der Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Aktivität sowie eine genetische Untersuchung und im Fall einer Blutungsneigung eine multidisziplinäre Hämophiliebehandlung in einem spezialisierten Zentrum analog zu der Betreuung männlicher Pat. mit Hämophilie erfolgen. Ein besonderer Schwerpunkt sollte dabei auch auf frauenspezifische Blutungen und insbesondere eine Hypermenorrhoe gelegt werden [34, 35].

In einer Studie von 2011 wurde der Zusammenhang zwischen genetischen Varianten und dem klinischen Erscheinungsbild bei Trägerinnen der Hämophilie A untersucht, wobei gezeigt wurde, dass bestimmte Mutationen mit dem Schweregrad der Blutungsneigung assoziiert sind [36].

In der Schwangerschaft einer Trägerin sind pränatale Untersuchungen des Fetus durch Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese möglich, wobei dabei ein Risiko von 1% für eine Fehlgeburt besteht. Freie fetale DNA wird zunehmend zur Identifizierung eines betroffenen Fötus verwendet. Die pränatale Diagnose ermöglicht es, Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, um perinatale Blutungen zu verhindern, wie z. B. die Vermeidung von Vakuumextraktion oder Zangengeburt während der Entbindung, die das Risiko sowohl für extrakranielle (z.B. subgaleale und Kephalhämatom) als auch intrakranielle Blutungen erhöhen könnten. Eine atraumatische vaginale Entbindung gilt als sicher und vermeidet die erhöhte mütterliche Morbidität eines Kaiserschnitts. Bei Frauen mit einer erniedrigten Faktoraktivität sollte zur Entbindung ein Behandlungsplan mit Empfehlungen zur Prophylaxe von Blutungskomplikationen erstellt werden [1]. Ist das Vorliegen einer schweren oder moderaten Form der Hämophilie beim Fetus bereits in der Schwangerschaft bekannt, sollte im Rahmen der interdisziplinären Betreuung frühzeitig eine Beratung der Familie durch die Kinderärzte bzgl. der nach der Geburt möglichen Therapieoptionen zur Reduktion des Risikos von Hirnblutungen erfolgen [37]. Zudem sollte ein entsprechender Behandlungsplan und Empfehlungen für die Versorgung des Neugeborenen erstellt und ein Notfallfaktorpräparat vorgehalten werden.

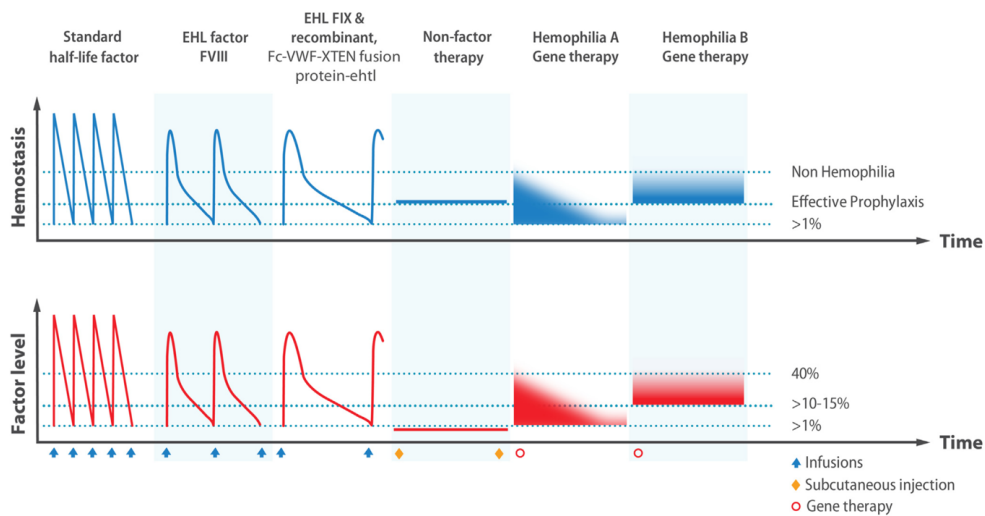
5.3 Therapie der Hämophilie

Es gibt verschiedene Therapien zur Behandlung und Prävention von Blutungen, die sich nach ihrem Wirkmechanismus unterscheiden. Zu diesen Therapien gehören die Substitution des fehlenden Gerinnungsfaktors, Nicht-Faktor-Therapien, die die Thrombinbildung durch verschiedene Mechanismen erhöhen, und die Gentherapie, mit der eine körpereigene Synthese des fehlenden Faktors in der Leber erreicht werden kann [27].

Bei den meisten Pat. mit schwerer Hämophilie und einigen Pat. mit mittelschwerer oder milder Hämophilie kommt es häufig zu Blutungen, die, wenn sie nicht verhindert werden, zu langfristigen Gelenkschäden führen. Angesichts dessen ist eine Prophylaxe, die möglichst alle Blutungen verhindert, die Gelenkgesundheit erhält und zu einer vollständigen Partizipation am Alltagsleben führt, zum Behandlungsstandard geworden. Diese sollte so früh wie möglich gestartet werden, nicht erst wenn erste Blutungsereignisse aufgetreten sind.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden in den aktuellen Leitlinien höhere Faktor VIII oder Faktor IX-Talspiegel (mindestens > 3-5%, vorher >1%) empfohlen [38].

Abbildung 2: Vergleich der Therapiestrategien der Hämophilie bzgl. der klinischen Effektivität (aus [39])



5.3.1 Behandlung von Blutungsepisoden

Tabelle 4: Gerinnungsfaktorsersatz bei akuten Blutungen

Blutungsschwere	Faktorspiegel	Dosierung
Leichte Blutungen	20-40%	20-30 IE/kg FVIII; 30-40 IE/kg FIX
Schwere Blutungen	50-100%	40-60 IE/kg FVIII; 50-80 IE/kg FIX
Lebensbedrohlich	80-100%	50-100 IE/kg;

5.3.1.1 Adjuvante Therapien

Eine wirksame Behandlung von Gelenkblutungen geht über die Blutstillung hinaus und umfasst spezifische Maßnahmen wie Gelenkruhe, Kühlung, Kompression und Hochlagerung (nach dem RICE-Protokoll) sowie Analgesie, gefolgt von einer graduellen Physiotherapie in der Erholungsphase. Eine Verlaufskontrolle vor allem im Hinblick auf die Entwicklung einer Synovitis des betroffenen Gelenks ist zu empfehlen [40].

Antifibrinolytische Substanzen:

- Tranexamsäure: 15 - 25 mg/kg p.o. 3-4 mal täglich
- Behandlung von Blutungen an Schleimhautstellen, die durch eine hohe fibrinolytische Aktivität gekennzeichnet sind, wie z. B. der Oropharynx, die Nase, der Magen-Darm-Trakt und die Gebärmutter
- Cave bei Blutungen aus der Niere und dem Nierenbecken, da es zur lokalen Koagelbildung und kolikartigen Beschwerden bei der Passage des Ureters kommen kann.

Desmopressin (DDAVP) [1]:

- Desmopressin ist ein synthetisches Vasopressin-Analogon, das die Freisetzung von endogenem VWF und FVIII aus Weibel-Palade-Körperchen in vaskulären Endothelzellen stimuliert, die Adhäsionsfähigkeit der Thrombozyten erhöht und antidiuretische und vasodilatatorische Wirkungen hat.
- Wirksam bei milder Hämophilie A und von-Willebrand-Erkrankung
- Dosis: 0,3 µg/kg i.v. über 30 min i.v. oder subkutan oder intranasal 300 µg bei Erwachsenen und 150µg bei Kindern
- Die maximale Wirkung wird zwischen 60 und 90 min nach Beginn der Infusion erreicht.
- Testdosis („Minirin-Test“) > 1 Woche vor elektiven Eingriffen empfohlen
- Die häufigste Nebenwirkung steht im Zusammenhang mit einer Flüssigkeitsretention aufgrund der antidiuretischen Wirkung, die zu Hyponatriämie und Krämpfen führen kann, insbesondere bei kleinen Kindern (< 3 Jahre), da in dieser Altersgruppe das Risiko erhöht ist und bei Kleinkindern eine ungenügende Wirkung beim Einsatz von DDAVP beschrieben wurde, oder bei Pat. mit übermäßiger Flüssigkeitsaufnahme [41].
- Die Wirksamkeit nimmt bei wiederholter Anwendung aufgrund der Erschöpfung der endogenen VWF- oder FVIII-Reserven (Tachyphylaxie) ab. Eine Flüssigkeitsrestriktion auf weniger als 1,5 l pro Tag wird empfohlen.
- Anwendung einmal pro Tag über einen Zeitraum von bis zu maximal 3 Tagen
- Flüssigkeitsrestriktion und die Überwachung der Natriumkonzentrationen sinnvoll
- Vorsicht ist geboten bei Pat. mit manifester Atherosklerose oder unkontrollierter Hypertonie.
- Epilepsie, Niereninsuffizienz

5.3.2 Faktorsubstitution zur Prophylaxe

Die Substitutionstherapie des fehlenden Gerinnungsfaktors ist weiterhin die Basis der Hämophiliebehandlung. Die Halbwertszeiten von unmodifiziertem FVIII (8–12 h) und FIX (18–24 h) machen für eine wirksame Prophylaxe eine häufige intravenöse Verabreichung erforderlich. Die Halbwertszeit von FVIII wurde durch Fc-Fusion und PEGylierung verlängert, die von FIX durch Fc-Fusion, Albuminfusion und PEGylierung [1].

FIX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit haben eine mediane Verlängerung der Halbwertszeit um das Drei- bis Fünffache im Vergleich zu den Standard-Halbwertszeit-FIX-Konzentrat, mit erheblicher Heterogenität hinsichtlich des Ausmaßes der extravaskulären Verteilung. PEGylierter FIX und Albuminfusions-FIX haben eine geringere extravaskuläre Verteilung im Vergleich zu Fc-Fusions-FIX. Die variable extravaskuläre Verteilung beeinflusst die Dosis und die Plasmakonzentrationen von FIX, die für eine wirksame Blutungsprophylaxe erforderlich sind [42, 43].

FVIII-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit weisen im Median eine 1,5-fache Verlängerung der Halbwertszeit auf im Vergleich zu FVIII-Konzentrat mit Standard-Halbwertszeit. Diese begrenzte Verlängerung ist auf die hochaffine VWF-FVIII-Wechselwirkung zurückzuführen, die die Verlängerung der FVIII-Halbwertszeit über die VWF-Halbwertszeit hinaus begrenzt [44].

Die Entwicklung des Fusionspräparats rFVIII-Fc-VWF-XTEN (efanesoctocog alfa) behebt diese Limitierung durch eine Verknüpfung von FVIII mit einem rekombinanten D'D3-Fragment von VWF, das FVIII stabilisiert und die Bindung an endogenen VWF verhindert, wodurch es von der VWF-vermittelten Clearance entkoppelt wird. XTENs sind hydrophile Sequenzen natürlicher

Aminosäuren, die das Molekül vor proteolytischem Abbau schützen und die renale Clearance verringern, wobei zwei XTEN-Peptide die Halbwertszeit erhöhen.

Das Ergebnis ist eine vierfache Verlängerung der Halbwertszeit bei normalen bis nahezu normalen FVIII-Plasmaaktivitätswerten (> 40 IE/dl bis Tag 4 und etwa 10 IE/dl an Tag 7) bei wöchentlicher Verabreichung von 50 IE/kg Körpergewicht [44, 45].

Tabelle 5: Standard-Halbwertszeit-Faktorenkonzentraten (SHL) zur prophylaktischen Therapie - Dosierungsrichtlinien

Hämophilie-Typ	Prophylaxe-Regime	Faktor-Recovery
Hämophilie A	25–40 IE/kg jeden zweiten Tag oder 3x/Woche	1 IE/kg = 2% Anstieg
Hämophilie B	40–60 IE/kg zweimal wöchentlich	1 IE/kg = 1% Anstieg

Tabelle 6: Halbwertszeitverlängerte-Faktorenkonzentraten (EHL) zur prophylaktischen Therapie

Hämophilie-Typ	Prophylaxe-Regime	Faktor-Recovery
Hämophilie A	25–50 IE/kg 2–3x/Woche	1 IE/kg = 2% Anstieg
Hämophilie B	40–60 IE/kg alle 1–2 Wochen	1 IE/kg = 1–2% Anstieg

5.3.3 Efanesoctocog Alfa zur Therapie der Hämophilie A

Prophylaxe-Dosis 50 IE/kg 1x/Woche bei einer Recovery von 1 IE/kg = 2% Anstieg.

Klinische Vorteile der halbwertszeitverlängerten-Faktorenkonzentraten (EHL) zur prophylaktischen Therapie:

- Reduzierte Injektionsfrequenz
- Höhere Talspiegel erreichbar
- Verbesserte Therapieadhärenz
- Potenzial für bessere Blutungskontrolle
- Pharmakokinetik-gesteuerte Dosierung zunehmend genutzt

Cave:

- Individuelle Variation in der Halbwertszeit-Verlängerung
- Bestimmung der Faktor-VIII bzw. Faktor-IX-Aktivität Test-abhängig!

5.3.4 Nicht-Faktor-Therapien: Emicizumab

Das Aufkommen von Nicht-Faktor-Therapien in den letzten zehn Jahren hat zu einer Veränderung in der Behandlung der Hämophilie geführt. Nicht-Faktor-Therapien erhöhen die Thrombinderzeugung durch verschiedene Mechanismen. Sie ahmen z.B. die Cofaktor-Funktion von aktiviertem FVIII nach. Emicizumab, der erste zugelassene bispezifische Antikörper, kann bei Pat. mit Hämophilie A sowohl mit als auch ohne Inhibitor eingesetzt werden. Andere Nicht-Faktor-Therapien hemmen physiologische Antikoagulanzen oder fördern die Thrombinderzeugung über alternative Wege.

Emicizumab ist ein humanisierter bispezifischer monoklonaler Antikörper, der die Cofaktor-Funktion von FVIIIa nachahmt, um als Brücke zwischen FIXa und FX zu fungieren, mit anschlie-

ßender Aktivierung von FX durch FIXa. Als IgG-Antikörper kann Emicizumab subkutan verabreicht werden und hat eine lange Halbwertszeit von etwa 29 Tagen, wodurch im Vergleich zur Substitution von Gerinnungsfaktoren weniger Injektionen während der Behandlung erforderlich sind [46- 51].

Klinische Studien und Daten aus der Praxis haben die Wirksamkeit von Emicizumab bei der Blutungsprävention bei Kindern und Erwachsenen jeden Alters gezeigt, wenn es alle 1-4 Wochen verabreicht wird, unabhängig von Inhibitoren, wobei mehr als zwei Drittel der Pat. innerhalb eines Jahres keine Blutungen hatten. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass Pat., die Emicizumab erhalten, einen Schutz haben, der einer FVIII-Aktivität im Bereich von 10-20 IE/dl entspricht.

Blutungen und Operationen bei Pat. unter Emicizumab erfordern zusätzliche intravenöse hämostatische Therapien (FVIII oder Bypass-Mittel, je nach Inhibitorstatus). Die gleichzeitige Verabreichung von FVIII-Konzentraten ist sicher, jedoch ist die FVIII-Überwachung schwierig, da Emicizumab die Standard-Gerinnungstests und einige chromogene Tests beeinträchtigt. Alternative Tests (z. B. chromogene Testsysteme mit bovinen Reagenzien) sind zunehmend verfügbar.

Für Hämophilie-A-Pat. mit Inhibitoren unter der Therapie mit Emicizumab wird aktiviertes Prothrombinkomplexkonzentrat (APCC) zur Therapie einer Blutung aufgrund von Fällen mit Thrombose oder thrombotischer Mikroangiopathie nicht empfohlen. Diese traten vor allem dann auf, wenn APCC über mehr als 24 Stunden in Dosierungen von mehr als 100 IE/kg verabreicht wurde. Die Kombination mit rFVIIa zur Blutungstherapie gilt als sicher. Emicizumab allein weist eine sehr niedrige Rate an thrombotischen Komplikationen auf. Es gab jedoch einige wenige Fälle von Thrombosen bei Pat., die ausschließlich mit Emicizumab behandelt wurden und bei denen andere Risikofaktoren vorlagen [52- 62].

Emicizumab

Mechanismus und Wirksamkeit:

- Bispezifischer monoklonaler Antikörper, der die Faktor-VIIIa-Cofaktor-Funktion imitiert
- Subkutane Verabreichung
- Erreicht hämostatische Spiegel entsprechend einem milden Hämophilie-Phänotyp

Dosierungsschema:

- Aufsättigungsphase: 3 mg/kg wöchentlich, die ersten 4 Wochen
- Erhaltung: 1,5 mg/kg wöchentlich, 3 mg/kg alle 2 Wochen oder 6 mg/kg monatlich

Klinische Studienergebnisse:

- 87-99% Reduktion behandelter Blutungsepisoden
- Signifikante Verbesserung der Lebensqualität
- Wirksam bei Pat. mit und ohne Hemmkörper

Wichtige Überlegungen:

- Thromboserisiko bei Kombination mit aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) in hohen Dosierungen
- Herausforderungen bei der Laborüberwachung
- Kann nicht zur Behandlung von Durchbruchblutungen verwendet werden
- Operationen erfordern einen Behandlungsplan mit intravenösen FVIII-Präparaten

5.3.5 Nicht-Faktor-Therapien: Hemmung der natürlichen Gerinnungsinhibitoren

Während die vorbeschriebenen Therapieoptionen darauf abzielen, die Aktivität der Gerinnungsfaktoren VIII oder IX anzuheben bzw. deren Funktion zu imitieren (Emicizumab; nur für Faktor VIII zugelassen), wurden auch Medikamente entwickelt, die auf andere Weise Einfluss auf die Balance zwischen prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren im Gerinnungssystem nehmen, indem sie die natürlichen Gerinnungsinhibitoren hemmen oder vermindern. Hierzu zählen Fitusiran, Concizumab und Marstacimab [27].

Fitusiran ist eine kleine interferierende RNA, die entwickelt wurde, um die hepatische Antithrombinproduktion durch den Abbau ihrer mRNA zu reduzieren [63].

Phase-1-Studien zeigten eine Korrelation zwischen den Spitzenkonzentrationen von Thrombin und einer verminderten Antithrombinaktivität, wobei die Thrombinspitzenkonzentrationen am unteren Ende des Normalbereichs lagen, wenn die Antithrombinaktivität um mindestens 75% reduziert war [64].

In zulassungsrelevanten klinischen Phase-3-Studien mit Pat. mit und ohne Inhibitoren zeigte sich eine signifikante Verringerung der jährlichen Blutungsraten bei monatlicher subkutaner Verabreichung von Fitusiran [65- 68].

Bei der Anwendung von Fitusiran kam es jedoch zu erhöhten Leberenzymen, ungeklärter Cholezystitis und Thrombosen. Eine Thrombose wurde bei fünf Pat. in den klinischen Studien gemeldet; zwei Pat. hatten Antithrombinkonzentrationen zwischen 10% und 20% des Normalwertes, erhielten jedoch zusätzlich andere hämostatische Therapien, und die anderen drei Pat. hatten Antithrombinkonzentrationen von weniger als 10% ohne begleitende hämostatische Behandlung. Um das Risiko einer Thrombose zu mindern, wird nun empfohlen, sehr niedrige Dosen von FVIII, FIX oder Bypass-Mittel (wenn zusätzlicher hämostatischer Schutz erforderlich ist) zu verwenden und die Fitusiran-Dosis so anzupassen, dass eine Antithrombinkonzentration von 15-35% des Normalwertes erreicht wird. Ferner wird angenommen, dass eine niedrigere Fitusiran-Dosierung die Lebertoxizität verringert.

Concizumab und **Marstacimab** sind Antikörper, die gegen TFPI (Tissue Factor Pathway Inhibitor) gerichtet sind. Durch die verminderte Aktivität des TFPI kommt es zu einem relativen Überwiegen der prokoagulatorischen Aktivität, wodurch der Mangel der Gerinnungsfaktoren VIII und IX weniger wichtig für eine normale Gerinnung wird. Concizumab wurde im Jahr 2025 für Pat. > 12 Jahre mit Hämophilie A oder B mit und ohne Inhibitoren gegen Faktor VIII bzw. Faktor IX zugelassen, Marstacimab im November 2024 für Pat. > 12 Jahre mit Hämophilie A oder B ohne Inhibitoren gegen Faktor VIII bzw. Faktor IX.

Die Concizumab-Prophylaxe konnte die Blutungsrate bei Pat. ohne und mit Inhibitoren senken [69- 73].

Marstacimab wurde in der BASIS-Studie bei Pat. > 12 Jahre bei Hämophilie A oder B ohne Hemmkörper untersucht. Die Daten zeigen eine signifikante Reduktion der Blutungsereignisse im Vergleich zur Vergleichsgruppe [74, 75].

Bei allen diesen genannten Therapien handelt es sich ausschließlich zur Prophylaktischen Therapie. Sollten Blutungsereignisse, Durchbruchblutungen auftreten oder Operationen durchgeführt werden, ist ggf. eine zusätzliche Behandlung mit Faktor VIII resp. IX-Präparaten notwendig. Auch bei den TFPI-Antikörpern kann es zu schwerwiegenden thrombotischen Ereignissen kommen vor allem, wenn zusätzliche Faktorenkonzentrate eingesetzt werden (<https://www.ehc.eu/>)

[news/statement-on-severe-adverse-event-in-marstacimab-clinical-trial/](#)). Daher sollte zur Therapie einer Blutung möglichst die geringste zugelassene Dosis eines Faktorenkonzentrats oder Bypass-Präparats gegeben werden.

5.3.6 Gentherapie zur Behandlung der Hämophilie A und B

Die Zulassung der Gentherapie für Hämophilie A und B ist auf Erwachsene mit schwerer und bei der Hämophilie B auch mittelschwerer Hämophilie beschränkt. Mit der Gentherapie kann nach einer einzigen Behandlung eine Faktor-Expression erreicht werden, die alle oder die meisten Blutungen verhindert.

Bei beiden zugelassenen Gentherapien wird eine funktionsfähige Kopie des *F8*- oder *F9*-Gens in einen adenoassoziierten viralen (AAV)-Vektor verpackt.

Die Verabreichung erfolgt durch eine einzige intravenöse Infusion, die zwischen 1 und 3 Stunden dauert. Neutralisierende Antikörper gegen AAV, die bei 25–40% der Pat. nach vorheriger Exposition gegenüber Wildtyp-AAVs vorhanden sind, können die Aufnahme in die Leber behindern und führen bei der Gentherapie der Hämophilie A zum Ausschluss dieser Pat.. Das häufigste unerwünschte Ereignis ist ein Anstieg der Lebertransaminasen als Folge einer Immunreaktion auf die Gentherapie. Diese Immunreaktion steht gelegentlich im Zusammenhang mit einem teilweisen oder vollständigen Verlust der Transgenexpression. Klinisch wird diese Immunreaktion mit Kortikosteroiden behandelt, um die Expression des Gerinnungsfaktors zu erhalten.

5.3.6.1 Etranacogene Dezaparvovec

Etranacogene Dezaparvovec, eine AAV5-basierte Gentherapie mit den Hepatozyten als Zielzelle, die das hochaktive Padua-FIX-Transgen enthält, wurde für Erwachsene mit schwerer bis mittelschwerer Hämophilie B zugelassen. In der Phase-3-Studie mit 54 Teilnehmern hatten mehr als 90% nach 2 Jahren eine nahezu normale FIX-Aktivität, wodurch die Blutungsereignisse deutlich reduziert wurden.

Die Ergebnisse waren konsistent, selbst bei Teilnehmern mit bereits vorhandenen neutralisierenden Antikörpern, mit Ausnahme einer Person mit außergewöhnlich hohen Antikörperkonzentrationen, die nicht auf die Behandlung ansprach.

Bei neun Teilnehmern kam es zu einer Erhöhung der Transaminasen, die mit oralen Kortikosteroiden wirksam behandelt werden konnten, und innerhalb von 6 Monaten nach der Behandlung wurde eine stabile FIX-Expression beobachtet, die in den letzten Veröffentlichungen über 5 Jahre anhielt [76].

5.3.6.2 Valoctocogene roxaparvovec

Valoctocogene roxaparvovec, ebenfalls ein AAV5-Vektor mit einem FVIII-Transgen ohne B-Domäne, ist für Erwachsene mit schwerer Hämophilie A zugelassen. In einer Phase-3-Studie

mit 134 Teilnehmern, die negativ auf AAV5-neutralisierende Antikörper getestet waren, wiesen 88% ein Jahr nach der Behandlung FVIII-Aktivitätswerte im Bereich der milden Hämophilie oder im Faktor-VIII-Normbereich auf, mit einer signifikanten Verringerung der Blutungsepisoden. Obwohl 88% der Teilnehmer aufgrund einer Erhöhung der Transaminasen eine Immunsuppression benötigten, konnte diese innerhalb eines Jahres bei allen Studienteilnehmern beendet werden.

Eine Beobachtung, die bei der FVIII-Gentherapie-Studie gemacht wurde, ist der Rückgang der FVIII-Aktivität im Laufe der Zeit. Langzeitdaten und Modellierungen deuten darauf hin, dass die

Expression im Bereich der leichten Hämophilie für mindestens 5 Jahre nach der Behandlung anhält.

Eine Publikation der European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) betont, dass die Einführung von AAV-basierter Gentherapie bei Hämophilie eine Neubewertung der Infrastruktur und Versorgungsstrukturen in spezialisierten Hämophiliezentren erfordert, um eine sichere und umfassende Patientenbetreuung zu gewährleisten. Besonders hervorgehoben wird ein „Hub-and-Spoke“-Kooperationsmodell, bei dem spezialisierte Zentren („Hubs“) die Gentherapie durchführen und langfristige Nachsorge sowie Datenmanagement in enger Abstimmung mit regionalen Versorgungszentren („Spokes“) sichern [77- 85].

5.3.7 Komplikationen der Hämophilietherapie

Zwei wesentliche Komplikationen der Faktorsersatztherapie sind die historischen Probleme der Infektion mit durch Blut übertragbaren Viren durch kontaminiertes Blut und Blutprodukte sowie die Bildung von neutralisierenden Antikörpern (Inhibitoren) gegen FVIII oder FIX.

5.3.7.1 Infektion

In den frühen 1980er Jahren infizierte sich ein großer Teil der Menschen mit schwerer Hämophilie (60–70%) mit HIV; eine noch größere Anzahl infizierte sich mit dem Hepatitis-C-Virus. Viele erkrankten an chronischer Hepatitis und AIDS mit ihren Folgekomplikationen oder leben weiterhin mit den damit verbundenen gesundheitlichen Belastungen. In den letzten 30 oder mehr Jahren hat die Anwendung von Virusinaktivierungsverfahren die Sicherheit von aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktorenkonzentraten deutlich verbessert [86, 87].

Durch die Verwendung von rekombinanten Präparaten wurde die Sicherheit für die Pat. weiterhin signifikant gesteigert.

5.3.7.2 Inhibitoren

Inhibitoren sind Alloantikörper, die den substituierten FVIII oder FIX neutralisieren, indem sie diese als fremde Antigene erkennen. Inhibitoren, im deutschen Sprachraum auch Hemmkörper genannt, entwickeln sich bei etwa 20–35% der Pat. mit schwerer Hämophilie A und bei etwa 10% der Pat. mit schwerer Hämophilie B. Inhibitoren treten typischerweise innerhalb der ersten 10–20 Expositionstage mit Faktorpräparaten auf und kommen häufiger bei kleinen Kindern mit schwerer Hämophilie vor.

Die Entwicklung von Inhibitoren erschwert die Behandlung von Blutungen und macht FVIII- oder FIX-Ersatztherapien unwirksam, was zu vermehrten Blutungen und damit zu einer erhöhten Mortalität (bis zu 70% höhere Sterbewahrscheinlichkeit), schweren Behinderungen und einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt.

Ein besonderes Merkmal von Inhibitoren gegen FIX ist das gelegentliche Auftreten von anaphylaktischen Reaktionen mit oder ohne nephrotischem Syndrom. Die Entwicklung von Inhibitoren ist multifaktoriell bedingt und wird sowohl von genetischen als auch von erworbenen Faktoren beeinflusst. Zu den genetischen Risikofaktoren zählen Familienanamnese, schwarze oder hispanische Ethnizität, spezifische Mutationen im *F8*-Gen und Polymorphismen in immunregulatorischen Genen. Zu den erworbenen Risikofaktoren gehören die Intensität der Exposition gegenüber Faktorkonzentraten und der Kontext dieser Exposition, insbesondere bei Vorliegen begleitender Gefahrensignale – wie beispielsweise einer Infektion – für das Immunsystem. Überdies wurde bei Pat., die mit VWF-haltigem, aus Plasma gewonnenem FVIII behandelt wurden, eine geringere Inhibitorinzidenz festgestellt im Vergleich zu Pat., die rekombinantes FVIII erhielten

(SIPPET-Studie). Andere Studien konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen und die SIPPET-Studie umfasste nicht die neuen rekombinanten FVIII-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit.

Inhibitoren werden mit dem Nijmegen-Bethesda-Test gemessen und quantitativ in Bethesda-Einheiten (BU) angegeben. Ein Inhibitor wird zunächst als vorhanden angesehen ($\geq 0,6$ – $0,7$ BU) und dann als hoch-titrig ($\geq 5,0$ BU) oder niedrig-titrig (< 5 BU) eingestuft.

Die Blutungsbehandlung bei Vorliegen von Inhibitoren umfasst den Einsatz von Bypass-Präparaten. Bei Pat. mit niedrigem Inhibitortiter können auch erhöhte Dosierungen von FVIII oder FIX eingesetzt werden. Bypass-Präparate, einschließlich aktiviertem Prothrombinkomplex-Konzentrat (APCC) und rekombinantem aktiviertem FVII (rFVIIa), erzeugen Thrombin unabhängig von FIX oder FVIII, wobei alle eine ähnliche Wirksamkeit bei der Behandlung von Gelenkblutungen zeigen.

Bei Pat. mit Hämophilie A und Inhibitoren, die nicht mit Emicizumab behandelt werden, können entweder APCC oder rFVIIa zur Behandlung von Blutungen eingesetzt werden. Bei Pat. mit Hämophilie B und Inhibitoren wird rFVIIa gegenüber APCC empfohlen, da letzteres FIX enthält und allergische Reaktionen verschlimmern kann.

Obwohl Bypass-Wirkstoffe prophylaktisch eingesetzt werden, ist ihre Wirksamkeit geringer als die der FVIII- oder FIX-Ersatztherapie bei Pat. ohne Inhibitoren und deutlich geringer als die von Emicizumab bei Pat. mit Inhibitoren [88- 100].

Tabelle 7: Behandlung von Blutungen bei Hemmkörper-Pat. - Bypass-Substanzen

Substanz	Mechanismus	Dosierung	Überlegungen
rFVIIa Eptacog alfa	Direkte Thrombingenerierung	90 µg/kg alle 2–3 h oder 270µg/kg als Einzeldosis	Kürzere Halbwertszeit, häufigere Dosierung
Eptacog beta		75 µg/kg alle 2–3 h oder 225µg/kg als Einzeldosis	
APCC	Multiple Faktoraktivierung	50–100 IE/kg alle 8–12 h	Risiko bei Emicizumab-Kombination

5.3.7.2.1 Immuntoleranz-Induktion (ITI)

Inhibitoren können durch Induktion einer Immuntoleranz eliminiert werden. Die Immuntoleranztherapie erfordert häufige (in der Regel tägliche) Injektionen des FVIII oder des FIX über Monate bis Jahre hinweg. Die Immuntoleranztherapie ist bei etwa 50–70% der Pat. mit hochtitrigen Inhibitoren gegen FVIII wirksam, bei Inhibitoren gegen FIX ist sie jedoch weniger erfolgreich. Eine Behandlung von Pat. mit Inhibitoren sollte in Zentren erfolgen, die damit Erfahrung haben.

Behandlungsprotokolle

- Hochdosis-Regime: 200 IE/kg täglich
- Niedrigdosis-Regime: 50 IE/kg 3x wöchentlich
- Erfolgsraten: bis zu 70% bei der Hämophilie A abhängig vom maximalen Hemmkörpertiter
- Geringere Erfolgsaussichten einer ITI bei Hämophilie B aufgrund einer Anaphylaxie und/oder nephrotischem Syndrom bei 50% der Pat. mit Hämophilie B und Inhibitor

5.3.8 Besonderheiten der Hämophilie im Kindesalter

Analog zu Erwachsenen können die Ziele der Hämophilietherapie im Kindesalter wie folgt zusammengefasst werden: Vermeidung von Blutungen („Zero Bleeds“), Vermeidung von Nebenwirkungen (z.B. Minimierung des Inhibitorrisikos), normale Lebensqualität und normale Teilhabe.

Allerdings weist die Therapie der Hämophilie im Kindesalter gegenüber der Versorgung von Erwachsenen eine Reihe von Besonderheiten auf. Während im Säuglingsalter Muskel- und Gelenkblutungen eine Rarität darstellen und Hämatome erst mit zunehmender Mobilität auftreten, besteht rund um die Geburt ein deutlich erhöhtes Risiko für intrakranielle Hämorrhagien. Die Inzidenz intrakranieller Blutungen wird bei Kindern mit Hämophilie mit 1,5–8,2 % angegeben, wobei nahezu 80% bis zum Alter von 12 Monaten auftreten [101, 102]. Risikofaktoren sind das Vorliegen einer schweren Hämophilie, genetische Prädispositionen wie Nullmutationen, perinatale Komplikationen (vor allem vaginal-operative Entbindungen mit Vakuumextraktion oder Forceps), sowie Traumata im Säuglings- und Kleinkindalter [103– 106]. Intrakranielle Blutungen gehen mit einer Mortalität von bis zu 30 % einher, und neurologische Langzeitfolgen treten bei einem großen Teil der Überlebenden auf [105, 107]. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit einer frühzeitigen Diagnosestellung und eines raschen Beginns einer prophylaktischen Therapie nach Geburt oder Diagnosestellung.

Bei ca. 30% der Pat. liegt eine Spontanmutation vor, allerdings ist auch bei den restlichen 70% wissen nicht, ob die Mutter eine Trägerin des defekten Gens ist, oder die Anamnese in Bezug auf eine Hämophilie bei Geburt ist häufig nicht bekannt, sodass eine frühe Prophylaxe nicht jedem Pat. möglich ist. Bei diesen Pat. wird die Diagnose erst später, meist mit Auftreten der ersten Hämatome oder Gelenkblutungen gestellt. In den größeren Registerstudien liegt der Diagnosezeitpunkt in der Regel zwischen 3,7 und 11,9 Lebensmonaten [4].

Bei bekannten Trägerinnen des defekten Gens bzw. bekannter Hämophilie beim Säugling muss in enger Absprache mit dem Hämophiliezentrum ein entsprechendes Management (Sonographie zum Ausschluss intrakranieller Blutung, Faktormessung zur Diagnosesicherung, Vorhaltung eines Faktor VIII oder IX Notfallfaktorkonzentrats) nach der Geburt durchgeführt werden. Bei schwerer Hämophilie A sollte bereits während der Schwangerschaft eine Beratung der Familie hinsichtlich der möglichen frühen Prophylaxe mit Emicizumab durchgeführt werden. Diese Prophylaxe kann unmittelbar nach der Geburt beginnen und könnte das Auftreten von Hirnblutungen in den ersten Lebensmonaten verhindern [53]. Unabhängig von der Prophylaxe soll der Familie ein entsprechendes Notfallpräparat bereitgestellt werden [37].

Die Indikation zur Prophylaxe im Kindesalter ist insbesondere durch die Prävention lebensbedrohlicher Blutungen und die langfristige Erhaltung der Gelenkgesundheit bestimmt. Bei schweren und mittelschweren Erkrankungen (<3%) sollte so früh wie möglich – vor der ersten Gelenkblutung – eine Prophylaxe begonnen werden. Zur Vermeidung einer Arthropathie aufgrund von Mikroblutungen ist eine Prophylaxe bei Pat. <5% aber auch bei Pat. mit schwerer klinischer Blutungsneigung trotz leichter Hämophilie indiziert. Standardtherapie für die Hämophilie B ist heutzutage die Verwendung eines halbwertszeit-verlängerten und für dieses Alter bereits zugelassenen Faktor IX Präparat (EHL), wobei nicht alle PEGylierten Produkte für Kinder < 12 Jahren zugelassen sind. Plasmatische Präparate oder gentechnisch hergestellte Präparate mit „Standard Halbwertszeit“ spielen nur mehr eine untergeordnete Rolle [108, 109].

Bei der Hämophilie A werden in einzelnen Zentren neben den halbwertszeitverlängerten Präparaten weiterhin auch plasmatische Faktorkonzentrate, aufgrund des möglicherweise reduzierten Hemmkörperrisiko eingesetzt [88]. In zunehmendem Ausmaß wird aber alternativ der bispezifische Antikörper Emicizumab zur Prophylaxe eingesetzt [49].

Die Auswahl des Präparates erfolgt individuell im Rahmen eines „Shared-Decision-Making Prozesses“ nach Aufklärung und Beratung der Eltern, in Abhängigkeit vom Alter, der klinischen Blutungsneigung, Risikosituationen, der Venensituation, der Familienanamnese, einer vorliegenden Hemmkörperanamnese und unter Einbeziehung der psycho-sozialen Situation der Familie. Ggf. muss im Verlauf eine bestehende Therapie bei vorliegender klinischer Blutungsneigung an die Situation angepasst oder umgestellt werden. Die Faktorenkonzentrate sind in der Regel (mit Ausnahme der Pegylierten EHL) für alle Altersgruppen und Schweregrade der Hämophilie zugelassen, während Emicizumab für die Prophylaxe der schweren Hämophilie A und moderaten Hämophilie A mit schwerem klinischen Blutungsphänotyp zugelassen ist [37, 109, 110].

Im Vergleich der unterschiedlichen Medikamente zeigt sich kein Hinweis auf eine signifikante Überlegenheit eines Medikaments in Bezug auf die Blutungsraten und des Gelenks-Outcomes. Bei einer Therapie mit Emicizumab ist weiterhin die zusätzliche Gabe von Faktorpräparaten bei Durchbruchblutungen oder chirurgischen Eingriffen notwendig.

Bei der Therapie mit Faktorenkonzentraten zeigt sich eine deutliche verkürzte Halbwertszeit, je jünger die Kinder sind. Dies muss bei Dosis und Substitutionsfrequenz beachtet werden.

Die größte psycho-soziale Belastung für Pat. und Familien ergibt sich aus der Notwendigkeit der Venenpunktion zur Faktorsubstitution. Die Anwendung Halbwertszeit-verlängerter Präparate bzw. eine subkutane Therapie maximal 1x/Woche führt hier zu einer deutlichen Entlastung [111].

Die Belastungssituation der Familien ist in den ersten Lebensjahren insgesamt hoch und erfordert umfassende Schulungsprogramme, psychosoziale Unterstützung und eine enge Anbindung an spezialisierte Hämophiliezentren. Eltern müssen frühzeitig in der Heimselbsttherapie, im Notfallmanagement und im Umgang mit Blutungen geschult werden. Kinder sollten altersgerecht in die Therapie eingebunden werden, um Autonomie und Krankheitsverständnis zu fördern. Für die Integration in Kindergarten und Schule sind individuelle Konzepte erforderlich, die sowohl die Unfallprävention als auch eine strukturierte Akutversorgung berücksichtigen.

Ein zentrales immunologisches Problem im Kindesalter ist die Hemmkörperentwicklung. Die Inzidenz für die schwere Hämophilie A liegt im Mittel bei 30% der PUPs, schwankend zwischen 16–45 % der PUPs, mit einem Gipfel in den ersten 20 Expositionstagen; für die schwere Hämophilie B bei 10%. Neben genetischen Faktoren spielen auch immunologische „danger signals“ wie Infektionen, operative Eingriffe und Traumata eine Rolle [90]. Beobachtungen deuten darauf hin, dass eine kontinuierliche Prophylaxe mit niedriger Dosierung das Risiko gegenüber intermittierenden Hochdosisgaben verringern kann [112]. Für Emicizumab wurden bislang keine klinisch relevanten neutralisierenden Antikörper bei Kindern berichtet, dennoch ist die immunologische Langzeitsicherheit weiter zu evaluieren [53].

Gentherapeutische Verfahren mit Adeno-assoziierten Virus-(AAV)-Vektoren haben bei erwachsenen Pat. mit Hämophilie A und B vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Im Kindesalter sind diese Therapien bisher nicht zugelassen. Bei Kindern unter 12 Jahren führt zudem die hohe Proliferationsrate der Hepatozyten im Wachstumsalter zu einer Verdünnung der episomalen Vektor-DNA mit Verlust der transgenen Expression. Jugendliche, die von Hämophilie betroffen sind, stehen vor der Herausforderung, mit den physischen, emotionalen und sozialen Auswirkungen ihrer chronischen Erkrankung umzugehen. In Anbetracht der lebenslangen Bedeutung der Therapieentscheidung erfordert die Anwendung der Gentherapie im Rahmen von Zulassungsstudien und nach einer möglichen Zulassung in dieser Altersgruppe besondere Sorgfalt und besonderes Einfühlungsvermögen bei der Aufklärung und Betreuung.

5.4 Prinzipien der Faktoren-Substitution für Operationen

Zur Prävention chirurgischer Blutungen sollte die Faktorkonzentration in den Normalbereich angehoben werden. Die Pharmakokinetik der Gerinnungsfaktoren ist entscheidend für die Dosis und Frequenz der Faktorgaben. Die Behandlung bestimmt sich nach der Art der Operation. Für große Operationen (z. B. Gelenkersatz) ist für 10–14 Tage eine Substitution der Gerinnungsfaktoren zu empfehlen. Eine generelle Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit vom Eingriff wird nicht empfohlen. Diese sollte individuell nach den Patientenspezifischen Risikofaktoren in Erwägung gezogen werden [1]:

Präoperative Planung:

- Multidisziplinäre Indikationsstellung und Planung
- Koordination des Hämophiliezentrums
- Hemmkörper-Screening vor der Operation
- Bereitstellung eines Substitutionsplans für die Operation mit Dosis und Intervall der Faktorgabe und Laborkontrollen
- Risiko-Nutzen-Abwägung einer postoperativen Thromboseprophylaxe

Tabelle 8: Ziel-Faktorspiegel für Operationen

Eingriffstyp	Präoperativer Spiegel	Postoperatives Ziel	Dauer
Große Operationen	80–100%	50–80% Talspiegel	7–14 Tage
Kleine Operationen	50–80%	30–50% Talspiegel	1–5 Tage
Zahneingriffe	50% + Antifibrinolytika	Lokale Maßnahmen	5–7 Tage

Perioperatives Vorgehen bei Pat. mit Emicizumab:

- Kleinere Eingriffe erfordern möglicherweise keine zusätzliche Faktorgabe, ggf. Tranexamsäure bei einfachen Zahneingriffen
- Große Operationen erfordern die zusätzliche Gabe von Faktor VIII oder Bypass-Substanzen (Präferenz rFVIIa)
- Enge postoperative Überwachung ist essenziell (Cave: Monitoring der Faktor-VIII-Substitution nur über den chromogenen Faktor-VIII-Test mit bovinen Reagenzien möglich, da bei den einstufigen aPTT-basierten Gerinnungstesten eine Faktor VIII- Aktivität im oder oberhalb des Normbereichs unter Therapie mit Emicizumab zu erwarten ist)
- APCC in Standarddosierungen vermeiden wegen des erhöhten Thromboserisikos

9 Literatur

1. Srivastava, Santagostino, Dougall, et al., WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia, 2020. 26 Suppl 6: p. 1-158. DOI:10.1111/hae.14046
2. Mannucci, Tuddenham, The hemophilias--from royal genes to gene therapy. N Engl J Med, 2001. 344(23): p. 1773-9. DOI:10.1056/nejm200106073442307

3. Iorio, Stonebraker, Chambost, et al., Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med*, 2019. 171(8): p. 540-546. DOI:10.7326/m19-1208
4. Ljung, de Kovel, van den Berg, et al., Primary prophylaxis in children with severe haemophilia A and B-Implementation over the last 20 years as illustrated in real-world data in the PedNet cohorts. *Haemophilia*, 2023. 29(2): p. 498-504. DOI:10.1111/hae.14729
5. van Galen, d'Oiron, James, et al., A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2021. 19(8): p. 1883-1887. DOI:10.1111/jth.15397
6. Deutsches Hämophilieregister (DHR), DHR-Jahresbericht 2022/23. 2024. <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2024/241115-dhr-jahresbericht-2022-2023.html>
7. Rejtő, Reitter-Pfoertner, Kepa, et al., Epidemiology and Treatment of Patients with Haemophilia in Austria—Update from the Austrian Haemophilia Registry. *Hamostaseologie*, 2019. 39(03): p. 284-293. DOI:10.1055/s-0038-1675354
8. Bosch, Alberio, Fontana, et al., The Great Return: Rebuilding and Advancing the Swiss Haemophilia Registry. *Hamostaseologie*, 2025. 45(S 01): p. T-07-29. DOI:10.1055/s-0044-1801633
9. Furie, Furie, Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med*, 2008. 359(9): p. 938-49. DOI:10.1056/NEJMr0801082
10. Hoffman, Monroe, A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. 85(6): p. 958-65. PMID:11434702
11. Mann, Prothrombinase: the paradigm for membrane bound enzyme complexes; a memoir. *J Thromb Thrombolysis*, 2021. 52(2): p. 379-382. DOI:10.1007/s11239-021-02402-w
12. Mann, Stafford, Poon, et al., The Function of extravascular coagulation factor IX in haemostasis. *Haemophilia*, 2021. 27(3): p. 332-339. DOI:10.1111/hae.14300
13. Sidonio, Malec, Hemophilia B (Factor IX Deficiency). *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021. 35(6): p. 1143-1155. DOI:10.1016/j.hoc.2021.07.008
14. Moore, Moore, Kornblith, et al., Trauma-induced coagulopathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021. 7(1): p. 30. DOI:10.1038/s41572-021-00264-3
15. White, Rosendaal, Aledort, et al., Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost*, 2001. 85(3): p. 560. PMID:11307831
16. Nilsson, Berntorp, Löfqvist, et al., Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med*, 1992. 232(1): p. 25-32. DOI:10.1111/j.1365-2796.1992.tb00546.x
17. Dunn, Pathophysiology, diagnosis and prevention of arthropathy in patients with haemophilia. *Haemophilia*, 2011. 17(4): p. 571-8. DOI:10.1111/j.1365-2516.2010.02472.x
18. Oldenburg, Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood*, 2015. 125(13): p. 2038-44. DOI:10.1182/blood-2015-01-528414
19. Manco-Johnson, Abshire, Shapiro, et al., Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*, 2007. 357(6): p. 535-44. DOI:10.1056/NEJMoa067659

20. Collins, Obaji, Roberts, et al., Clinical phenotype of severe and moderate haemophilia: Who should receive prophylaxis and what is the target trough level? *Haemophilia*, 2021. 27(2): p. 192-198. [DOI:10.1111/hae.14201](https://doi.org/10.1111/hae.14201)
21. den Uijl, Fischer, Van Der Bom, et al., Clinical outcome of moderate haemophilia compared with severe and mild haemophilia. *Haemophilia*, 2009. 15(1): p. 83-90. [DOI:10.1111/j.1365-2516.2008.01837.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01837.x)
22. Escuriola Ettingshausen, Halimeh, Kurnik, et al., Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependent on the presence of prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost*, 2001. 85(2): p. 218-20. [PMID:11246535](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11246535/)
23. Jayandharan, Srivastava, The phenotypic heterogeneity of severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*, 2008. 34(1): p. 128-41. [DOI:10.1055/s-2008-1066024](https://doi.org/10.1055/s-2008-1066024)
24. Bowyer, Gosselin, Factor VIII and Factor IX Activity Measurements for Hemophilia Diagnosis and Related Treatments. *Semin Thromb Hemost*, 2023. 49(6): p. 609-620. [DOI:10.1055/s-0042-1758870](https://doi.org/10.1055/s-0042-1758870)
25. Johnsen, Fletcher, Huston, et al., Novel approach to genetic analysis and results in 3000 hemophilia patients enrolled in the My Life, Our Future initiative. *Blood Adv*, 2017. 1(13): p. 824-834. [DOI:10.1182/bloodadvances.2016002923](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016002923)
26. Mazurier, von Willebrand disease masquerading as haemophilia A. *Thromb Haemost*, 1992. 67(4): p. 391-6. [PMID:1631785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1631785/)
27. Chowdary, Carcao, Kenet, et al., Haemophilia. *Lancet*, 2025. 405(10480): p. 736-750. [DOI:10.1016/s0140-6736\(24\)02139-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(24)02139-1)
28. Beny, du Sartz de Vigneulles, Carrouel, et al., Haemophilia in France: Modelisation of the Clinical Pathway for Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022. 19(2): p. 646. [DOI:10.3390/ijerph19020646](https://doi.org/10.3390/ijerph19020646)
29. Eichler, Pedroni, Halimeh, et al., [Leitlinie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) zur Struktur- und Prozessqualität von Hämostasie-Zentren]. *Hämostaseologie*, 2019. 39(4): p. 311-321. [DOI:10.1055/s-0039-1688450](https://doi.org/10.1055/s-0039-1688450)
30. Eichler, Bonigk, Halimeh, et al., Five-Year Experience of Haemophilia Centre Certification Performed by the German, Austrian and Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research. *Haemophilia*, 2026. 32(2): p. 425-431. [DOI:10.1111/hae.70193](https://doi.org/10.1111/hae.70193)
31. Gouw, Timmer, Srivastava, et al., Measurement of joint health in persons with haemophilia: A systematic review of the measurement properties of haemophilia-specific instruments. *Haemophilia*, 2019. 25(1): p. e1-e10. [DOI:10.1111/hae.13631](https://doi.org/10.1111/hae.13631)
32. Foppen, van Leeuwen, Timmer, et al., The relevance of MRI findings in joints of persons with haemophilia: Insights from the last decade. *Haemophilia*, 2024. 30(4): p. 877-879. [DOI:10.1111/hae.15058](https://doi.org/10.1111/hae.15058)
33. Gualtierotti, Giachi, Truma, et al., Assessing joint health in haemophilia patients: The combined value of physical examination and ultrasound imaging. *Haemophilia*, 2024. 30(4): p. 1018-1024. [DOI:10.1111/hae.15030](https://doi.org/10.1111/hae.15030)
34. d'Oiron, O'Brien, James, Women and girls with haemophilia: Lessons learned. *Haemophilia*, 2021. 27 Suppl 3: p. 75-81. [DOI:10.1111/hae.14094](https://doi.org/10.1111/hae.14094)
35. James, Mahlangu, Bidlingmaier, et al., Evaluation of the utility of the ISTH-BAT in haemophilia carriers: a multinational study. *Haemophilia*, 2016. 22(6): p. 912-918. [DOI:10.1111/hae.13089](https://doi.org/10.1111/hae.13089)
36. Miesbach, Alesci, Geisen, et al., Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. *Haemophilia*, 2011. 17(2): p. 246-51. [DOI:10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x)

37. Astermark, Blatný, Königs, et al., Considerations for shared decision management in previously untreated patients with hemophilia A or B. *Ther Adv Hematol*, 2023. 14: p. 20406207231165857. DOI:10.1177/20406207231165857
38. Coppola, Zani, Quintavalle, et al., The Evolution of Hemophilia Pharmacological Treatments and Therapeutic Targets at the Turn of the Third Millennium. *Semin Thromb Hemost*, 2025. 51(1): p. 10-17. DOI:10.1055/s-0044-1796629
39. Valentino, Santaella, Carlson, et al., Contemporary approaches to treat people with hemophilia: what's new and what's not? *Res Pract Thromb Haemost*, 2025. 9(1): p. 102696. DOI:10.1016/j.rpth.2025.102696
40. Hanley, McKernan, Creagh, et al., Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*, 2017. 23(4): p. 511-520. DOI:10.1111/hae.13201
41. Seary, Feldman, Carcao, DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII:C level and with haemophilic genotype. *Haemophilia*, 2012. 18(1): p. 50-5. DOI:10.1111/j.1365-2516.2011.02572.x
42. Preijers, Bukkems, van Spengler, et al., In silico comparison of pharmacokinetic properties of three extended half-life factor IX concentrates. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021. 77(8): p. 1193-1200. DOI:10.1007/s00228-021-03111-2
43. Chowdary, Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice - Expectations, opportunities and challenges. *Thromb Res*, 2020. 196: p. 609-617. DOI:10.1016/j.thromres.2019.12.012
44. Seth Chhabra, Liu, Kulman, et al., BIVV001, a new class of factor VIII replacement for hemophilia A that is independent of von Willebrand factor in primates and mice. *Blood*, 2020. 135(17): p. 1484-1496. DOI:10.1182/blood.2019001292
45. Konkle, Shapiro, Quon, et al., BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2020. 383(11): p. 1018-1027. DOI:10.1056/NEJMoa2002699
46. Kitazawa, Igawa, Sampei, et al., A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*, 2012. 18(10): p. 1570-4. DOI:10.1038/nm.2942
47. Yoneyama, Schmitt, Kotani, et al., A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*, 2018. 57(9): p. 1123-1134. DOI:10.1007/s40262-017-0616-3
48. Oldenburg, Mahlangu, Kim, et al., Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*, 2017. 377(9): p. 809-818. DOI:10.1056/NEJMoa1703068
49. Mahlangu, Oldenburg, Paz-Priel, et al., Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*, 2018. 379(9): p. 811-822. DOI:10.1056/NEJMoa1803550
50. Pipe, Shima, Lehle, et al., Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*, 2019. 6(6): p. e295-e305. DOI:10.1016/s2352-3026(19)30054-7
51. Callaghan MU, Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137(16):2231-2242. *Blood*, 2023. 142(15): p. 1329. DOI:10.1182/blood.2023022214

52. Young, Liesner, Chang, et al., A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*, 2019. 134(24): p. 2127-2138. DOI:10.1182/blood.2019001869
53. Pipe, Collins, Dhalluin, et al., Emicizumab prophylaxis in infants with hemophilia A (HAVEN 7): primary analysis of a phase 3b open-label trial. *Blood*, 2024. 143(14): p. 1355-1364. DOI:10.1182/blood.2023021832
54. Ebbert, Xavier, Seaman, et al., Emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia*, 2020. 26(1): p. 41-46. DOI:10.1111/hae.13877
55. McCary, Guelcher, Kuhn, et al., Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia*, 2020. 26(4): p. 631-636. DOI:10.1111/hae.14005
56. Levy-Mendelovich, Brutman-Barazani, Budnik, et al., Real-World Data on Bleeding Patterns of Hemophilia A Patients Treated with Emicizumab. *J Clin Med*, 2021. 10(19). DOI:10.3390/jcm10194303
57. Kizilocak, Marquez-Casas, Malvar, et al., Determining the approximate factor VIII level of patients with severe haemophilia A on emicizumab using in vivo global haemostasis assays. *Haemophilia*, 2021. 27(5): p. 730-735. DOI:10.1111/hae.14359
58. Schmitt, Adamkewicz, Xu, et al., Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost*, 2021. 121(3): p. 351-360. DOI:10.1055/s-0040-1717114
59. Lowe, Kitchen, Jennings, et al., Effects of Emicizumab on APTT, FVIII assays and FVIII Inhibitor assays using different reagents: Results of a UK NEQAS proficiency testing exercise. *Haemophilia*, 2020. 26(6): p. 1087-1091. DOI:10.1111/hae.14177
60. Hartmann, Feenstra, Valentino, et al., In vitro studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*, 2018. 10.1111/jth.14203. DOI:10.1111/jth.14203
61. Levy, Asikanius, Kuebler, et al., Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost*, 2019. 17(9): p. 1470-1477. DOI:10.1111/jth.14491
62. Jiménez-Yuste, Peyvandi, Klamroth, et al., Safety and efficacy of long-term emicizumab prophylaxis in hemophilia A with factor VIII inhibitors: A phase 3b, multicenter, single-arm study (STASEY). *Res Pract Thromb Haemost*, 2022. 6(8): p. e12837. DOI:10.1002/rth2.12837
63. Springer, Dowdy, GalNAc-siRNA Conjugates: Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. *Nucleic Acid Ther*, 2018. 28(3): p. 109-118. DOI:10.1089/nat.2018.0736
64. Pasi, Rangarajan, Georgiev, et al., Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377(9): p. 819-828. DOI:10.1056/NEJMoa1616569
65. Pipe, Lissitchkov, Georgiev, et al., Long-term safety and efficacy of fitusiran prophylaxis, and perioperative management, in people with hemophilia A or B. *Blood Adv*, 2025. 9(5): p. 1147-1158. DOI:10.1182/bloodadvances.2024013900
66. Srivastava, Rangarajan, Kavakli, et al., Fitusiran prophylaxis in people with severe haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (ATLAS-A/B): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*, 2023. 10(5): p. e322-e332. DOI:10.1016/s2352-3026(23)00037-6
67. Young, Lenting, Croteau, et al., Antithrombin lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thromb Haemost*, 2023. 7(4): p. 100179. DOI:10.1016/j.rpth.2023.100179

68. Young, Srivastava, Kavakli, et al., Efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B with inhibitors (ATLAS-INH): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2023. 401(10386): p. 1427-1437. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00284-2
69. Chowdary, Angchaisuksiri, Apte, et al., Concizumab prophylaxis in people with haemophilia A or haemophilia B without inhibitors (explorer8): a prospective, multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Haematol*, 2024. 11(12): p. e891-e904. DOI:10.1016/S2352-3026(24)00307-7
70. Keam, Concizumab: First Approval. *Drugs*, 2023. 83(11): p. 1053-1059. DOI:10.1007/s40265-023-01912-6
71. Matsushita, Shapiro, Abraham, et al., Phase 3 Trial of Concizumab in Hemophilia with Inhibitors. *N Engl J Med*, 2023. 389(9): p. 783-794. DOI:10.1056/NEJMoa2216455
72. Shapiro, Angchaisuksiri, Astermark, et al., Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood*, 2019. 134(22): p. 1973-1982. DOI:10.1182/blood.2019001542
73. Lamb, Marstacimab: First Approval. *Drugs*, 2025. 85(2): p. 263-269. DOI:10.1007/s40265-024-02130-4
74. Matino, Palladino, Taylor, et al., Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood*, 2025. 146(14): p. 1654-1663. DOI:10.1182/blood.2024027468
75. Matino, Acharya, Taylor, et al., Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood*, 2026. 147(9): p. 920-931. DOI:10.1182/blood.2025031065
76. Pipe, Miesbach, Recht, et al., Final Analysis of a Study of Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med*, 2026. 394(5): p. 463-474. DOI:10.1056/NEJMoa2514332
77. Miesbach, Chowdary, Coppens, et al., Delivery of AAV-based gene therapy through haemophilia centres-A need for re-evaluation of infrastructure and comprehensive care: A Joint publication of EAHAD and EHC. *Haemophilia*, 2021. 27(6): p. 967-973. DOI:10.1111/hae.14420
78. Nathwani, Tuddenham, Rangarajan, et al., Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med*, 2011. 365(25): p. 2357-65. DOI:10.1056/NEJMoa1108046
79. Mingozzi, High, Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*, 2013. 122(1): p. 23-36. DOI:10.1182/blood-2013-01-306647
80. Manno, Pierce, Arruda, et al., Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. *Nat Med*, 2006. 12(3): p. 342-7. DOI:10.1038/nm1358
81. Leebeek, Miesbach, Gene therapy for hemophilia: a review on clinical benefit, limitations, and remaining issues. *Blood*, 2021. 138(11): p. 923-931. DOI:10.1182/blood.2019003777
82. Pipe, Leebeek, Recht, et al., Gene Therapy with Etranacogene Dezaparvovec for Hemophilia B. *N Engl J Med*, 2023. 388(8): p. 706-718. DOI:10.1056/NEJMoa2211644
83. Ozelo, Mahlangu, Pasi, et al., Valoctocogene Roxaparvovec Gene Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2022. 386(11): p. 1013-1025. DOI:10.1056/NEJMoa2113708
84. Symington, Rangarajan, Lester, et al., Long-term safety and efficacy outcomes of valoctocogene roxaparvovec gene transfer up to 6 years post-treatment. *Haemophilia*, 2024. 30(2): p. 320-330. DOI:10.1111/hae.14936

85. Mahlangu, Kaczmarek, von Drygalski, et al., Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxa-parvovec Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2023. 388(8): p. 694-705. [DOI:10.1056/NEJMoa2211075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211075)
86. Mannucci, Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica*, 2020. 105(3): p. 545-553. [DOI:10.3324/haematol.2019.232132](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.232132)
87. Isfordink, van Erpecum, van der Valk, et al., Viral hepatitis in haemophilia: historical perspective and current management. *Br J Haematol*, 2021. 195(2): p. 174-185. [DOI:10.1111/bjh.17438](https://doi.org/10.1111/bjh.17438)
88. Peyvandi, Mannucci, Garagiola, et al., A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med*, 2016. 374(21): p. 2054-64. [DOI:10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
89. Male, Andersson, Rafowicz, et al., Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica*, 2021. 106(1): p. 123-129. [DOI:10.3324/haematol.2019.239160](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.239160)
90. Jardim, Chaves, Rezende, Development of inhibitors in hemophilia A: An illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*, 2020. 4(5): p. 752-760. [DOI:10.1002/rth2.12335](https://doi.org/10.1002/rth2.12335)
91. Ljung, Auerswald, Benson, et al., Inhibitors in haemophilia A and B: Management of bleeds, inhibitor eradication and strategies for difficult-to-treat patients. *Eur J Haematol*, 2019. 102(2): p. 111-122. [DOI:10.1111/ejh.13193](https://doi.org/10.1111/ejh.13193)
92. Peyvandi, Garagiola, Young, The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet*, 2016. 388(10040): p. 187-97. [DOI:10.1016/S0140-6736\(15\)01123-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01123-X)
93. Gouw, van den Berg, The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost*, 2009. 35(8): p. 723-34. [DOI:10.1055/s-0029-1245105](https://doi.org/10.1055/s-0029-1245105)
94. van den Berg, Gouw, van der Bom, Factor VIII products and inhibitors in severe hemophilia A. *N Engl J Med*, 2013. 368(15): p. 1457. [DOI:10.1056/NEJMc1301995](https://doi.org/10.1056/NEJMc1301995)
95. Sharathkumar, Lillicrap, Blanchette, et al., Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb Haemost*, 2003. 1(6): p. 1228-36. [DOI:10.1046/j.1538-7836.2003.00230.x](https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00230.x)
96. Astermark, Donfield, DiMichele, et al., A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) Study. *Blood*, 2007. 109(2): p. 546-51. [DOI:10.1182/blood-2006-04-017988](https://doi.org/10.1182/blood-2006-04-017988)
97. Matino, Makris, Dwan, et al., Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015. 2015(12): p. Cd004449. [DOI:10.1002/14651858.CD004449.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004449.pub4)
98. Brackmann, White, Berntorp, et al., Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia*, 2018. 24 Suppl 3: p. 3-14. [DOI:10.1111/hae.13445](https://doi.org/10.1111/hae.13445)
99. Hay, DiMichele, The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood*, 2012. 119(6): p. 1335-44. [DOI:10.1182/blood-2011-08-369132](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-369132)
100. Miesbach, Carcao, Mahlangu, et al., Eptacog beta for the management of patients with haemophilia A and B with inhibitors: A European perspective. *Haemophilia*, 2024. 30(2): p. 257-266. [DOI:10.1111/hae.1494](https://doi.org/10.1111/hae.1494)
101. Han, Dupervil, Mahajerin, et al., Clinical and treatment characteristics of infants and toddlers less than 2 years of age with hemophilia. *Blood Adv*, 2024. 8(11): p. 2707-2717. [DOI:10.1182/bloodadvances.2023012486](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023012486)

102. Zwagemaker, Gouw, Jansen, et al., Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 2021. 138(26): p. 2853-2873. DOI:[10.1182/blood.2021011849](https://doi.org/10.1182/blood.2021011849)
103. Moorehead, Chan, Lemyre, et al., A Practical Guide to the Management of the Fetus and Newborn With Hemophilia. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018. 24(9_suppl): p. 29S-41S. DOI:[10.1177/1076029618807583](https://doi.org/10.1177/1076029618807583)
104. Andersson, Auerswald, Barnes, et al., Intracranial haemorrhage in children and adolescents with severe haemophilia A or B - the impact of prophylactic treatment. *Br J Haematol*, 2017. 179(2): p. 298-307. DOI:[10.1111/bjh.14844](https://doi.org/10.1111/bjh.14844)
105. Kulkarni, Presley, Lusher, et al., Complications of haemophilia in babies (first two years of life): a report from the Centers for Disease Control and Prevention Universal Data Collection System. *Haemophilia*, 2017. 23(2): p. 207-214. DOI:[10.1111/hae.13081](https://doi.org/10.1111/hae.13081)
106. Zanon, Pasca, Demartis, et al., Intracranial Haemorrhage in Haemophilia Patients Is Still an Open Issue: The Final Results of the Italian EMO.REC Registry. *J Clin Med*, 2022. 11(7). DOI:[10.3390/jcm11071969](https://doi.org/10.3390/jcm11071969)
107. Kenet, Chan, Soucie, et al., Bleeding disorders in neonates. *Haemophilia*, 2010. 16 Suppl 5: p. 168-75. DOI:[10.1111/j.1365-2516.2010.02316.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2010.02316.x)
108. Kurnik, Bidlingmaier, Olivieri, How Do I Counsel Parents of a Newly Diagnosed Boy with Haemophilia A? *Hamostaseologie*, 2020. 40(1): p. 88-96. DOI:[10.1055/s-0039-3402805](https://doi.org/10.1055/s-0039-3402805)
109. Mancuso, Male, Kenet, et al., Prophylaxis in children with haemophilia in an evolving treatment landscape. *Haemophilia*, 2021. 27(6): p. 889-896. DOI:[10.1111/hae.14412](https://doi.org/10.1111/hae.14412)
110. Pfrepper, Ettingshausen, Klamroth, et al., Expert Opinion for Defining a Severe Bleeding Phenotype to Guide Prophylaxis in Patients with Nonsevere Hemophilia. *Hamostaseologie*, 2024. 10.1055/a-2411-7416. DOI:[10.1055/a-2411-7416](https://doi.org/10.1055/a-2411-7416)
111. von Mackensen, Kalnins, Krucker, et al., Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia*, 2017. 23(4): p. 566-574. DOI:[10.1111/hae.13221](https://doi.org/10.1111/hae.13221)
112. Auerswald, Bidlingmaier, Kurnik, Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients--long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia*, 2012. 18(1): p. e18-20. DOI:[10.1111/j.1365-2516.2011.02659.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2011.02659.x)

15 Anschriften der Verfasser

Dr. Rosa Sonja Alesci

IMD Gerinnungszentrum Hochtaunus
 Zeppelinstr. 24
 61352 Bad Homburg
s.alesci@gerinnungszentrum-hochtaunus.de

Prof. Dr. med. Anne Angelillo-Scherrer

Inselspital
 Poliklinik für Hämatologie
 Bettenhochhaus BHH U1
 CH-3010 Bern
anne.angelillo-scherrer@insel.ch

Univ.-Prof. PD Dr. Cihan Ay

Medizinische Universität Wien
Universitätsklinik für Innere Medizin I
Klinische Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
cihan.ay@meduniwien.ac.at

Dr. med. Susan Halimeh

Universitätsklinikum Essen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Klinik für Kinderheilkunde III
Hufelandstr. 55
45122 Essen
susan.Halimeh@uk-essen.de

Steffen Hartwig

Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG e.V.)
Neumann-Reichardt-Str. 34
22041 Hamburg
steffen.hartwig@dhg.de

PD Dr. med. Katharina Holstein

Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Gerinnungszentrum, Institut für
Klinische Chemie
Arnold-Heller-Str. 3
24105 Kiel
Katharina.Holstein@uksh.de

PD Dr. med. Robert Klamroth

Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Klinik für Innere Medizin
Angiologie und Hämostaseologie
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
robert.klamroth@vivantes.de

Dr. med. Beate Krammer-Steiner

Klinikum Südstadt Rostock
Klinik für Innere Medizin III
Südring 81
18059 Rostock
beate.krammer-steiner@kliniksued-rostock.de

Prof. Dr. med. Florian Langer

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Med. Klinik II
Abteilung Hämatologie/Onkologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
langner@uke.de

Ao. Univ. Prof. Dr. Christoph Male-Dressler

Universitätsklinikum - AKH Wien
Klinische Abteilung für Pädiatrische Kardiologie - Kinderherzzentrum Wien
Währinger Gürtel 18-20
A-1090 Wien
christoph.male-dressler@meduniwien.ac.at

Prof. Dr. Wolfgang Miesbach

Goethe Universitätsklinikum Frankfurt
Medizinische Klinik 2
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main
Wolfgang.Miesbach@unimedizin-ffm.de

Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg

Universitätsklinikum Bonn (AöR)
Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin (IHT)
Venusberg Campus 1, Gebäude 43
53127 Bonn
johannes.oldenburg@ukbonn.de

PD Dr. med. univ. Martin Olivieri

Kinderklinik und Kinderpoliklinik
im Dr. von Haunerschen Kinderspital
am LMU Klinikum
Lindwurmstraße 4
80337 München
martin.olivieri@med.uni-muenchen.de

16 Offenlegung potentieller Interessenkonflikte

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).