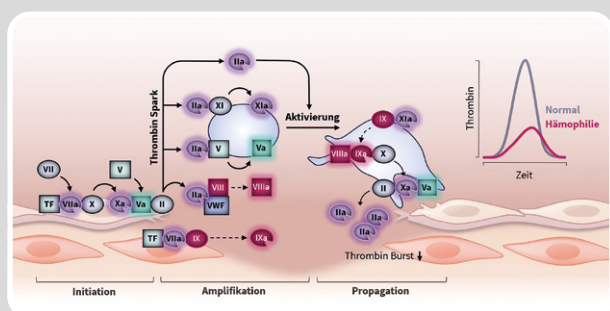


Zeitschrift für Gefäßmedizin

Bildgebende Diagnostik • Gefäßbiologie • Gefäßchirurgie •
Hämostaseologie • Konservative und endovaskuläre Therapie •
Lymphologie • Neurologie • Phlebologie



Blutungsneigung: Welche Abklärungsschritte sind sinnvoll?

S. Wurm

Hämophilie – neue Therapieoptionen

D. Kraemmer

RUBRIKEN

Fallbericht

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
für Phlebologie und
dermatologische Angiologie



Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für
Internistische Angiologie (ÖGIA)



www.kup.at/gefaessmedizin

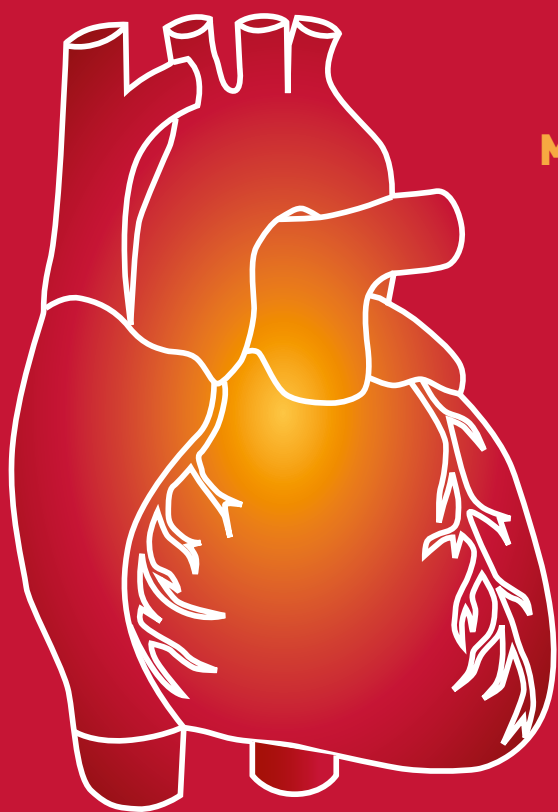
Indexed in
EMBASE/COMPENDEX/GEODATABASE/SCOPUS

FÜR ALLE ÄRZTE AUS
PRAXIS UND KLINIK!

WORKSHOP

DER AG HERZINSUFFIZIENZ

DER ÖSTERREICHISCHEN KARDIOLOGISCHEN GESELLSCHAFT



Diagnostik in der Herzinsuffizienz

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber (Klagenfurt)
und OÄ Dr. Katharina Leitner (Klagenfurt)

Medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz

Priv.-Doz. Dr. Deddo Mörtl (St. Pölten)
und OÄ Dr. Nadia Schäffer (Villach)

Devices in der Herzinsuffizienz

Univ.-Prof. Dr. Marianne Gwechenberger (Wien)
und OA Dr. Markus Salbrechter (Klagenfurt)

Spezielle Fälle in der Herzinsuffizienz

Univ.-Doz. Dr. Martin Hülsmann (Wien)
und Prim. Univ.-Prof. Dr. Sabine Horn (Villach)

anhand aktueller Fallbeispiele

9.00–13.00 Uhr

Sa 3. Oktober 2026

Klagenfurt – Lakeside Science & Technology Park



ANMELDUNG:

per E-Mail an fortbildung@medcongress.at

Die Teilnahme ist kostenlos.

Eine Anmeldung ist unbedingt erforderlich.

ORGANISATION:

medCongress GmbH, Gabriele Rech

2221 Gr. Schweinbarth

Hochleitengasse 34/Top 1

Diese Veranstaltung entspricht 5 DFP-Punkten
der Österreichischen Ärztekammer.



Herzinsuffizienz

Arbeitsgruppe Herzinsuffizienz
der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft

- 3 Brief der Herausgeber**
T. Gary, B. Weber
- 4 Blutungsneigung: Welche Abklärungsschritte sind sinnvoll?**
S. Wurm
- 11 Hämophilie – neue Therapieoptionen**
D. Kraemmer

Rubriken

Fallbericht

- 19 Kissing-Stents der Femoralisgabel zur Therapie einer Oberschenkel- und Waden-Claudicatio bei Verschluss der A. profunda femoris und Abgangsstenose der A. femoralis superficialis**
C. Jacke, M. Riesenbeck, C.G. Lopez Ney, T. Ghonaim, M. Hübner, B. Luther

21 Hinweise für Autoren

Titelbild: Pathophysiologie von Hämophilie A und B: Das zellbasierte Modell der Hämostase beschreibt drei überlappende Phasen: (1) Initiation: Nach Gefäßverletzung kommt Gewebsthromboplastin (Tissue Factor, TF) mit Blutkomponenten in Kontakt. Über den extrinsischen Tenase-Komplex (TF-FVIIa) werden zunächst geringe Mengen FIXa und Thrombin (IIa) gebildet. (2) Amplifikation: Das gebildete Thrombin aktiviert die Kofaktoren (Rechtecke) FV und FVIII sowie die Serinprotease (Ovale) FXI und aktiviert Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten stellen eine geschützte prokoagulatorische Oberfläche für Assemblierung der intrinsischen Tenase (FIXa-FVIIIa), die in der Phase der (3) Propagation für die exponentielle Zunahme der Thrombingenerierung („Thrombin-Burst“) verantwortlich ist. Die bei Hämophilie defizienten Faktoren VIII und IX sind in der Abbildung farblich pink hervorgehoben. Aus D. Kraemmer, Hämophilie – neue Therapieoptionen, Abb. 1, S. 12.

Impressum

Offizielles Organ des Österreichischen
Verbandes für Gefäßmedizin

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA)

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Phlebologie und dermatologische
Angiologie

Herausgeber/Chefredaktion:

Assoz.-Prof. PD Dr. Thomas Gary
Klinische Abteilung für Angiologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
LKH-Univ.-Klinikum Graz
A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15
E-Mail: thomas.gary@medunigraz.at

Ap.-Prof. PD Dr. Dr. Benedikt Weber,
MAS, CAS, FEBDV
Universitätsklinik für Dermatologie
Medizinische Universität Wien
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: benedikt.weber@meduniwien.ac.at

Medieninhaber, Verleger, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH,
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810
Internet: www.kup.at/gefaessmedizin

Layout: Krause & Pachernegg GmbH, H. Manz

Verlagsort: A-3003 Gablitz

Erscheinungsweise: Bis zu 4× im Jahr

Grundlegende Richtung: Fachzeitschrift zur
Information und Weiterbildung, Veröffentlichung
von wissenschaftlichen Originalarbeiten sowie
einschlägigen Berichten aus dem In- und Aus-
land.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages
zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Au-
tor alle Rechte, insbesondere das Recht der weite-
ren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken
mithilfe fotomechanischer oder anderer Verfah-
ren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen
einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urhe-
berrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht
ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen
ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustim-
mung des Verlages. Dies gilt insbesondere für
Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzun-
gen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung
und Verarbeitung in elektronischen Systemen.
Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag,
Funk- und Fernsehsendungen, in Magnetton-
verfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vor-
behalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handels-
namen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeit-
schrift berechtigt auch ohne besondere Kenn-
zeichnung nicht zu der Annahme, dass solche
Namen im Sinne der Warenzeichen- und
Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrach-
ten wären und daher von jedermann benützt
werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Ap-
plikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr
übernommen werden. Derartige Angaben müs-
sen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall an-
hand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit
überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spie-
geln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion
wider. Diese Beiträge fallen somit in den persö-
nlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die
Redaktion übernimmt keine Haftung für unauf-
gefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Les-
barkeit der Beiträge wird bei Personenbezeich-
nungen in der Regel die männliche Form verwen-
det. Es sind jedoch jeweils weibliche, männliche
und diverse Personen gemeint.

ZUERST DAS LEBEN, DANN DIE HÄMOPHILIE!

FLEXIBLER RHYTHMUS

durch subkutane
Gabe alle ein,
zwei oder vier
Wochen.^{1,2}

ECHE SPONTANITÄT

durch lang
anhaltenden
Blutungschutz.^{1,3}

MEHR FREIHEIT

durch effektiven
Gelenkschutz für
einen aktiven
Lebensstil.^{3,4}

INDIVIDUELLER LEBENSSTIL

bei bewährtem
Sicherheits-
profil.^{1,5-7}

Zugelassen für Hämophilie A Patienten mit Hemmkörpern oder ohne Hemmkörper mit schwerer Hämophilie A oder mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp¹, Erstattung für Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern und schwerer Hämophilie A ohne Faktor VIII-Hemmkörper.^{1,8}

Referenzen: 1. HEMLIBRA® Fachinformation, Stand 03/2025. 2. Kialainen et al. Res. Pract Thromb Haemostat. 2024;8:e102306. 3. Callaghan M, et al. Blood 2021;137(16):2231-2242. 4. Amano K, et al. Haemophilia. 2025 Jun 18;31 (4):703-712. 5. Jimenez-Yuste V, et al. Res Pract Thromb Haemostat. 2022;6:e12837. 6. Fujii T, et al. Res Pract Thromb Haemostat. 2025;9:e102971. 7. Buckner TW, et al. Haemophilia 2025;0:1-8. 8. Dachverband der Sozialversicherungsträger, Erstattungskodex – EKO, Stand 1. Jänner 2026

Hemlibra® 30mg/ml Injektionslösung | Hemlibra® 150mg/ml Injektionslösung
Qualitative und quantitative Zusammensetzung: **Hemlibra 30mg/ml Injektionslösung:** Jeder ml Lösung enthält 30mg Emicizumab* Jede Durchstechflasche mit 0,4ml enthält 12mg Emicizumab in einer Konzentration von 30mg/ml. Jede Durchstechflasche mit 1ml enthält 30mg Emicizumab in einer Konzentration von 30mg/ml. **Hemlibra 150mg/ml Injektionslösung:** Jeder ml Lösung enthält 150mg Emicizumab* Jede Durchstechflasche mit 0,4ml enthält 60mg Emicizumab in einer Konzentration von 150mg/ml. Jede Durchstechflasche mit 0,7ml enthält 105mg Emicizumab in einer Konzentration von 150mg/ml. Jede Durchstechflasche mit 1ml enthält 150mg Emicizumab in einer Konzentration von 150mg/ml. Jede Durchstechflasche mit 2ml enthält 300mg Emicizumab in einer Konzentration von 150mg/ml. * Emicizumab ist ein humanisierter, monoklonaler, modifizierter Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der mittels rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Arginin, Histidin, Asparaginsäure, Poloxamer 188, Wasser für Injektionszwecke. Anwendungsgebiete: Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel): – mit Faktor-VIII-Hemmkörpern; – ohne Faktor-VIII-Hemmkörper mit: schwerer Erkrankung (FVIII <1%), mittelschwerer Erkrankung (FVIII ≥1% und ≤5%) mit schwerem Blutungsphänotyp. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX06. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** März 2025

M-AT-00004668 © 2026 Roche Austria GmbH, Engelhoergasse 3, 1211 Wien, Tel. +43 (0)1 277 39-0, www.roche.at

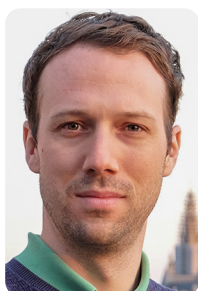
HEMLIBRA®
FACHINFORMATION:
www.roche.at/fkis



Brief der Herausgeber



Assoz.-Prof. PD
Dr. Th. Gary



Ap.-Prof. PD
Dr. Dr. B. Weber

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Die erste Ausgabe des Jahres 2026 widmet sich schwerpunktmäßig der Thematik der Blutungsneigung und Hämophilie. Der Übersichtsartikel von Frau **Dr. Sonja Wurm** vom Universitätsklinikum Graz befasst sich mit der schrittweisen Abklärung einer Blutungsneigung. Im zweiten Beitrag von Herrn **Dr. Kraemmer** von der Medizinischen Universität Wien werden neue Therapieoptionen bei verschiedenen Formen der Hämophilie dargestellt.

Im Fallbericht beschreiben Kolleginnen und Kollegen vom Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen-Rüttenscheid in Deutschland einen Fall einer Oberschenkel- und Wadenclaudicatio, der erfolgreich mittels Kissing-Stents an der Femoralisgabel behandelt werden konnte.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre!

Benedikt Weber und Thomas Gary

Herausgeber:

Thomas Gary, Graz
Benedikt Weber, Wien

Chef-Editor:

Marianne Brodmann, Graz
Erich Minar, Wien

Editorial Board:

Afshin Assadian, Wien
Martin Banyai, Luzern
Iris Baumgartner, Bern
Barbara Binder, Graz
Robert Bucek, Wien
Sabine Eichinger-Hasenauer, Wien
Markus Haumer, Wiener Neustadt

Rudolf Kirchmair, Innsbruck
Wolfgang Mlekusch, Wien
Martin Schillinger, Wien
Oliver Schlager, Wien
Sabine Steiner, Wien
Markus Theurl, Innsbruck
Christian Ure, Wolfsberg
Hubert Wallner, Schwarzach

Blutungsneigung: Welche Abklärungsschritte sind sinnvoll?

S. Wurm

Kurzfassung: Eine hämorrhagische Diathese (Blutungsneigung) bezeichnet das vermehrte Auftreten von Blutungen. Zu den Ursachen für eine erhöhte Blutungsneigung zählen erworbene oder angeborene thrombozytäre, plasmatische und vaskulär bedingte Gerinnungsstörungen. Das Auftreten von milden Blutungsepisoden ist in der Allgemeinbevölkerung häufig zu beobachten.

Die rezent veröffentlichte Onkopedia-Leitlinie 2025 empfiehlt eine strukturierte Abklärung mit Anamnese, klinischer Untersuchung und Labordiagnostik unter Verwendung von standardisierten Fragebögen zur Blutungsanamnese. Da in der Mehrheit der Patienten die Blutungsneigung erworben ist, sind Medikamentenanamnese und Untersuchung auf etwaige Komorbiditäten von zentraler Bedeutung. Im Fall von angeborenen Gerinnungsstörungen kann die gezielte initiale Labordiagnostik bereits wegweisend für die zugrunde liegende Ursache sein.

Trotz einer sorgfältigen Abklärung kann in etwa der Hälfte der Patienten keine Ursache objektiviert werden und es liegt eine BDUC („Blutungsneigung

unklarer Ursache“) vor. Eine weiterführende Diagnostik (Thrombozytenfunktionsdiagnostik, chromogene Faktor-Assays, genetische Testungen etc.) sollte in spezialisierten Zentren erfolgen.

Schlüsselwörter: Blutungsneigung, thrombozytäre Gerinnungsstörungen, plasmatische Gerinnungsstörungen, vaskulär bedingte Gerinnungsstörungen, Blutungsanamnese, angeborene Gerinnungsstörungen, erworbene Gerinnungsstörungen, Blutungsneigung unklarer Ursache

Abstract: Hemorrhagic diathesis – which diagnostic assessment is useful? A hemorrhagic diathesis (bleeding tendency) refers to the increased occurrence of bleeding. Causes of an increased bleeding tendency include acquired or congenital platelet, plasma, and vascular coagulation disorders. The occurrence of mild bleeding episodes is frequently observed in the general population.

The recently published Onkopedia guideline 2025 recommends a structured evaluation including

medical history, clinical examination, and laboratory diagnostics using standardized questionnaires for the bleeding history. Since the bleeding tendency is acquired in the majority of patients, medication history and examination for any comorbidities are of central importance. In the case of congenital coagulation disorders, targeted initial laboratory diagnostics can already provide clues to the underlying cause.

Despite a thorough evaluation, no objective cause can be identified in approximately half of the patients, resulting in a BDUC (“bleeding disorder of unknown cause”). Further diagnostic testing (platelet function tests, chromogenic factor assays, genetic testing etc.) should be carried out in specialized centers. **Z Gefäßmedizin 2026; 23 (1–2): 4–10.**

Keywords: hemorrhagic diathesis, thrombocytic coagulopathy, plasmatic coagulopathy, vascular coagulopathy, bleeding history, congenital coagulopathy, acquired coagulopathy, idiopathic hemorrhagic diathesis

■ Physiologie und Pathophysiologie der Gerinnung

Die Hämostase (Blutstillung) wird vereinfacht in eine primäre und sekundäre Hämostase unterteilt. Der komplexe Ablauf der Hämostase erfordert die Interaktion zwischen Gefäßendothel (Gefäßwand), Thrombozyten und plasmatischen Gerinnungsfaktoren. Bei einer Verletzung der Endothelschicht kommt es initial zu einer Vasokonstriktion, welche den Blutfluss im betroffenen Gefäß drosselt. Durch die Freisetzung von subendotheliale Kollagen und anderen Proteinen kommt es zur Thrombozytenadhäsion über den Von-Willebrand-Faktor, sowie zu Thrombozytendegranulation und -aggregation. In dieser Phase der primären Hämostase wird somit ein „weißer Thrombus“ (Plättchenthrombus) gebildet.

Gleichzeitig wird durch die Gefäßverletzung die plasmatische Gerinnungskaskade über den schnellen extrinsischen sowie den langsameren intrinsischen Weg initiiert, wodurch es über die Bildung von Thrombin zu einer Umwandlung von Fibrinogen in das unlösliche Fibrin kommt. Dies stabilisiert den Plättchenthrombus zu einem Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel, welcher wegen des Einschlusses von Erythrozyten auch „roter Thrombus“ genannt wird. Durch die initiale Thrombin-

freisetzung wächst das Gerinnsel von der Endotheloberfläche weg, dieser Vorgang wird als sekundäre Hämostase bezeichnet.

Die Phasen der primären und sekundären Hämostase laufen keineswegs sequenziell ab, vielmehr bestehen komplexe Wechselwirkungen. So stimulieren aktivierte Thrombozyten beispielsweise die Blutgerinnung und Thrombin stimuliert die Thrombozytenaggregation.

Eine hämorrhagische Diathese (Blutungsneigung) bezeichnet das vermehrte Auftreten von Blutungen spontan oder nach Traumata, beziehungsweise Blutungen, die über das erwartungsgemäße Ausmaß hinausgehen. Zu den Ursachen zählen angeborene oder erworbene Störungen der Thrombozyten und plasmatischen Gerinnung, sowie vaskulär bedingte Störungen.

Die Lokalisation und der Schweregrad der Blutungssymptome sind oft sehr unterschiedlich ausgeprägt. Abhängig von der zugrunde liegenden Störung in der Hämostase kann es bei schwerwiegenden angeborenen Blutgerinnungsstörungen bereits im Kindesalter zum Auftreten von spontanen Blutungen kommen. Im Gegensatz dazu kommt es bei milden oder moderaten Blutgerinnungsstörungen meist lediglich bei zusätzlichen Risikofaktoren wie Traumata, operativen Eingriffen oder gerinnungshemmenden Medikamenten zu Blutungsepisoden. In diesen Fällen zeigt sich die Erstmanifestation einer Blutungsneigung meist erst im Erwachsenenalter. Erworbene Blutgerinnungsstörungen manifestieren sich in den meisten Fällen im Erwachsenenalter und weisen in vielen Fällen schwerwiegende Blutungssymptome auf [1].

Eingelangt am: 20.04.2026, angenommen am: 24.04.2026

Aus der Klinischen Abteilung für Hämatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: FÄ Dr. Sonja Wurm, Klinische Abteilung für Hämatologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz und LKH Universitätsklinikum Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15, E-Mail: sonja.wurm@kages.at

■ Epidemiologie

Das Auftreten von milden Blutungsepisoden ist in der Allgemeinbevölkerung häufig zu beobachten. In der Literatur variieren die Angaben zu den Häufigkeiten der unterschiedlichen Blutungsmanifestationen. Es werden für Menorrhagie Häufigkeiten zwischen 20 und 40 % angegeben, für Epistaxis 2–85 %, für Zahnfleischbluten 11–61 % und für Blutungen nach Zahnextraktionen 0–35 % [2].

In einer Studienpopulation mit 500 gesunden Erwachsenen waren die häufigsten Blutungsmanifestationen Menorrhagie bei 47 % der Frauen, Epistaxis bei 25 % der Personen, Zahnfleischbluten bei 4 % und Blutungen nach Zahnextraktionen bei 18 % der Personen. Ein Grund für die deutliche Variabilität der Häufigkeiten könnte unter anderem die Verwendung unterschiedlicher Fragebögen für die Blutungsanamnese sein. Im Gegensatz dazu ist das Auftreten von schweren Blutungsepisoden in der Allgemeinbevölkerung selten.

■ Ursachen einer erhöhten Blutungsneigung

Zu den Ursachen für eine erhöhte Blutungsneigung zählen erworbene oder angeborene thrombozytäre Gerinnungsstörungen, plasmatische Gerinnungsstörungen und vaskulär bedingte Gerinnungsstörungen (Tabelle 1). Bei ca. 50 % der Patienten mit vorwiegend leichter bis mittelschwerer Blutungsneigung kann keine zugrunde liegende Ursache objektiviert werden und man spricht dann von einer sogenannten „Blutungsneigung unklarer Ursache“ („Bleeding disorder of Unknown Cause“, BDUC) [3]. In einer großen Register-Auswertung der „Vienna Bleeding Biobank“ wurden die Ursachen bei 912 Patienten mit Blutungsneigung ausgewertet. Neben der BDUC mit 63 % waren Thrombozytenfunktionsstörungen mit 24 % und die Von-Willebrand-Erkrankung mit ca. 9 % die häufigsten Ursachen einer Blutungsneigung [4].

Thrombozytäre Gerinnungsstörungen

Verschiedene Erkrankungen sowie Medikamente können mit erworbenen Thrombozytopenien oder Thrombozytenfunktionsstörungen einhergehen. Im Gegensatz dazu treten angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen weitaus seltener auf und es liegt meist eine länger bestehende, auffällige Blutungs- und auch Familienanamnese vor.

Thrombozytopenien

Thrombozytopenien sind in der Mehrheit der Fälle erworben, die Ursachen können unterteilt werden in Bildungsstörungen und Verbrauchsstörungen. Im Rahmen von hämatologischen Erkrankungen wie akuten Leukämien (AML/ALL) oder Lymphomen (Knochenmarkinfiltration) kann es beispielsweise zum Auftreten von Bildungsstörungen kommen. Akut lebensbedrohliche Erkrankungen wie die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), thrombotische Mikroangiopathien (TMA) oder das HELLP-Syndrom führen zu einer Thrombozytopenie aufgrund einer Verbrauchsstörung. Weiters können Infektionen, Autoimmunreaktionen wie bei der Immunthrombozytopenie (ITP) oder eine toxische Knochenmarkschädigung durch Medikamente ursächlich sein.

Zu einer vermehrten Blutungsneigung kommt es gehäuft bei einem Unterschreiten der Thrombozytenzahl von 50 G/L. Diese Blutungsneigung ist allerdings sehr variabel, beispielsweise ist diese bei der ITP geringer ausgeprägt als bei Thrombozytopenien anderer Ursachen. Die Onkopedia-Leitlinie Thrombozytopenien bietet einen strukturierten Leitfaden zur Abklärung von Thrombozytopenien und möglichen Ursachen [5].

Tabelle 1: Übersicht Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörung mit Beispielen für Ursachen

Thrombozytäre Gerinnungsstörungen

Thrombozytopenie*

- Immunthrombozytopenie (ITP) primär/sekundär
- Systemerkrankungen (hämatologisch-onkologisch, rheumatologisch, hepatologisch etc.)
- Medikamente (Ibuprofen, Diclofenac, Hydrochlorothiazid, Spironolacton, Cephalosporine, Clindamycin, Cotrimoxazol)
- Infektionen, Sepsis
- Thrombotische Mikroangiopathien (TMA)
- Disseminierte intravasale Gerinnung (DIC)
- HELLP-Syndrom
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II
- Vakzin-induzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (VITT) und andere Anti-PF4-Immuno-thrombosen

Thrombozytopathie

- Medikamente (ASS, NSAR [Ibuprofen, Diclofenac], ADP- oder GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten, SSRI, Ibrutinib etc.)
- Hämatologische Erkrankungen (myeloproliferative Neoplasien, Amyloidose)
- Lebererkrankungen
- Nierenerkrankungen (Urämie)
- Endokrinologische Erkrankungen (Hypothyreose)
- Hereditäre Thrombozytopenien/-pathien (Bernard-Soulier-Syndrom, Glanzmann-Thrombasthenie, Storage Pool Diseases – SPD): selten

Plasmatische Gerinnungsstörungen

Angeboren

- Von-Willebrand-Erkrankung (VWE)
- Hämophilie A (Faktor VIII Mangel) und B (Faktor IX Mangel)
- Seltene Einzelfaktormängel (XIII, XI, X, VII, V, I, II)

Erworben

- Medikamente (DOAK etc.)
- Vitamin-K-Mangel (Einzelfaktormängel X, VII, IX, II)
- Lebererkrankungen
- VWE bei myeloproliferativen/ lymphoproliferativen Neoplasien oder monoklonalen Gammopathien, Autoimmunerkrankungen
- VWE bei mechanischen Ursachen (Aortenstenosen, LVAD, ECMO)
- Hemmkörperhämophilie (Inhibitor gegen Faktor VIII)
- FV oder FX bei der Amyloidose
- Einzelfaktormängel (z. B. immunologisch bedingt bei hämatologischen Erkrankungen, DIC)

Vaskulär bedingte Gerinnungsstörungen

- Senile Purpura (häufig)
- Vaskulitiden
- Bindegewebsstörungen (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom – EDS)
- Hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT, Morbus Osler)
- Amyloidosen (Kapillarfragilität)
- Cushing-Syndrom (Kapillarfragilität)
- Akromegalie und Hyperparathyreoidismus (vaskuläre Bindegewebsstörung)
- Vitamin-C-Mangel (Kollagensynthese-Störung)

*Ausschluss einer Pseudothrombozytopenie mittels Bestimmung der Thrombozyten im Citratblut bzw. peripherer Blutausschlag

Legende: ASS – Acetylsalicylsäure, NSAR – Nichtsteroidale Antirheumatika, DOAK – direkte orale Antikoagulantien, VKA – Vitamin-K-Antagonisten

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen

Das Auftreten von Thrombozytenfunktionsstörungen wird in der Literatur mit ca. 20 % bei Patienten, die eine leichte bis mittelschwere Blutungsneigung aufweisen, angegeben [6].

Die häufiger auftretenden erworbenen Thrombozytenfunktionsstörungen sind zumeist medikamentös bedingt. Zu den auslösenden Medikamenten zählen unter anderem Acetylsalicylsäure (ASS), nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR), ADP-Rezeptorantagonisten (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor), GP-IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten (Eptifibatid), sowie selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder auch der BTKI Ibrutinib.

Erworbene Thrombozytenfunktionsstörungen können auch im Rahmen anderer Erkrankungen auftreten. Beispiele hierfür sind die Urämie-bedingte Störung der Thrombozytenadhäsion und -aggregation, ebenso können eine Hypothyreose, Hepatopathie oder auch hämatologische Erkrankungen wie myeloproliferative Neoplasien oder eine Amyloidose mit einer Thrombozytenfunktionsstörung einhergehen.

Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen

Eine angeborene Thrombozytopenie/-pathie sollte differentialdiagnostisch bei seit Kindheit bestehender, mittelschwerer bis schwerer Blutungsneigung in Betracht gezogen werden. Zu diesen angeborenen Störungen zählen das Bernard-Soulier-Syndrom, die Glanzmann-Thrombasthenie und die Storage Pool Diseases (SPDs).

Plasmatische Gerinnungsstörungen

Angeborene plasmatische Gerinnungsstörungen umfassen die häufiger vorkommende Von-Willebrand-Erkrankung (VWE), die Hämophilie A und B, sowie seltene Einzelfaktormängel (XIII, XI, X, VII, V, I, II). Ein Mangel des Faktors XII geht mit keiner erhöhten Blutungsneigung einher. Zu den erworbenen Störungen der plasmatischen Gerinnung zählen unter anderem die erworbene VWE, die erworbene Hämophilie (Hemmkörperhämophilie) oder seltene Einzelfaktormängel. Die erworbenen Störungen treten entweder im Rahmen von anderen Erkrankungen auf oder können primär ohne zugrunde liegende Erkrankung auftreten.

Von-Willebrand-Erkrankung

Die Von-Willebrand-Erkrankung (VWE) ist die häufigste angeborene Gerinnungsstörung. Ursächlich ist ein quantitativer oder qualitativer Mangel an Von-Willebrand-Faktor (VWF). Das multimere Glykoprotein VWF hat zentrale hämostatische Funktionen wie die Thrombozytenaggregation an Endothelverletzungen und die Stabilisierung und Schutz des Faktors VIII vor einem vorzeitigen Abbau. Es werden 3 verschiedene Typen der VWE unterschieden.

Die erworbene VWE kommt oft im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen vor und auch bei dieser Störung ist ein quantitativer oder qualitativer VWF-Mangel zugrunde liegend.

Typische ursächliche Erkrankungen sind myeloproliferative oder lymphoproliferative Neoplasien. Ebenso kann es im Rahmen von monoklonalen Gammopathien und auch mechanischen Ursachen wie Aortenklappenstenosen oder me-

chanischen Kreislaufunterstützungen (LVAD, ECMO) zum Auftreten einer erworbenen VWE kommen.

Hämophilie A (Faktor-VIII-Mangel) und B (Faktor-IX-Mangel)

Die Hämophilie A und B sind angeborene Gerinnungsstörungen, die X-chromosomal vererbt werden. Bei den Betroffenen besteht ein unterschiedlich ausgeprägter Mangel an Faktor VIII (Hämophilie A) oder Faktor IX (Hämophilie B) und dies führt dadurch zu einer verminderten Thrombinbildung. Der Faktormangel beruht auf unterschiedlichen Mutationen in den Genen F8 (Hämophilie A) oder F9 (Hämophilie B). Nach den Leitlinien der World Federation of Hemophilia (WFH) wird die Hämophilie anhand der verbleibenden Faktor-Restaktivität in 3 Schweregrade eingeteilt [7]:

- Schwere Hämophilie (Faktor-Restaktivität < 1 %)
- Mittelschwere (oder moderate) Hämophilie (Faktor-Restaktivität 1–5 %)
- Milde Hämophilie (Faktor-Restaktivität 5–40 %)

Die Hämophilie tritt nicht ausschließlich beim männlichen Geschlecht auf. Konduktorinnen (Überträgerinnen) können von einer Hämophilie mit erniedrigter Faktor-Restaktivität und signifikanter Blutungsneigung betroffen sein.

Die erworbene Hämophilie A (Hemmkörperhämophilie) wird ausgelöst durch Autoantikörper gegen den Faktor VIII. Es kommt typischerweise zur einer akut auftretenden, schweren Blutungsneigung bei Patienten ohne bisherige Blutungskomplikationen. Je nach Höhe des Autoantikörpers (Inhibitor) kommt es zu einer teilweisen oder kompletten Hemmung des Faktors VIII. In ca. 50 % der Patienten kann eine auslösende Ursache objektiviert werden. Dazu zählen unter anderem hämato-onkologische Erkrankungen, Infektionen oder Autoimmunerkrankungen. Die Hemmkörperhämophilie kann postpartal auftreten, generell tritt sie aber im höheren Alter auf und es handelt sich um einen hämostaseologischen Notfall.

Seltene Einzelfaktormängel

Selten kommt es zum Auftreten von angeborenen Einzelfaktormängeln der Faktoren XIII, XII, XI, X, VII, V, I oder des Faktors II. Diese sind im Gegensatz zur Hämophilie A und B meist autosomal-rezessiv vererbt. Die Einteilung hinsichtlich Schweregrade ist bei diesen Einzelfaktormängeln nicht einheitlich definiert, da die Faktor-Restaktivität und der Schweregrad der Blutungsneigung oft nur eine schwache Korrelation aufweisen.

Ein Vitamin-K-Mangel bewirkt Einzelfaktormängel der Faktoren X, VII, IX, II. Bei Lebererkrankungen mit eingeschränkter Syntheseleistung ist eine eingeschränkte Produktion aller Gerinnungsfaktoren eine mögliche Folge.

Im Rahmen von Autoimmunerkrankungen oder hämatologischen Erkrankungen können Autoantikörper auftreten, welche zum Abbau der Einzelfaktoren führen und so einen erworbenen Einzelfaktormangel verursachen können. Als weiterer Mechanismus für einen erworbenen Einzelfaktormangel kann eine Adsorption der Faktoren an Proteine verantwortlich sein. Ein Beispiel hierfür ist das Auftreten eines Faktor V- oder X-Mangels bei der Amyloidose.

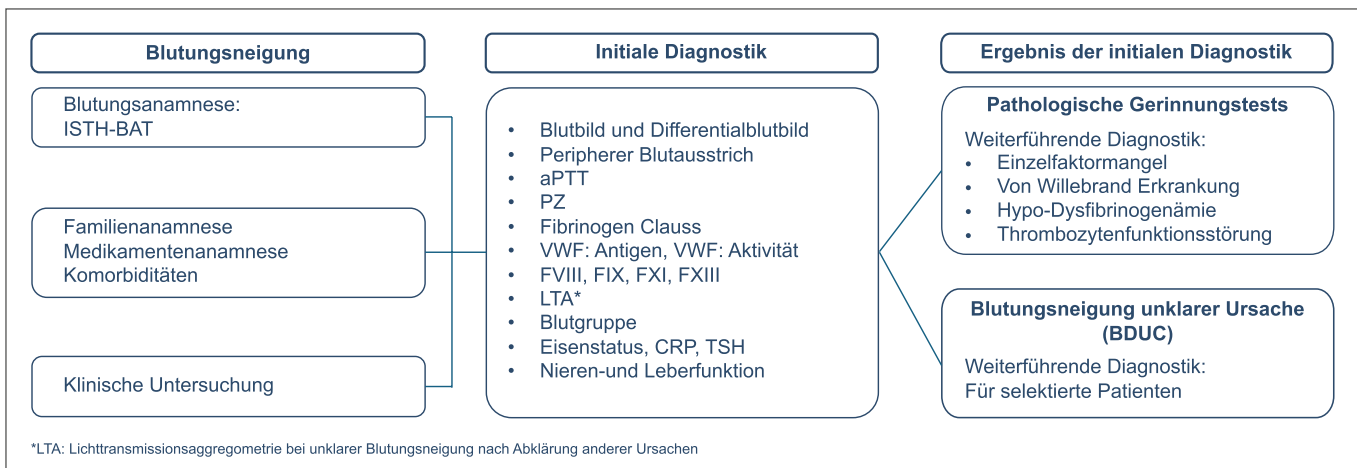


Abbildung 1: Schrittweise Abklärung bei Blutungsneigung

Vaskulär bedingte Gerinnungsstörungen

Die Gruppe der vaskulär bedingten Gerinnungsstörungen umfasst seltene angeborene Störungen wie die hereditäre hämorrhagische Teleangiectasie (HHT), welche durch vaskuläre Malformationen und durch Schleimhautblutungen gekennzeichnet ist. Ebenso zu den seltenen Störungen zählen angeborene Bindegewbserkrankungen, beispielsweise das Ehlers-Danlos-Syndrom. Aufgrund der gestörten Kollagensynthese und Kapillarfragilität präsentieren sich diese Patienten mit Hämatomneigung, hypermobilen Gelenken und hyperelastischer Haut.

Zu den häufigen Ursachen einer vaskulär bedingten Gerinnungsstörung zählt die senile Purpura. Dabei kommt es durch die Hautatrophie im höheren Alter zu einer Kapillarfragilität und leichteren Blutungsneigung, meist im Sinne von kutanen Hämatomen an exponierten Körperstellen. Im Rahmen von anderen Systemerkrankungen kann es ebenso zu einer vaskulär bedingten Blutungsneigung kommen (Vaskulitiden, Cushing-Syndrom, Akromegalie oder Hyperparathyreoidismus).

Blutungsneigung unklarer Genese (BDUC)

Bei Patienten mit vorwiegend leichter bis mittelschwerer Blutungsneigung kann in ca. der Hälfte der Fälle keine Ursache im Rahmen der diagnostischen Abklärung objektiviert werden. Definitionsgemäß liegt in solchen Fällen eine Blutungsneigung unklarer Ursache („Bleeding disorder of Unknown Cause“, BDUC) vor. Die International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) hat standardisierte Kriterien für eine solche Diagnose festgelegt, da es sich um eine Ausschlussdiagnose handelt [3]. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen der BDUC sind bislang ungeklärt und Gegenstand laufender Forschung.

■ Schrittweise Abklärung

Eine Blutungsneigung sollte schrittweise abgeklärt werden, wobei noch vor Durchführung der Labordiagnostik die Anamnese und die klinische Untersuchung einen zentralen Stellenwert im Rahmen der Abklärung einnehmen sollten.

Bei der Anamnese sollte im Speziellen auch die Familienanamnese und eine gezielte Blutungsanamnese erfolgen. Dadurch kann in vielen Fällen bereits zwischen einer angeborenen oder

erworbenen Gerinnungsstörung unterschieden werden. Die Labordiagnostik sollte basierend auf der Anamnese und klinischen Untersuchung erfolgen (Abbildung 1).

Anamnese

Zu Beginn der Abklärung einer Blutungsneigung liefert eine strukturierte Anamnese wichtige Informationen und dient als Hilfestellung zur Auswahl einer gezielten Diagnostik. Mit der Anamnese und Familienanamnese ist die Unterscheidung zwischen einer angeborenen und erworbenen Gerinnungsstörung oft sehr zügig möglich. Eine lebenslange oder frühe Manifestation der Blutungsneigung sowie rezidivierende Blutungen bei hämostatischen Herausforderungen (Operationen, Verletzungen etc.), eine verstärkte Menstruationsblutung, keine Komorbiditäten und eine positive Familienanamnese sprechen für das Vorliegen einer angeborenen Gerinnungsstörung. Die ausführliche Medikamentenanamnese und der Zusammenhang zu einer neu aufgetretenen Blutungsneigung sind ebenso von besonderer Relevanz, da Medikamente die häufigste Ursache einer erworbenen Blutungsneigung darstellen. Komorbiditäten sollten in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden, um erworbene und nicht-hämostaseologische Ursachen für eine Blutungsneigung zu objektivieren.

Standardisierter Blutungsfragebogen (ISTH-BAT)

Die Blutungsanamnese soll eine standardisierte Erfassung, Bewertung und Interpretation einer Blutungsneigung beinhalten. Da nicht-schwere Blutungsepisoden sehr häufig in der Allgemeinbevölkerung auftreten, ohne dass eine Gerinnungsstörung die Ursache ist, muss die Blutungsanamnese mit standardisierten Fragebögen erfasst werden.

In der aktuellen Onkopedia-Leitlinie 2025 wird für die standardisierte Erhebung das „Bleeding Assessment Tool“ (BAT) der International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) empfohlen [8]. Es handelt sich dabei um einen standardisierten Blutungsfragebogen für angeborene Blutgerinnungsstörungen. Es werden 14 Blutungssymptome gezielt abgefragt und der Schweregrad mit Punkten von 0 bis 4 bewertet. Ein Gesamtscore von ≥ 4 bei Männern gilt als Hinweis für eine pathologische Blutungsneigung. Bei Frauen erfolgt die Beurteilung des Blutungsbogen altersabhängig (Tabelle 2) [8].

Tabelle 2: Grenzwerte des ISTH-BAT („Bleeding Assessment Tool“ der International Society of Thrombosis and Haemostasis)

Population	Normalbereich	Pathologischer Bereich
Frauen, 18–30 Jahre	0–4	≥ 5
Frauen, 31–51 Jahre	0–5	≥ 6
Frauen, 52–88 Jahre	0–6	≥ 7
Männer, ≥ 18 Jahre	0–3	≥ 4
Kinder, < 18 Jahre	0–2	≥ 3

Tabelle 3: Blutungstypen bei verschiedenen Gerinnungsstörungen

Gerinnungsstörung	Blutungstyp	Lokalisation
Thrombozytäre Gerinnungsstörung, inkl. Von-Willebrand-Erkrankung	Petechien Purpura Ekchymosen (meist viele kleine)	Schleimhautblutungen (Zahnfleischbluten, Epistaxis, Menorrhagie, GI-Trakt, Harntrakt etc.)
Plasmatische Gerinnungsstörung	Hämatome Ekchymosen	Weichteil- und Muskelblutungen, Gelenksblutungen, Hämatome (oft großflächig), z. B. retroperitoneal
Vaskulär bedingte Gerinnungsstörung	Petechie Purpura Hämatome	Extremitäten, Schleimhautblutungen (HHT)

Eine Einschränkung des ISTH-BAT ist, dass die subjektiv wahrgenommenen Blutungsepisoden der Patienten zur Auswertung herangezogen werden. Zudem wird bei den meisten Blutungssymptomen/-kategorien lediglich die schwerwiegendste Blutungsepisode ausgewertet und keine Information über weitere mildere Blutungsepisoden in die Auswertung mit einbezogen [9]. Der ISTH-BAT ist demnach ein gutes Werkzeug zur Ersteinschätzung, ob eine Blutungsneigung, als pathologisch zu werten ist. Dennoch ist auch bei unauffälligen Werten im ISTH-BAT und Verdacht auf eine klinisch relevante Blutungsneigung eine weiterführende Gerinnungsdiagnostik empfohlen [1]. Im Gegensatz dazu ist eine klinisch relevante Blutungsneigung bei unauffälliger, strukturierter Blutungsanamnese sehr unwahrscheinlich.

Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung dient zum einen der genauen Bewertung und Zuordnung der Blutungszeichen und zum anderen können klinische Hinweise für Komorbiditäten objektiviert werden. Die genaue Erfassung oder Abklärung von Komorbiditäten ist von großer Bedeutung, da viele verschiedene Erkrankungen mit einer erworbenen Gerinnungsstörung einhergehen können oder auch nicht-hämostaseologische Ursachen wie Kapillarfragilität oder Bindegewebsstörungen der Blutungsneigung zugrunde liegen können (Tabelle 1).

Die Bewertung der Blutungszeichen hinsichtlich Lokalisation, Verteilung und Blutungstyp ist ein weiterer wichtiger Aspekt und erlaubt in vielen Fällen eine Zuordnung zu thrombozytären, plasmatischen oder vaskulär bedingten Gerinnungsstörungen. So sind petechiale Blutungen, Ekchymosen und Schleimhautblutungen typisch bei thrombozytären Ge-

rinnungsstörungen und bei Von-Willebrand-Erkrankung. Großflächige Hämatome, Muskel- und Gelenksblutungen und verzögert einsetzende Blutungen sind bei plasmatischen Gerinnungsstörungen zu finden. Vaskulär bedingte Gerinnungsstörungen zeigen oft Petechien und Purpura oder auch mukokutane Teleangiektasien wie bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie oder hypermobile Gelenke wie bei Bindegewebsstörungen (z. B. Ehlers-Danlos-Syndrom) (Tabelle 3). Auch Verletzungen und folglich eine traumatische Blutungsneigung müssen in Betracht gezogen werden. Oft sind bei der klinischen Untersuchung keine Blutungszeichen (mehr) vorliegend, es kann in diesen Fällen eine Fotodokumentation herangezogen werden oder anhand von Beispielen eine Zuordnung erfolgen.

Labordiagnostik

Nach der Anamnese und klinischen Untersuchung sollte bei pathologischer Blutungsneigung die Labordiagnostik erfolgen. Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die initiale und weiterführende Labordiagnostik [10].

Einflussfaktoren auf die Labordiagnostik

Die Einflussfaktoren auf die Gerinnungsdiagnostik sind vielfältig und müssen für aussagekräftige Ergebnisse berücksichtigt werden. In der aktuellen Onkopedia-Leitlinie 2025 werden Empfehlungen zu den präanalytischen Anforderungen für hämostaseologische Proben gegeben. Klinische Faktoren können zur Auslenkung der Einzelfaktoren oder auch Thrombozytenfunktionsdiagnostik führen. Da der Faktor VIII und VWF Akutphase-Proteine sind, können die Spiegelmessungen im Rahmen von Infektionen, Schwangerschaft, malignen Erkrankungen oder Rauchen falsch hoch sein. Auch andere Einzelfaktoren können dadurch verändert sein. Medikamente, bestimmte Nahrungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel können ebenso Auswirkungen auf die Gerinnungsdiagnostik verursachen und müssen daher eventuell pausiert werden.

Die Blutentnahme muss unter standardisierten Bedingungen erfolgen und sowohl die Entnahme selbst, als auch die rasche Probenverarbeitung sind zu berücksichtigen. Aus diesen Gründen sollten einige Untersuchungen (wie beispielsweise die Thrombozytenfunktionsdiagnostik) in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

Initiale Labordiagnostik

Überprüfung einzelner Organsysteme

Die initiale Diagnostik dient neben der Gerinnungsdiagnostik zudem der Überprüfung einzelner Organfunktionen und Objektivierung etwaiger Pathologien, die ursächlich für eine Blutungsneigung sein können (Tabelle 1). Dazu zählt die Überprüfung der Leberfunktion, da Hepatopathien zu einer Synthesestörung der Gerinnungsfaktoren führen können. Weiters sollten die Nierenfunktion und auch die Schilddrüsenfunktion überprüft werden. Das C-reaktive Protein (CRP) sollte zur Abklärung einer Infektion bestimmt werden.

Die Blutgruppe ist ebenso ein wichtiger Bestandteil der Labordiagnostik, da die Blutgruppe 0 mit einem erniedrigten

VWF-Spiegel einhergehen kann [11]. Mit dem Blutbild, Differentialblutbild und peripheren Blutaussstrich können Thrombozytopenien, hämatologische Auffälligkeiten und eine mögliche Blutungsanämie objektiviert werden.

Globaltests der Hämostase

Die Globaltests der Gerinnung Prothrombinzeit (PZ) und aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) ermöglichen je nach Befundkonstellation bereits erste Verdachtsdiagnosen bezüglich der zugrunde liegenden Störungen. Mögliche Befundkonstellationen sind in Abbildung 2 aufgelistet.

Zudem sollte die Fibrinogenaktivität bestimmt werden, um das Vorliegen einer Hypo-/Dysfibrinogenämie zu objektivieren.

Von-Willebrand-Diagnostik und gezielte Einzelfaktoren-analyse

Die VWE ist die häufigste angeborene Gerinnungsstörung, ebenso kann es zum Auftreten einer erworbenen Form im Rahmen von verschiedenen Krankheiten kommen. Zur Abklärung einer VWE sollen VWF-Antigen-Konzentration (VWF:Ag), die VWF-Aktivität (VWF:Akt) und die FVIII-Aktivität bestimmt werden. Die VWE kann diagnostiziert werden, wenn vWF:Ag und/oder vWF:Akt ≤ 50 IU/dL liegen [12]. Es werden wiederholte Messung bei Ergebnissen < 80 IU/dL vWF:Ag und/oder vWF:Akt durchgeführt, um im Rahmen einer Akut-Phase-Reaktion und falsch hohen Werten die Diagnose nicht fälschlicherweise auszuschließen [13].

Obwohl die meisten Einzelfaktormängel bereits Auffälligkeiten in den Globaltests der Gerinnung zeigen (aPTT und PZ), wird die Bestimmung der Einzelfaktoren VIII, IX und FXI empfohlen. Hintergrund ist, dass leichte Faktormängel mit unauffälligen Globaltests einhergehen können. Der Faktor XIII wird nicht in den Globaltests der Gerinnung erfasst und muss immer separat bestimmt werden.

Thrombozytenfunktionsdiagnostik

Die interdisziplinäre S2k-Leitlinie 2024 Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien empfiehlt bei Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörung die Durchführung einer Lichttransmissionsaggregometrie (LTA). Bei diesem Testverfahren wird die Thrombozytenaggregation unter Verwendung von verschiedenen Agonisten (Kollagen, ADP, Epinephrin und Ristocetin) überprüft. Der „Platelet Function Analyzer“ (PFA 100/200) wird nicht empfohlen. Es stehen zusätzlich zur LTA verschiedene Testverfahren wie die Durchflusssytometrie und Immunfluoreszenzmikroskopie zur Verfügung.

Die Thrombozytenfunktionsdiagnostik wird in Speziallaboren durchgeführt, da die Probenverarbeitung direkt vor Ort und unter standardisierten Maßnahmen zur Vermeidung fehlerhafter Ergebnisse erfolgen muss. Im Rahmen der schrittweisen Abklärung ist daher initial die Abklärung plasmatischer Gerinnungsstörungen und Blutungsneigung aufgrund von Komorbiditäten sinnvoll. Besteht in Zusammenschau der Befunde (Labor, Blutungstyp) weiterhin der Verdacht auf eine Thrombozytenfunktionsstörung, sollte dies in einem Speziallabor mittels LTA abgeklärt werden.

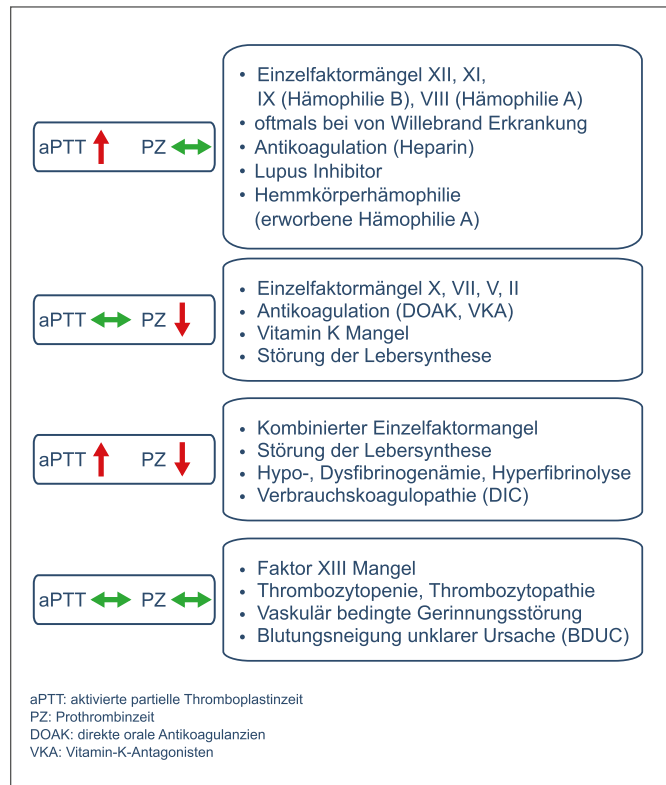


Abbildung 2: Befundkonstellationen der Globaltests

Weiterführende Labordiagnostik

Die weiterführende Labordiagnostik richtet sich nach der Anamnese inklusive Blutungsanamnese und Familienanamnese, Komorbiditäten/ Medikation und vorliegenden pathologischen Laborergebnissen nach der initialen Diagnostik (Abbildung 1).

Im Falle einer positiven Familienanamnese für eine Gerinnungsstörung wird empfohlen, eine gezielte Abklärung für diese durchzuführen, auch bei (noch) keiner pathologischen Blutungsneigung. Sollte sich nach der initialen Diagnostik der Verdacht auf eine Von-Willebrand-Erkrankung zeigen, kann die genauere Klassifikation mittels funktionellen VWF-Tests wie der VWF-Multimerenanalyse und dem VWF-Kollagen- und FVIII-Bindungstest erfolgen. Bei der Diagnose einer leichten Hämophilie A (Faktor VIII) wird im Rahmen der weiterführenden Diagnostik ein chromogener Assay empfohlen, da eine präzisere Faktor-VIII-Bestimmung im Gegensatz zum einstufigen Faktor-VIII-Test möglich ist [14].

Bei angeborenen Gerinnungsstörungen wie der VWE, Hämophilie A, Hämophilie B, Einzelfaktormängel, Hypo-Dysfibrinogenämie oder angeborenen Thrombozytopenien/-pathien kann eine genetische Untersuchung erforderlich sein. Diese kann auch bei Bindegewbserkrankungen (Ehlers-Danlos-Syndrom) und der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie (HHT) erfolgen.

Sollten sich in der initialen Labordiagnostik keine pathologischen Befunde zeigen, aber dennoch eine klinisch relevante Blutungsneigung bestehen, so muss bei einem Verdacht auf eine Blutungsneigung unklarer Ursache (BDUC) die weiterführende Diagnostik nach den standardisierten Kriterien der ISTH an einem spezialisierten Zentrum erfolgen [3].

Zusammenfassung

Das Auftreten von milden Blutungsepisoden ist in der Allgemeinbevölkerung häufig zu beobachten. Da in der Mehrheit die Blutungsneigung erworben und oft medikamentös bedingt ist, sind bei der schrittweisen Abklärung der Blutungsneigung eine gezielte Anamnese inklusive Medikamentenanamnese und Familienanamnese sowie eine strukturierte Blutungsanamnese essenziell. Standardisierte Fragebögen wie der ISTH-BAT werden in den Leitlinien zur Ersteinschätzung, ob eine Blutungsneigung als pathologisch zu werten ist, empfohlen.

Einer Blutungsneigung kann in manchen Fällen eine thrombozytäre, plasmatische oder vaskulär bedingte Gerinnungsstörung zugrunde liegen. Trotz einer sorgfältigen Abklärung (Anamnese, klinische Untersuchung, Labordiagnostik) kann in etwa der Hälfte der Patienten mit leichter oder mittelschwerer Blutungsneigung keine zugrunde liegende Ursache objektiviert werden; es liegt eine BDUC („Blutungsneigung unklarer Ursache“) vor und es sollte gegebenenfalls eine weitere Diagnostik an spezialisierten Zentren erfolgen.

Interessenkonflikt

Keiner.

Literatur:

- Casini A, Gebhart J. How to investigate mild to moderate bleeding disorders and bleeding disorder of unknown cause. *Int J Lab Hematol* 2024; 46 (S1): 27–33.
- Mauer AC, Khazanov NA, Levenkova N, Tian S, Barbour EM, Khalida C, et al. Impact of sex, age, race, ethnicity and aspirin use on bleeding symptoms in healthy adults. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 100–8.
- Baker RI, Choi P, Curry N, Gebhart J, Gomez K, Henskens Y, et al. Standardization of definition and management for bleeding disorder of unknown cause: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2024; 22: 2059–70.
- Mehic D, Gebhart J, Pabinger I. Bleeding disorder of unknown cause: a diagnosis of exclusion. *Hamostaseologie* 2024; 44: 287–97.
- Onkopedia [Connector] [Internet]. Thrombozytopenien. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien> [zuletzt gesehen: 20.04.2026].
- Gebhart J, Hofer S, Panzer S, Quehenberger P, Sunder-Plassmann R, Hoermann G, et al. High proportion of patients with bleeding of unknown cause in persons with a mild-to-moderate bleeding tendency: Results from the Vienna Bleeding Biobank (VIBB). *Haemophilia* 2018; 24: 405–13.
- WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [Internet]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.14046> doi:10.1111/hae.14046 [zuletzt gesehen: 20.04.2026].
- Elbatarny M, Mollah S, Grabell J, Bae S, Deforest M, Tuttle A, et al. Normal range of bleeding scores for the ISTH-BAT: adult and pediatric data from the merging project. *Haemophilia* 2014; 20: 831–5.
- Gebhart J, Hofer S, Kaider A, Rejtő J, Ay C, Pabinger I. The discriminatory power of bleeding assessment tools in adult patients with a mild to moderate bleeding tendency. *Eur J Intern Med* 2020; 78: 34–40.
- Onkopedia [Connector] [Internet]. Abklärung einer Blutungsneigung. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/abklaerung-einer-blutungsneigung> [zuletzt gesehen: 20.04.2026].
- Franchini M, Capra F, Targher G, Montagnana M, Lippi G. Relationship between ABO blood group and von Willebrand factor levels: from biology to clinical implications. *Thromb J* 2007; 5: 14.
- James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5: 280–300.
- Mehic D, Kraemmer D, Tolios A, Bücheler J, Quehenberger P, Haslacher H, et al. The necessity of repeat testing for von Willebrand disease in adult patients with mild to moderate bleeding disorders. *J Thromb Haemost* 2024; 22: 101–11.
- Rodgers S, Duncan E. Chromogenic factor VIII assays for improved diagnosis of hemophilia A. In: Favaloro EJ, Lippi G, editors. Hemostasis and thrombosis: methods and protocols. Springer, New York, 2017; 265–76.

Hämophilie – neue Therapieoptionen

D. Kraemmer

Kurzfassung: Die Hämophilie ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Blutgerinnungsstörung und wird durch eine verminderte Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII (Hämophilie A) bzw. IX (Hämophilie B) verursacht. Der klinische Schweregrad korreliert mit der verbleibenden Faktoraktivität. Bei schwerer Hämophilie (< 1 % Restfaktoraktivität) stehen rezidivierende, häufig spontane Gelenkblutungen, insbesondere in die Sprung-, Knie- und Ellenbogengelenke, im Vordergrund, die langfristig zur irreversiblen Gelenkschäden im Sinne einer hämophilen Arthropathie führen. Bei leichten Verlaufsformen (> 5 % Restfaktoraktivität) treten Gelenkblutungen selten auf und es dominieren Blutungen nach Operationen oder Traumata.

Der therapeutische Goldstandard bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie ist die regelmäßige und lebenslange Prophylaxe mit dem Ziel, Gelenkblutungen zu verhindern und die Gelenkgesundheit

langfristig zu erhalten. In den letzten Jahrzehnten haben beeindruckende Fortschritte das Behandlungsspektrum der Hämophilie über die klassische Faktorsubstitution hinaus erheblich erweitert. Neue Therapieansätze reichen von Faktor-VIII-Mimetika über Rebalancing-Agents bis hin zur Gentherapie.

Schlüsselwörter: Hämophilie, Faktor VIII, Faktor IX, Gentherapie, Antikörper

Abstract: Hemophilia – new therapeutic options. Hemophilia is a rare, X-linked recessive bleeding disorder and is caused by a reduced activity of coagulation factor VIII (hemophilia A) or factor IX (hemophilia B). The clinical severity correlates with the remaining factor activity. In severe hemophilia (< 1 % residual factor activity), recurrent, often spontaneous, joint bleeds, particularly into the an-

kles, knees, and elbows, are predominant, leading to long-term irreversible joint damage known as hemophilic arthropathy. In milder forms (> 5 % residual factor activity), joint bleedings occur rarely, and bleeding following surgery or trauma predominates.

The therapeutic gold standard for severe and moderate hemophilia is regular and lifelong prophylaxis in order to prevent joint bleeds and preserve long-term joint health. In recent decades, impressive advancements have substantially expanded the treatment options for hemophilia beyond traditional factor replacement therapy. New therapeutic approaches range from factor VIII-mimetics rebalancing agents and gene therapy. **Z Gefäßmed 2026; 23 (1–2): 11–8.**

Keywords: hemophilia, factor VIII, factor IX, gene therapy, antibodies

■ Hintergrund

Die Hämophilie ist eine X-chromosomal rezessiv vererbte Blutgerinnungsstörung, die durch Mutationen im F8- oder F9-Gen mit einer verminderten Aktivität des dort kodierten Gerinnungsfaktor VIII (Hämophilie A) beziehungsweise IX (Hämophilie B) verursacht wird [1]. Faktor (F) VIII agiert als Kofaktor im intrinsischen Tenasekomplex, indem er die Aktivierung von FX durch die Serinprotease FIX unterstützt und so den physiologischen „Thrombinburst“ (explosionsartiger Anstieg der Thrombinaktivierung) der sekundären Hämostase ermöglicht. Bei Hämophilie führt die verminderte Aktivität von FVIII oder FIX zu einem stark verminderten „Thrombinburst“ und damit zu einer gestörten Gerinnung (Abbildung 1).

Anhand der endogenen Restaktivität des betroffenen Gerinnungsfaktors lässt sich die Hämophilie in eine schwere (< 1 %), mittelschwere (1–5 %) und leichte (6–39 %) Form unterteilen (Tabelle 1) [2]. Der Blutungsphänotyp bei Hämophilie korreliert im Wesentlichen mit der Faktoraktivität. Bei der schweren Hämophilie stehen wiederkehrende und oftmals spontane Blutungen in die Gelenke, insbesondere die Sprunggelenke, Knie und Ellenbogen, und Muskelblutungen im Vordergrund, während bei der leichten Hämophilie Blutungskomplikationen vorwiegend nach Operationen und Unfällen zu erwarten sind. Mit steigender Restfaktoraktivität über 3 % nimmt das Auftreten von Gelenkblutungen deutlich ab und bei Werten über 10 % treten sie nur noch selten auf [3]. Das Risiko für intrakranielle Blutungen als schwerwiegendste Komplikation ist besonders im Neugeborenenalter deutlich erhöht. Obwohl

die Inzidenz mit zunehmendem Lebensalter stark abnimmt, bleibt das Risiko verglichen zur Gesamtbevölkerung erhöht und scheint einer U-förmigen Verteilung mit erneutem Anstieg im fortgeschrittenen Lebensalter zu folgen [4].

Das Ausmaß der Verminderung der Faktoraktivität hängt stark von der zugrunde liegenden Mutation ab. Bei schwerer Hämophilie finden sich zumeist große Deletionen, Nonsense-Mutationen und Intron-22-Inversionen, während bei noch erhaltener Faktoraktivität vorwiegend Punkt- und Missense-Mutationen dominieren. Auch zeigen sich deutliche Unterschiede in der Verteilung der Mutationsarten zwischen Hämophilie A und B [5]. *De-novo*-Mutationen treten häufig auf, so dass eine negative Familienanamnese das Vorliegen einer Hämophilie nicht ausschließt, da sie bei etwa einem Drittel bis zur Hälfte aller Betroffenen fehlt [2].

Aufgrund der X-chromosomalen rezessiven Vererbung richtet sich der klinische Fokus überwiegend auf männliche Betroffene, wodurch Frauen mit einem betroffenen X-Chromosom oftmals als lediglich asymptomatische Trägerinnen („Carrier“) der Hämophilie angesehen werden. Durch den Prozess der Lyonisierung, einer zufallsabhängigen Inaktivierung eines X-Chromosoms in jeder Zelle während der frühen Embryogenese, weisen allerdings etwa 30 % dieser Frauen eine Faktoraktivität von < 40 % auf und sind daher definitionsgemäß als Frauen mit Hämophilie anzusehen, insbesondere angesichts zusätzlicher Blutungsbelastungen wie der Menstruation. Gleichzeitig berichtet auch etwa ein Viertel der Hämophilie-Trägerinnen mit FVIII- und FIX-Aktivität im Referenzbereich über eine erhöhte Blutungsneigung [6].

■ Epidemiologie

Die Prävalenz der Hämophilie beträgt schätzungsweise 20,9 Fälle pro 100.000 männlichen Personen, wobei 7,1 Fälle pro

Eingelangt am: 27.03.2026, angenommen am: 31.03.2026

Aus der Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. univ. Daniel Kraemmer, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-mail: daniel.kraemmer@meduniwien.ac.at

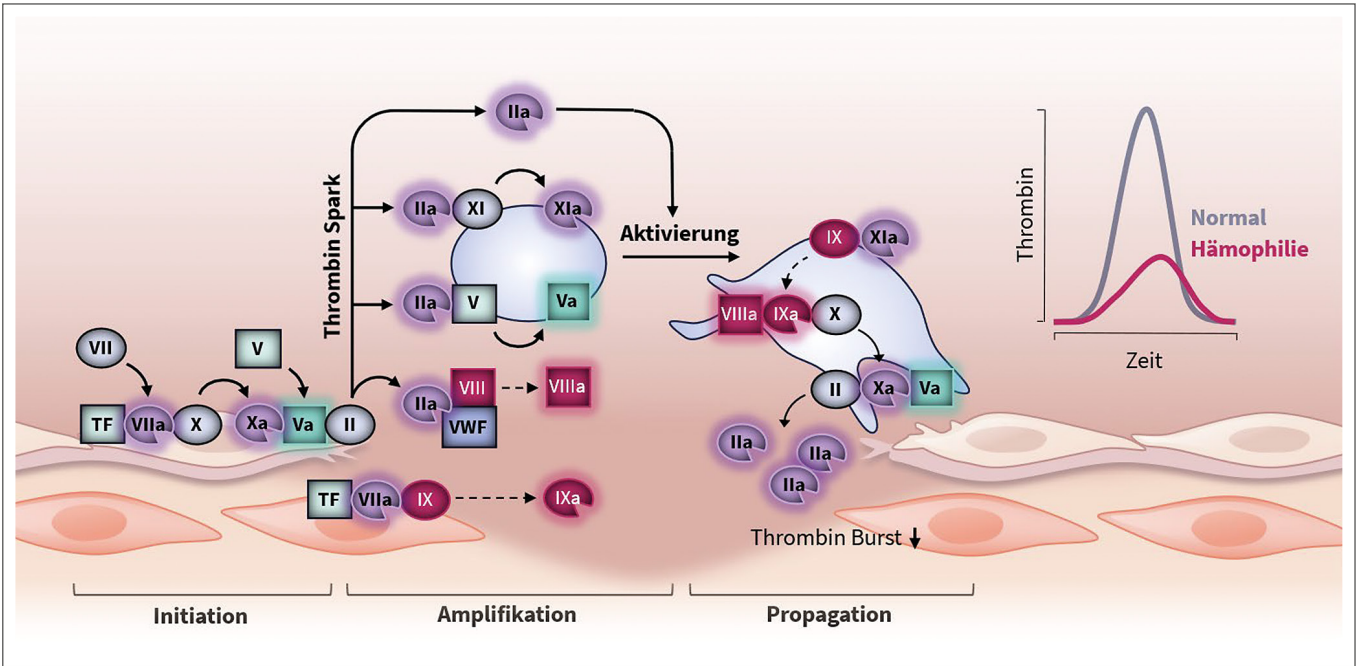


Abbildung 1: Pathophysiologie von Hämophilie A und B: Das zellbasierte Modell der Hämostase beschreibt drei überlappende Phasen: **(1) Initiation:** Nach Gefäßverletzung kommt Gewebsthromboplastin (Tissue Factor, TF) mit Blutkomponenten in Kontakt. Über den extrinsischen Tenase-Komplex (TF-FVIIa) werden zunächst geringe Mengen FIXa und Thrombin (IIa) gebildet. **(2) Amplifikation:** Das gebildete Thrombin aktiviert die Kofaktoren (Rechtecke) FV und FVIII sowie die Serinprotease (Ovale) FXI und aktiviert Thrombozyten. Aktivierte Thrombozyten stellen eine geschützte prokoagulatorische Oberfläche für Assemblierung der intrinsischen Tenase (FIXa-FVIIIa), die in der Phase der **(3) Propagation** für die exponentielle Zunahme der Thrombingenerierung („Thrombin-Burst“) verantwortlich ist. Die bei Hämophilie defizienten Faktoren VIII und IX sind in der Abbildung farblich pink hervorgehoben.

100.000 auf schwere Hämophilie entfallen. Hämophilie A tritt hierbei etwa fünf- bis sechsmal so häufig auf wie Hämophilie B [7]. Umgerechnet auf Österreich mit einer männlichen Bevölkerungsanzahl von 4,54 Millionen Personen (Stand März 2026) würde dies eine erwartete Prävalenz von etwa 950 Personen mit angeborener Hämophilie, darunter etwa 320 mit schwerer Hämophilie, ergeben [8, 9].

Die Prävalenz von Trägerinnen der Hämophilie ist nicht bekannt. In einer Erhebung konnten 1,6 weibliche Trägerinnen der Hämophilie für jede männliche Person mit Hämophilie identifiziert werden, was auf Österreich umgerechnet etwa 1.500 Betroffene bedeuten würde [6].

Hämophile Arthropathie

Die hämophile Arthropathie ist ein irreversibler, chronischer Prozess der Gelenksschädigung infolge rezidivierender Ge-

lenksblutungen und stellt eine bedeutende und charakteristische Langzeitfolge insbesondere bei schwerer Hämophilie dar. Die Pathophysiologie ist multifaktoriell und ergibt sich einerseits über den direkten Kontakt von Blut und Knorpel und indirekt über entzündliche Prozesse. So weist sie Parallelen sowohl zur Osteoarthritis über degenerative Knorpelschäden als auch zur rheumatoiden Arthritis mit synovialen und entzündlichen Veränderungen auf [10]. Von Gelenksblutungen bei Hämophilie betroffenen sind überwiegend die einachsigen und lasttragenden Synovialgelenke wie Knie- und Sprunggelenke, gefolgt von den Ellenbögen.

Die Entstehung der hämophilen Arthropathie beruht auf einem sich selbst verstärkenden Kreislauf (*Circulus vitiosus*) aus Blutungen, entzündlichen Veränderungen und Gelenksschäden: Das infolge der Gelenksblutung freigesetzte Eisen wirkt einerseits toxisch auf den Knorpel und führt zu Hämosiderinablagerungen in der Synovialmembran. In der Folge kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, zur Ausbildung einer chronischen Synovitis sowie zur Proliferation und Hypervaskularisation der Synovialis mit fragilen, blutungsanfälligen Gefäßen. Diese synovialen Veränderungen begünstigen ihrerseits das Auftreten weiterer Gelenksblutungen [10].

Bei Personen mit schwerer Hämophilie entwickeln sich dadurch häufig sogenannte Zielgelenke mit erhöhtem Auftreten von Gelenksblutungen. Die hämophile Arthropathie ist ein progredienter und irreversibler Gelenkschaden, der sich klinisch durch Gelenks-

Tabelle 1: Schweregrade der Hämophilie (mod. nach [1])			
Schwere-grad	Faktor-aktivität (%)	Blutungen/Jahr (unbehandelt)	Klinischer Phänotyp
Schwer	< 1	25–50	Spontane Gelenks- und Muskelblutungen Zielgelenke und Hämophile Arthropathie („Index Joints“: Sprunggelenke, Knie, Ellenbogen)
Mittel-schwer	1–5	5–10	Heterogen, schwerer Blutungsphänotyp möglich Weniger Spontan-, Muskel- und Gelenksblutungen
Leicht	6–39	1–2	Schwere Blutungen bei Operationen und Trauma Keine/kaum Spontan-, Muskel- und Gelenksblutungen

spaltverschmälerung, Achsenfehlstellungen, starke chronische Schmerzen und eingeschränkte Beweglichkeit manifestiert [11].

Die Therapie umfasst physiotherapeutische Maßnahmen, eine adäquate Schmerztherapie, die Radiosynoviorthese zur Behandlung der Synovitis (intraartikuläre Applikation radioaktiver Substanzen) sowie in fortgeschrittenen Stadien Endoprothesenimplantation oder Arthrodesen [1].

■ Diagnose

Der Großteil der klinischen Diagnosestellungen von Hämophilie lässt sich grob in drei Szenarien aufteilen: eine bekannte positive Familienanamnese, eine erhöhte Blutungsneigung sowie zufällige Auffälligkeiten in Gerinnungstests [1].

Durch die X-chromosomal rezessive Vererbung lassen sich Töchter von Vätern mit Hämophilie als obligate Trägerinnen der Hämophilie identifizieren. Wegen der Möglichkeit von *De-novo*-Mutationen ist ein Kind mit Hämophilie hingegen nicht ausreichend, um die Mutter als Trägerin der Hämophilie zu bestätigen. Da außerdem bei einem Großteil der Trägerinnen mit Hämophilie FVIII- und FIX-Aktivitäten in den Normbereich fallen, sind normale Faktorwerte nicht ausreichend, um einen Trägerinnen-Status auszuschließen [6].

Personen mit schwerer Hämophilie werden meist innerhalb der ersten zwei Jahre identifiziert [3]. Auch wenn das Risiko von intrakraniellen Blutungen bei Neugeborenen, insbesondere bei instrumenteller vaginaler Entbindung, gegenüber der Gesamtbevölkerung erhöht ist, präsentieren sich Neugeborene mit Hämophilie selten mit Blutungskomplikationen [4]. Im ersten Lebensjahr, besonders mit Beginn von Krabbeln oder Gehen, steigt das Risiko für ungewöhnliche gluteale Muskelblutungen oder Gelenksblutungen [1].

Personen mit leichter Hämophilie hingegen weisen oftmals eine sehr schwach ausgeprägte Blutungsneigung auf und bleiben nicht selten bis ins Erwachsenenalter ohne Diagnose [3]. Zufällige Auffälligkeiten in Gerinnungstests, zum Beispiel vor Operationen, klassischerweise in Form einer isolierten APTT-Verlängerung, führen in solchen Fällen häufig zur Diagnose der Hämophilie. Wichtig zu bedenken ist, dass eine normale APTT nicht zwingend normale FVIII oder FIX bedeuten muss [12]. Die Diagnose der Hämophilie benötigt eine Messung der Restfaktoraktivität von FVIII und FIX.

Differenzialdiagnostisch sollte zudem eine Von-Willebrand-Faktor- (VWF-) Diagnostik erfolgen [13]. VWF bindet im Plasma an den FVIII und verhindert als Chaperon-Molekül dessen vorzeitigen Abbau, weshalb ein Von-Willebrand-Jürgen-Syndrom, insbesondere Typ III und Typ 2N, mit einer verminderten FVIII-Aktivität einhergehen kann [14]. Weiters ist ein Ausschluss von Antikörpern gegen FVIII und FIX sowie eines Einflusses von Antikoagulantien, wie Vitamin-K-Antagonisten, essentiell [13]. Die Aktivität von FVIII und FIX kann entweder über einen Einstufentest, der auf der APTT beruht, oder einen chromogenen Gerinnungstest, dem die Messung der Menge von aktiviertem FIX zugrunde liegt, erfolgen. In der Diagnose von nicht-schwerer Hämophilie kann die Messung

der Faktoraktivität mit beiden Verfahren von Vorteil sein, da in etwa 30 % dieser Fälle signifikante Diskrepanzen beschrieben wurden [15]. Welcher dieser Tests bei Diskrepanz im Endeffekt besser mit dem Blutungsphänotyp korreliert, ist allerdings nicht restlos geklärt.

Eine Bestätigung der der Hämophilie zugrunde liegenden Mutation mittels Molekulargenetik ist insbesondere vor dem Hintergrund der genetischen Beratung essentiell [13].

■ Therapie

Zentral für die Therapie der Hämophilie ist die Wiederherstellung der eingeschränkten Hämostase. Ziel ist nicht nur eine Bedarfsbehandlung im Fall von Blutungen oder vor Eingriffen, sondern insbesondere bei Personen mit schwerer und mittelschwerer Hämophilie eine Vermeidung jeglicher Gelenksblutungen und eine Verhinderung der hämophilen Arthropathie. Die lebenslange Prophylaxe ist der Goldstandard und hat sich eindeutig der Bedarfstherapie als überlegen erwiesen. Sie ist in Österreich in jedem Alter und zu jeder Zeit empfohlen [13].

Empfehlungen der aktuellen österreichischen Leitlinie zu Zielspiegeln und Therapiedauer bei verschiedenen Blutungsarten sind in Tabelle 2 angeführt.

Faktorkonzentrate

Die regelmäßige intravenöse Applikation des fehlenden Faktors mittels Faktorkonzentraten, meist durch den Betroffenen selbst oder Angehörige zu Hause verabreicht, stellt die häufigste Form der Prophylaxe dar. FIX und FVIII weisen eine relativ kurze Halbwertszeit von 24 bzw. 12 Stunden auf. Mit sogenannten Standardhalbwertszeitpräparaten sind intravenöse Injektionen mehrmals pro Woche erforderlich, um empfohlene Mindestdosispiegel von ≥ 3 % Faktoraktivität zu gewährleisten [13].

Die Korrektur des Faktormangels mit Talspiegeln im mittelschweren Hämophiliebereich hat sich allerdings als unzureichend herausgestellt, um Blutungen und die Entwicklung von hämophiler Arthropathie gänzlich zu verhindern [3, 16, 17]. Vor diesem Hintergrund wurden mehrere biotechnologische Strategien mit dem Ziel einer Verlängerung der Halbwertszeit verfolgt [1]. Fusionen des FVIII- oder FIX-Moleküls mit Albumin oder an Fc-Fragment ermöglicht eine Vermeidung der endolysosomalen Degradierung und Clearance. PEGylierung, die Konjugierung von FVIII oder FIX mit Polyethylenglykol (PEG), reduziert ihren proteolytischen Abbau und renale Clearance.

Während mittels dieser Technologien die Halbwertszeit von FIX um bis zu sechsfach verlängert werden konnte, blieben vergleichbare Erfolge bei FVIII aus, mit Verlängerung der Halbwertszeit um einen Faktor von 1,5 (Tabelle 3) [18, 19]. Diese Diskrepanz ergibt sich daraus, dass im Plasma zirkulierender FVIII an die D'D3-Domäne des VWF bindet, der den Faktor einerseits vor vorzeitigem Abbau schützt, andererseits aber mit einer Halbwertszeit von etwa 16 Stunden diese Bemühungen der Halbwertszeitverlängerung limitierte („VWF-Ceiling-Effekt“) [18].

Tabelle 2: Faktor-VIII- bzw. Faktor-IX-Zielspiegel gemäß Österreichischen Leitlinien (mod. nach [13])

Blutungsart	Zielspiegel (%)		Intervall (Stunden)	Dauer (Tage)	Kommentar
	Spitzenspiegel	Talspiegel			
Gelenk	40–60	5–10	12–24	1–2 (ggf. länger)	Bei großen Einblutungen sind höhere Talspiegel anzustreben.
Muskel	40–60	5–10	12–24	2–3 (ggf. länger)	Bedrohliche Muskelblutungen wie Iliopsoas-Blutung
Iliopsoas	80–100	30–60	12	3–5 (ggf. länger)	
ZNS- oder lebens-/organ-bedrohend	> 100	50–80 30–50	8–12 12–24	Tag 1–7 Tag 8–21	Dauer abhängig von Ausdehnung und Resorption
Gastrointestinal	80–100	30–60	12–24	3–14	
Hämaturie	50	15–30	24	3–5	
Tiefe RQW oder Kontusion	50	5–10	12–24	5–7	
Große Eingriffe	80–100 (prä-OP)	60–80 40–60 30–50	8–12 12–24 24	Tag 1–3 Tag 4–6 Tag 7–14	
Kleine Eingriffe	50–80 (prä-OP)	30–80	12–24	1–5	abhängig von Eingriff

Legende: ggf – gegebenenfalls, RQW – Rissquetschwunde, ZNS – Zentralnervensystem

Mitte 2024 wurde von der europäischen Zulassungsbehörde ein neues FVIII-Präparat, Efanesoctocog alfa, für die Behandlung und Prophylaxe von Hämophilie A in allen Altersgruppen zugelassen, dessen Halbwertszeit 47 Stunden beträgt [20, 21]. Dieser beträchtlichen Verlängerung der Halbwertszeit des FVIII-Moleküls liegt eine Reihe an biotechnologischen Veränderungen zugrunde, allen voran eine kovalente Bindung an eine VWF-D'D3-Domäne, um so den FVIII vom VWF und dadurch den VWF-Ceiling-Effekt zu entkoppeln [22]. Erstmals steht bei Hämophilie A somit nun eine faktorbasierte Therapie zur Verfügung, die bei einmalig wöchentlicher Gabe Talspiegel von etwa 10 % und Faktoraktivitäten innerhalb des Normbereiches in den ersten Tagen nach Faktorapplikation erlaubt [21]. Im Gegensatz zu plasmatischen und rekombinanten Standardhalbwertszeitpräparaten zeigen die biotechnologisch veränderten FVIII- und FIX-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit zum Teil bedeutende Unterschiede in ihrer gemessenen Aktivität zwischen den ein- und zweistufigen Gerinnungstests [23, 24]. Dieser Unterschied zeigte sich insbesondere auch bei Efanesoctocog alfa, dessen Aktivität mit bestimmten Reagenzien (Actin FSL) gemessen werden sollte und im chromogenen Assay stark überschätzt wird [25].

Die bedeutendste Komplikation der faktorbasierten Therapie stellt das Auftreten von neutralisierenden Alloantikörpern (Hemmkörper) als Reaktion auf das verabreichte Faktorkonzentrat dar. Das Auftreten dieser kann bei etwa einem Drittel aller Personen mit schwerer Hämophilie A und etwa 10 % aller Personen mit schwerer Hämophilie B erwartet werden. Das Risiko für ein Auftreten von Inhibitoren ist besonders in den ersten 50 Expositionstagen stark erhöht und nimmt darüber hinaus dramatisch ab, weshalb besonders bei erstmaligem Beginn einer Prophylaxetherapie eine engmaschige Hemmkörperbestimmung erfolgen sollte [13, 26]. Die SIPPET-Studie hat Hinweise darauf geliefert, dass es hinsichtlich der Hemmkörperentwicklung Unterschiede zwischen verschiedenen Faktorkonzentratarten geben könnte und plasmatische gegenüber rekombinanten Präparaten möglicherweise ein geringeres Risiko aufweisen [27]. Alle Personen mit Hämophilie benötigen in jedem Fall eine regelmäßige Überwachung hinsichtlich Hemmkörper [13]. Bei Personen mit leichter Hämophilie treten Hemmkörper oftmals nach schwerem Trauma oder Operationen nach intensiver Therapie mit Faktorkonzentraten auf.

Tabelle 3: Verfügbare Faktorkonzentrate mit verlängerter Halbwertszeit (mod. nach [19, 21])

FVIII-EHL-Produkt	Biotechnologische Veränderung	Plasma-Halbwertszeit (Stunden)
Lonocotocog alfa	BDD	14
Efmoroctocog alfa	BDD, Fc-Fusion	19
Rurioctocog alfa pegol	PEGylierung	14
Damocotocog alfa pegol	BDD, PEGylierung	19
Turoctocog alfa pegol	BDD, PEGylierung	18
Efanesoctocog alfa	BDD, Fc-Fusion, XTEN-Fusion, VWF D'D3	47
FIX-EHL-Produkt	Biotechnologische Veränderung	Plasma-Halbwertszeit (Stunden)
Efrenonacog alfa	Fc-Fusion	82
Albutrepenonacog alfa	Albumin-Fusion	101
Nonacog beta pegol	PEGylierung	93

Legende: BDD – B-Domain deleted, EHL – extended half-life, FIX – Faktor IX, FVIII – Faktor VIII, PEG – Polyethylenglykol, VWF – Von-Willebrand-Faktor

Um im Falle von Blutungen bei Personen mit Hämophilie und Hemmkörpern dennoch eine adäquate Hämostase zu gewährleisten, ist der Einsatz von sogenannten „Bypassing Agents“ wie rekombinatem aktiviertem FVII oder aktiviertem Prothrombinkomplekonzentrat notwendig [28, 29]. Deren Halbwertszeit ist mit wenigen Stunden allerdings sehr kurz und eine Prophylaxetherapie mit diesen Präparaten benötigt folglich eine hohe und belastende Dosierungsfrequenz. Die Immuntoleranztherapie stellt eine mögliche Therapieoption dar, bei der mit intensiver und teils langwieriger hochfrequenter Faktorinfusion der Versuch unternommen wird, eine Toleranz gegenüber dem verabreichten Faktor hervorzurufen [13].

FVIII-Mimetika

Die Zulassung von Emicizumab, einem FVIII-mimetischen bispezifischen Antikörper, stellte insbesondere für Personen mit Hämophilie A und Hemmkörpern einen Meilenstein in den Therapieoptionen dar. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper, der mit einem Arm an FIX und dem anderen an FX bindet. Dadurch bringt er beide Gerinnungsfaktoren in räumliche Nähe zueinander, fördert die Aktivierung von FX durch FIX und ahmt auf diese Weise die Kofaktorfunktion von FVIII im intrinsischen Tenase-Komplex nach (FVIII-Mimetikum) [30]. Im HAVEN-Studienprogramm konnten die Sicherheit und Wirksamkeit von Emicizumab bei Personen mit Hämophilie A sowohl mit als auch ohne Hemmkörper gezeigt werden [31].

Die Halbwertszeit von Emicizumab beträgt 28–34 Tage und erlaubt nach einer einmonatigen Aufsättigungsphase eine Prophylaxe einmal wöchentlich (1,5 mg/kg KG), einmal alle zwei Wochen (3 mg/kg KG) oder einmal monatlich (6 mg/kg KG). Die Verabreichung erfolgt subkutan und ermöglicht so auch eine Erleichterung bei schwierigen Venenverhältnissen.

Bei Auftreten von Blutungen unter einer Prophylaxe mit Emicizumab ist dennoch eine Bedarfstherapie mit einem Faktorkonzentrat oder im Falle eines positiven Hemmkörperstatus mit Bypassing-Agents notwendig. Bei der Kombination von aktiviertem Prothrombinkomplekonzentrat mit Emicizumab ist Vorsicht und Monitoring geboten, da in den Zulassungsstudien in dieser Kombination bei hohen Dosierungen thrombotische Komplikationen berichtet wurden [31].

Das Ausmaß, in dem Emicizumab verglichen mit FVIII die Hämostase korrigiert, lässt sich allerdings nicht einfach quantifizieren. Emicizumab unterscheidet sich in wesentlichen Aspekten vom humanen FVIII. Im Gegensatz zu FVIII ist Emicizumab konstitutiv aktiv und bedarf keiner vorherigen Aktivierung, um seine hämostatische Wirkung zu entfalten. Dies hat zur Folge, dass die APTT bereits in subtherapeutischen Emicizumab-Dosierungen normalisiert wird und der auf der APTT basierende einstufige FVIII-Gerinnungstest zu falsch hohen Werten führt. Weiters ist Emicizumab nicht spezifisch für aktivierten FIX und inaktivierten FX, sondern bindet mit ähnlicher Affinität auch an inaktiven FIX und bereits aktivierten FX und geht auf diese Weise hämostatisch ineffektive Bindungen ein [32]. Im zweistufigen chromogenen Gerinnungstest wird inaktiver FX und aktivierter FIX im Überschuss zugeführt, wodurch die Aktivität von Emicizumab ebenfalls vermutlich überschätzt würde. Globale Tests der Hä-

mostase wie Thrombingenerierungssays haben sich ebenfalls als problematisch erwiesen, um eine FVIII-ähnliche Aktivität von Emicizumab zu schätzen [33].

Basierend auf Tiermodellen sowie klinischen Beobachtungsstudien wurde für Emicizumab eine FVIII-äquivalente Effektivität von etwa 9 % geschätzt [34]. Um die vorhandene Aktivität von etwaig vorhandenem FVIII oder Hemmkörpern unter laufender Emicizumab-Prophylaxe zu messen, bedarf es der Verwendung boviner Reagenzien [13].

Denecimig (Mim8) ist ein FVIII-Mimetikum der nächsten Generation, dessen anti-FIX-Arm zu einer stärkeren Stimulierung der proteolytischen Aktivität von aktiviertem FIX und reduzierter Bindungsaffinität an FIX und FX führt, um das Risiko der Selbstinhibition zu reduzieren. In In-vitro-Studien konnte eine signifikant erhöhte hämostatische Effektivität im Vergleich mit Emicizumab gezeigt werden [35]. Die klinische Effektivität von einmal wöchentlicher oder einmal monatlicher subkutaner Prophylaxe mit Mim8 wird im Rahmen des FRONTIER-Studienprogramms untersucht, mit vielversprechenden vorläufigen Ergebnissen [36].

NXT007 stellt eine Weiterentwicklung von Emicizumab dar, welcher 2026 in die Phase-3-Entwicklung übergehen soll. Thrombingenerierungstests in In-vitro-Studien und die Phase-1/2-NXTAGE-Studie lassen die Möglichkeit in Betracht ziehen, dass eine Prophylaxe mit NXT007 das hämostatische Defizit von Personen mit schwerer Hämophilie A in den Nicht-Hämophilie-Bereich korrigieren könnte [37]. Ein weiteres FVIII-Mimetikum, Inno8, zeigte in Beagle-Hundemodellen eine orale Bioverfügbarkeit und legt daher erstmalig die Möglichkeit einer (täglichen) peroralen Prophylaxe nahe [38].

Gentherapie

Da es sich bei der Hämophilie um eine monogenetische Erkrankung handelt, bereits eine vergleichsweise geringe Expression mit einem signifikanten Rückgang des Blutungsrisikos einhergeht und sich diese einfach mittels Routinegerinnungstests messen lässt, eignet sich die Hämophilie in besonderem Maße für gentherapeutische Ansätze [39].

Am häufigsten wurde in Studien ein rekombinanter Adeno-Assoziierter Virus (AAV) als Vektor zur Übertragung des fehlenden Gens in Zielzellen eingesetzt. Vorteile von AAV-Vektoren sind ihre geringe Pathogenität, ihr hoher Lebertropismus und ihre relative Sicherheit, da sie überwiegend episomal in Hepatozyten verbleiben mit geringer Integration in das Wirtsgenom [39]. Die erste klinische Studie mit intravenöser Therapie von AAV8 bei Personen mit Hämophilie B führte zu einer stabilen FIX-Expression über 8 Jahre und einer signifikanten Reduktion von Blutungsepisoden und benötigten Faktorkonzentraten [40].

Die FIX-Padua-Variante, eine hyperaktive Form des FIX durch eine einzelne Punktmutation (Arg338Leu), die in einem Fall juveniler Thrombophilie erstbeschrieben wurde, stellte einen bedeutenden Fortschritt in der Gentherapie bei Hämophilie B dar, da sie durch ihre 5- bis 10-fache erhöhte Aktivität höhere Expressionslevel und niedrige Vektorpartikeldosen erlaubt [41].

Im Hope-B-Trial führte eine einmalige Gabe von Etranacogene dezaparvovec unter Verwendung eines AAV5-Vektors zu einer hohen und stabilen FIX-Aktivität über 24 Monate [42]. Abgesehen von zwei Teilnehmern mit vorbestehendem hohem Anikörpertiter gegen AAV oder lediglich teilweisem Dosiserhalt konnten alle Studienteilnehmer ihre Prophylaxe beenden. Nach 24 Monaten lag die FIX-Aktivität bei einem Drittel der Studienteilnehmer im Nicht-Hämophilie-Bereich ($> 40\%$). Die berichtete interindividuelle Variabilität der erreichten FIX-Aktivität nach Gentherapie war beträchtlich und reichte von 5 bis 99 %. Im Februar 2023 wurde Etranacogene dezaparvovec (Hemgenix) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur für Personen mit schwerer oder mittelschwerer Hämophilie B ohne Hemmkörper zugelassen [43]. Zwei Jahre später wurde die Gentherapie das erste Mal in Österreich angewendet [44].

Die Ergebnisse von Studien zu Gentherapie bei Hämophilie A waren bisher weniger erfolgreich. Der FVIII ist nicht nur größer als der FIX, was seinem Transport mit viralen Vektoren erschwert – er wird auch physiologischerweise im Gegensatz zum FIX nicht in den Hepatozyten, den Zielzellen von AAV-basierter Gentherapie, sondern in den sinusoidalen Endothelzellen der Leber produziert. Dies könnte eine Erklärung sein, warum in klinischen Studien eine weniger stabile Transgen-Expression beobachtet wurde [39]. Etwa drei Jahre nach Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur kündigte Biomarin im Februar 2026 an, Valoctocogene roxaparvovec nach erfolgloser Suche nach einem Käufer freiwillig vom Markt zurückzuziehen [45, 46].

Die häufigste Nebenwirkung nach Gentherapie mit AAV-Vektoren stellt die Lebertransaminasen-Erhöhung dar, die zumeist innerhalb der ersten 12 Wochen nach Vektorinfusion auftritt und oftmals mit einer gleichzeitigen Abnahme der Transgen-Expression einhergeht [39]. In den ersten Wochen und Monaten nach Gentherapie ist daher eine engmaschige Kontrolle der Lebertransaminasen und Faktoraktivität notwendig, bei Bedarf mit rechtzeitiger Gabe von Glukokortikoiden [47]. Bezüglich eines erhöhten Risikos für Malignome sprechen die Ergebnisse bisheriger klinischer Studien für eine gewisse Sicherheit der Gentherapie. Ein Fall eines hepatozellulären Karzinoms wurde bisher nach Gentherapie mit Etranacogene dezaparvovec berichtet, konnte aber nach umfassender genomischer Analyse als nicht therapiebedingt eingestuft werden [48].

Ein weiteres potenzielles Problem für die Anwendung von AAV-basierten Gentherapien stellen vorbestehende Antikörper dar, da diese in der Allgemeinbevölkerung weit verbreitet sind [39]. Ein grundsätzliches Problem von AAV-basierten Gentherapien ist zudem die Beschränkung ihres Einsatzes auf erwachsene Populationen, da ihr Vorliegen in episomaler Form beim Leberwachstum von der Kindheit zum Erwachsenenalter zu einem fortschreitenden Verlust von Vektorkopien bei Zellteilung und damit einem Abfall der Transgen-Expression führen könnte [39].

Neuere klinische Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentherapie umfassen die Suche nach weiteren hyperaktiven FVIII- und FIX-Varianten, ähnlich der FIX-Padua-Variante, sowie alternative Vektoren und Genome-Editing-Ansätze, z. B. mittels CRISPR/Cas9 [39].

Rebalancing-Agents

Rebalancing-Agents gleichen die hämostatische Imbalance bei Hämophilie durch die gezielte Hemmung natürlicher Antikoagulanzen aus. Sie zeichnen sich alle durch die Möglichkeit der subkutanen Gabe aus, können sowohl bei Hämophilie A als auch B eingesetzt werden und wirken auch bei Vorliegen von Hemmkörpern [49].

Concizumab ist ein anti-TFPI-monoklonaler Antikörper, der im EXPLORER-Studienprogramm untersucht wurde. In der Phase-3-Studie (explorer7) bei Personen mit Hämophilie A oder B mit Hemmkörpern konnte unter täglicher subkutaner Prophylaxe mit Concizumab im Vergleich zur Bedarfstherapie eine Reduktion der Blutungsrate um 86 % erreicht werden [50]. Das EXPLORER-Studienprogramm erfuhr kurzzeitig einen Stopp aufgrund des Auftretens von drei nicht-fatalen thromboembolischen Ereignissen. Nach Adjustierung der Dosis von Concizumab und etwaig zusätzlich verabreichter hämostatischer Therapeutika wurden keine weiteren thromboembolischen Ereignisse beobachtet [49]. Im Dezember 2024 wurde Concizumab von der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Prophylaxe bei Personen ab 12 Jahren mit Hämophilie A oder B mit und ohne Hemmkörper zugelassen [51].

Ein weiterer anti-TFPI-monoklonaler Antikörper, Marstacimab, zeigte bei einmal wöchentlicher subkutaner Gabe in einer Phase-3-Studie (BASIS) eine Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zu Bedarfstherapie und einer Run-In-Prophylaxephase [52]. Im November 2024 wurde Marstacimab für die Prophylaxe bei Personen ab 12 Jahren mit Hämophilie A oder B ohne Hemmkörper zugelassen [53]. In einer Phase-3-Studie konnten die Sicherheit und Überlegenheit von Marstacimab auch bei Personen mit Hämophilie A und B mit Hemmkörpern gegenüber Bedarfstherapie gezeigt werden [54]. In beiden Phase-3-Studien wurden keine thromboembolischen Ereignisse beschrieben. Im Dezember 2025 wurde über einen tödlichen thrombotischen Schlaganfall bei einem Teilnehmer der Langzeit-Extensionsstudie unter Marstacimab-Prophylaxe berichtet [49].

Fitusiran ist ein auf RNA-Interferenz basierendes Therapeutikum, das die hepatische Synthese von Antithrombin hemmt und so durch Absenkung des Antithrombinspiegels die Gerinnungsaktivität bei Hämophilie verbessert. Die klinische Wirksamkeit von Fitusiran konnte in drei Phase-3-Studien im Rahmen des ATLAS-Studienprogramms für Personen mit Hämophilie A und B sowohl mit als auch ohne Hemmkörper gezeigt werden [55–57]. In den Phase-3-Studien ATLAS-INH und ATLAS-PPX traten bei insgesamt vier Studienteilnehmern nicht-tödliche thromboembolische Ereignisse auf. In der ATLAS-A/B Studie wurden Erhöhungen der Lebertransaminasen über das 3-fache des normalen Limits bei 19,9 % der Teilnehmer gemessen und bei 6,0 % der Studienteilnehmer wurde Cholezystitis oder Cholezystolithiasis festgestellt. Basierend auf diesen Studienergebnissen wurde eine Antithrombin-Konzentration von 15–35 % vorgeschlagen, um das Risiko für thromboembolische Ereignisse zu minimieren, welches besonders $< 10\%$ erhöht zu sein scheint [58]. Im März 2025 wurde Fitusiran von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde für Personen ab 12 Jahren mit Hämophilie A oder B sowohl mit als auch ohne Hemmkörper zugelassen [59].

Ein weiterer Rebalancing-Ansatz ist Serpin-PC, welches seine Wirkung über die Hemmung von aktiviertem Protein-C entfaltet. Trotz vielversprechender erster Ergebnisse in Phase-2-Studien wurde die weitere klinische Entwicklung im November 2024 aufgrund der kompetitiven Therapielandschaft eingestellt. Andere Ansätze, die sich derzeit in der vorklinischen und klinischen Entwicklung befinden, sind monoklonale Antikörper und Small-Interference-RNA gegen Protein-S [49].

Der Einsatz von Rebalancing-Agents verspricht insbesondere bei Personen mit Hämophilie B mit Hemmkörpern oder schwierigen Venenverhältnissen einen potenziell hohen Nutzen, da für diese bislang wenige Therapiealternativen zur Verfügung stehen [49]. Auch bei anderen angeborenen Einzel-faktor-Gerinnungsfaktorstörungen könnte ihr Einsatz vielversprechende Ergebnisse erzielen.

Relevanz für die Praxis

Hämophilie ist eine seltene X-chromosomal rezessiv vererbte Blutungsstörung, der eine reduzierte Aktivität der Gerinnungsfaktoren VIII bzw. IX zugrunde liegt.

Der klinische Schweregrad korreliert mit Restfaktoraktivität und lässt sich grob in schwere (< 1 %), mittelschwere (1–5 %) und leichte Formen (6–39 %) unterteilen.

Auch Konduktorinnen (Carrier) können eine klinisch relevante Blutungsneigung oder Faktoraktivitäten im Hämophiliebereich aufweisen (Frauen mit Hämophilie).

Der Goldstandard zur Therapie bei schwerer und mittelschwerer Hämophilie ist die lebenslange Prophylaxe zur Vermeidung von Gelenkblutungen und einer irreversiblen hämophilen Arthropathie.

Die wichtigste Nebenwirkung von faktorbasierten Therapien stellt die Entwicklung von Alloantikörpern gegen Faktor VIII bzw. IX dar.

Neue Therapieoptionen wie bispezifische Antikörper, Rebalancing-Agents oder Gentherapie haben in den letzten Jahrzehnten die Behandlungslandschaft erheblich erweitert.

Interessenkonflikt

Der Autor hat Honorare für Vorträge und die Teilnahme an Advisory Boards von CSL Behring und Pfizer erhalten.

Literatur:

- Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, Stephensen D, Shapiro AD, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7: 45.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. 3rd edition. *Haemophilia* 2020; 26 (S6): 1–158.
- den Uijl IEM, Mauser Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens REG, Biesma DH, Grobbee DE, et al. Clinical severity of haemophilia A: Does the classification of the 1950s still stand? *Haemophilia* 2011; 17: 849–53.
- Zwagmaker AF, Gouw SC, Jansen JS, Vuong C, Coppens M, Hu Q, et al. Incidence and mortality rates of intracranial hemorrhage in hemophilia: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2021; 138: 2853–73.
- Castaman G, Matino D. Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences. *Haematologica* 2019; 104: 1702–9.
- van Galen KPM, d'Oiron R, James P, Abdul-Kadir R, Kouides PA, Kulkarni R, et al. A new hemophilia carrier nomenclature to define hemophilia in women and girls: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemostas* 2021; 19: 1883–7.
- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, 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: 540–6.
- Statistik Austria. Population by age, sex and federal provinces 2023. Available from: <https://www.statistik.at/en/> [zuletzt gesehen: 27.03.2026].
- Rejtő J, Reitter-Pfoertner S, Kupa S, Feistritz C, Grundbichler M, Hörbst A, et al. Epidemiology and treatment of patients with hemophilia in Austria – Update from the Austrian Haemophilia Registry. *Hamostaseologie* 2019; 39: 284–93.
- Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. *J Thromb Haemostas* 2010; 8: 1895–902.
- Simpson ML, Valentino LA. Management of joint bleeding in hemophilia. *Exp Rev Hematol* 2012; 5: 459–68.
- Bowyer AE, Gosselin RC. Factor VIII and Factor IX activity measurements for hemophilia diagnosis and related treatments. *Semin Thromb Hemost* 2022; 49: 609–20.
- Male C, Ay C, Crevenna R, Eichinger S, Feistritz C, Fuller R, et al. Hämophilie-Behandlung in Österreich. *Wien Klin Wochenschr* 2024; 136: 75–102.
- James PD, Connell NT, Ameer B, Di Paola J, Eikenboom J, Giraud N, et al. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the diagnosis of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021; 5: 280–300.
- Pavlova A, Delev D, Pezeshkpoor B, Müller J, Oldenburg J. Haemophilia A mutations in patients with non-severe phenotype associated with a discrepancy between one-stage and chromogenic factor VIII activity assays. *Thromb Haemost* 2014; 112: 851–61.
- Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125: 2038–44.
- Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, et al. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood* 2020; 137: 1818–27.
- Chowdary P. Extended half-life recombinant products in haemophilia clinical practice – expectations, opportunities and challenges. *Thromb Res* 2020; 196: 609–17.
- Mannucci PM. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020; 105: 545–53.
- Altuvoc | European Medicines Agency (EMA) 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/altuvoc> [zuletzt gesehen: 27.03.2026].
- Drygalski A von, Chowdary P, Kulkarni R, Susen S, Konkle BA, Oldenburg J, et al. efanesoctocog alfa prophylaxis for patients with severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2023; 388: 310–8.
- Seth Chhabra E, Liu T, Kulman J, Patarroyo-White S, Yang B, Lu Q, 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: 1484–96.
- Peyvandi F, Kenet G, Pekrul I, Pruthi RK, Rampe P, Spannagl M. Laboratory testing in hemophilia: Impact of factor and non-factor replacement therapy on coagulation assays. *J Thromb Haemostas* 2020; 18: 1242–55.
- Müller J, Miesbach W, Prüller F, Siegemund T, Scholz U, Sachs UJ, et al. An update on laboratory diagnostics in haemophilia A and B. *Hamostaseologie* 2022; 42: 248–60.
- Pipe S, Sadeghi-Khomami A, Konkle BA, Kitchen S, Negrier C, Liu M, et al. A global comparative field study to evaluate the factor VIII activity of efanesoctocog alfa by one-stage clotting and chromogenic substrate assays at clinical haemostasis laboratories. *Haemophilia* 2024; 30: 214–23.
- Male C, Andersson NG, Rafowicz A, Liesner R, Kurnik K, Fischer K, et al. Inhibitor incidence in an unselected cohort of previously untreated patients with severe haemophilia B: a PedNet study. *Haematologica* 2021; 106: 123–9.
- Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, El-Beshlawy A, Elalfy M, Ramanan V, et al. A randomized trial of factor VIII and neutralizing antibodies in hemophilia A. *N Engl J Med* 2016; 374: 2054–64.
- Konkle BA, Ebbesen LS, Erhardttsen E, Bianco RP, Lissitchkov T, Rusen L, et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors. *J Thromb Haemostas* 2007; 5: 1904–13.
- Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N, et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* 2014; 20: 65–72.
- Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, Muto A, Kojima T, Soeda T, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18: 1570–4.
- Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehm M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1–4 studies. *Blood* 2021; 137: 2231–42.
- Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood* 2017; 130: 2463–8.
- Kraemmer D, Ay C, Rejtő J, Heinze G, Quehenberger P, Pabinger I, et al. Estimating the Factor VIII-equivalent activity of emicizumab using global assays of haemostasis. *Haemophilia* 2025; 31: 1092–102.
- Ferrière S, Peyron I, Christophe OD, Kawecki C, Casari C, Muczynski V, et al. A hemophilia A mouse model for the in vivo assessment of emicizumab function. *Blood* 2020; 136: 740–8.
- Østergaard H, Lund J, Greisen PJ, Kjellv S, Henriksen A, Lorenzen N, et al. A factor VIIIa-mimetic bispecific antibody, Mim8, ameliorates bleeding upon severe vascular challenge in hemophilia A mice. *Blood* 2021; 138: 1258–68.
- Lentz SR, Chowdary P, Gil L, Lopez-Jaime FJ, Mahlangu J, Matysina I, et al. FRONTIER1: a partially randomized phase 2 study assessing the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of Mim8, a factor VIIIa mimetic. *J Thromb Haemostas* 2024; 22: 990–1000.
- Nogami K, You CW, Park YS, Chen YC, Shen MC, Wang JD, et al. NXTAGE: a phase 1/2 study of NXT007 to assess safety, pharmacokinetics, and efficacy in hemophilia A without inhibitors. *Blood* 2026 Feb 5; blood.2025031894 [online ahead of print].
- Lund J, Bjelke J, Granata D, Egebjerg T, Johansson E, Zhuoran W, et al. Novel FVIII-mimetic molecule with the potential to be the first oral treatment for severe hemophilia A. 2024 Congress of the International Society of Thrombosis and Haemostasis, June 22–26; Abstract OC 21.1.
- Hoffmann P, Bitto N, La Mura V, Miesbach W. Overview of gene therapy for hemophilia: questions and answers to navigate the innovation. *J Thromb Haemostas* 2026; 24: 837–51.
- Nathwani AC, Tuddenham EGD, Rangarajan S, Rosales C, McIntosh J, Linch DC, et al. Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *N Engl J Med* 2011; 365: 2357–65.
- Simioni P, Tormene D, Tognin G, Gavasso S, Bulato C, Iacobelli NP, et al. X-Linked thrombophilia with a mutant factor IX (factor IX Padua). *N Engl J Med* 2009; 361: 1671–5.

42. Pipe SW, Leebeek FWG, Recht M, Key NS, Castaman G, Miesbach W, et al. Gene therapy with etranacogene dezaparvovec for hemophilia B. *N Engl J Med* 2023; 388: 706–18.
43. Hemgenix | European Medicines Agency (EMA) 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemgenix> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
44. wien.ORF.at 2025. Premiere für Gentherapie gegen Hämophilie. Available from: <https://wien.orf.at/stories/3301049/> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
45. Roctavian | European Medicines Agency (EMA) 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/roctavian> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
46. BioMarin Voluntarily Withdraws ROCTAVIAN[®] from the Market | BioMarin. BioMarin Corporate. Available from: <https://www.biopharm.com/news/company-statements/biomarin-voluntarily-withdraws-roctavian-from-the-market/> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
47. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R, Eichler H, Koscielny J, Holzhauser S, et al. Gentherapie der Hämophilie: Empfehlung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH). *Haemostaseologie* 2023; 43: 196–207.
48. Schmidt M, Foster GR, Coppens M, Thomsen H, Dolmetsch R, Heijink L, et al. Molecular evaluation and vector integration analysis of HCC complicating AAV gene therapy for hemophilia B. *Blood Adv* 2023; 7: 4966–9.
49. Hermans C, Thillo QV, Pierce GF, Mancuso ME. Balancing the benefits and risks of rebalancing coagulation in haemophilia. *Lancet Haematol* 2026; 13: e261–6.
50. Matsushita T, Shapiro A, Abraham A, Angchaisuksiri P, Castaman G, Cepo K, et al. Phase 3 trial of concizumab in hemophilia with inhibitors. *N Engl J Med* 2023; 389: 783–94.
51. Alhemo | European Medicines Agency (EMA) 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alhemo> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
52. Martino D, Palladino A, Taylor CT, Hwang E, Raje S, Nayak S, et al. Marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B without inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2025; 146: 1654–63.
53. Hym-pavzi | European Medicines Agency (EMA) 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hym-pavzi> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
54. Martino D, Acharya SS, Taylor CT, Sun P, Agathon D, Raje S, et al. Efficacy and safety of marstacimab prophylaxis in hemophilia A/B with inhibitors: results from the phase 3 BASIS trial. *Blood* 2026; 147: 920–31.
55. Young G, Srivastava A, Kavakli K, Ross C, Sathar J, You CW, 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: 1427–37.
56. Kenet G, Nolan B, Zulfikar B, Antmen B, Kampmann P, Matsushita T, et al. Fitusiran prophylaxis in people with hemophilia A or B who switched from prior BPA/CFC prophylaxis: the ATLAS-PPX trial. *Blood* 2024; 143: 2256–69.
57. Srivastava A, Rangarajan S, Kavakli K, Klamroth R, Kenet G, Khoo L, 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: e322–32.
58. Young G, Lenting PJ, Croteau SE, Nolan B, Srivastava A. Antithrombin-lowering in hemophilia: a closer look at fitusiran. *Res Pract Thrombos Haemostas* 2023; 7: 100179.
59. fda.gov FDA 2025. Drug Trials Snapshots: Qfitia. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drug-trials-snapshots-qfitia> [zuletzt gesehen 27.03.2026].

Kissing-Stents der Femoralisgabel zur Therapie einer Oberschenkel- und Waden-Claudicatio bei Verschluss der A. profunda femoris und Abgangsstenose der A. femoralis superficialis

C. Jacke¹, M. Riesenbeck¹, C. G. Lopez Ney¹, T. Ghonaim¹, M. Hübner², B. Luther¹

¹Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie und ²Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Alfried-Krupp-Krankenhaus Essen Rüttenscheid, Deutschland

Hintergrund

Bei unserem Patienten bestanden rechts eine Claudicatio des Oberschenkels bei Verschluss der A. profunda femoris

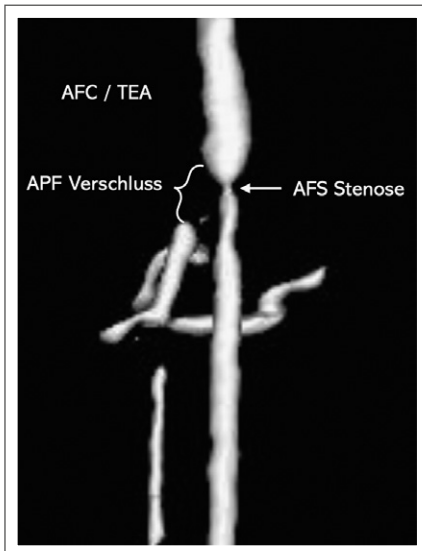


Abbildung 1: MRT-angiographische Darstellung der Verschlussmorphologie: Zu erkennen sind der Verschluss der APF und die ostiale Stenose der AFS.

(APF) und eine Wadenclaudicatio bei hochgradiger ostialer Stenose der A. femoralis superficialis (AFS). Ferner lagen der Z. n. ipsilateraler Femoralisgabel-Thrombendarteriektomie (TEA) und eine ablehnende Haltung gegenüber einer neuerlichen operativen Versorgung vor. Es bestand jedoch ein ausgeprägter Therapiewunsch.

Unter Würdigung dieser besonderen Umstände wurde die Rekanalisation des Abgangsverschlusses der APF und eine Angioplastie der AFS geplant.

Anamnese

71-jähriger Patient, 168 cm groß, 70 kg KG, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) im Stadium IIa nach Fontaine rechts mit Oberschenkel-Claudicatio beim Radfahren und Waden-Claudicatio beim Laufen und hierdurch stark eingeschränkter Lebensqualität, Z. n. Femoralisgabel-TEA rechts. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei arterieller Hypertonie und Dyslipoproteinämie.

Befunde

Der Patient brachte einen auswärts durchgeführten MRT-Angiographie-Befund mit (Abb. 1). Duplexsonographisch



Abbildung 3: Angiographische Darstellung der Verschlussmorphologie entsprechend dem MRT-Befund aus Abbildung 1 und der Duplexsonographie aus Abbildung 2.

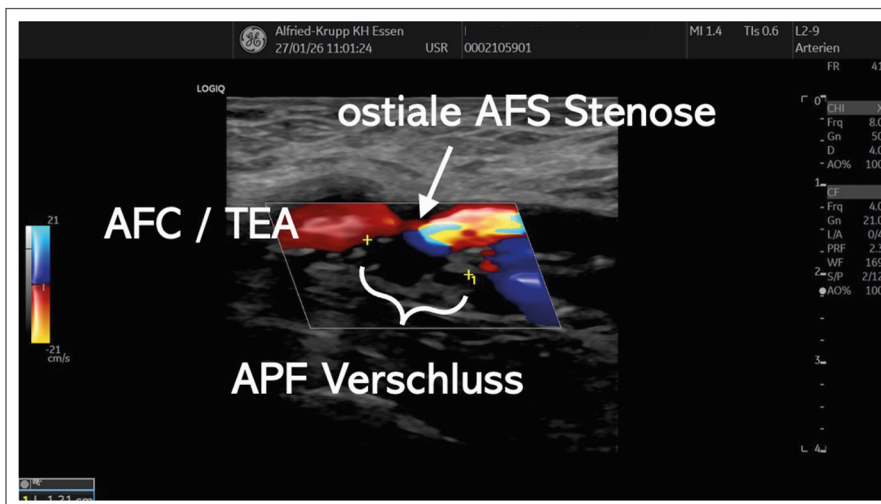


Abbildung 2: Duplexsonographische Darstellung der Verschlussmorphologie, entsprechend dem MRT-Befund aus Abbildung 1

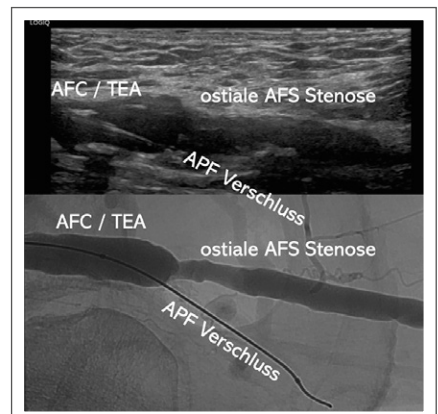


Abbildung 4: Hybride Darstellung der Anatomie mittels Duplexsonographie und DSA zur Rekanalisation

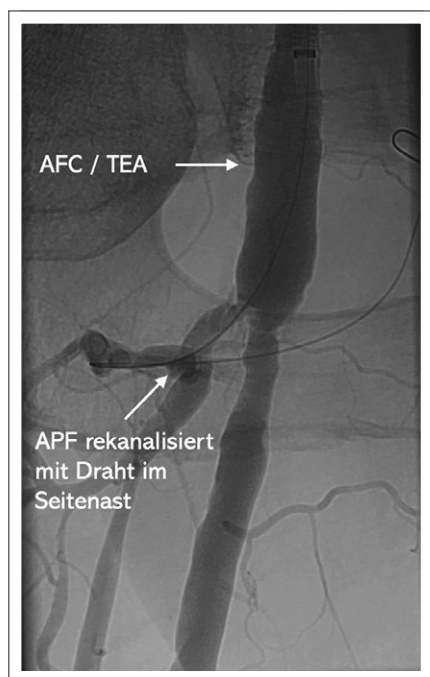


Abbildung 5: Angiographische Darstellung der rekanalisierten APF mit Ablage des Drahtes in einem APF-Seitenast

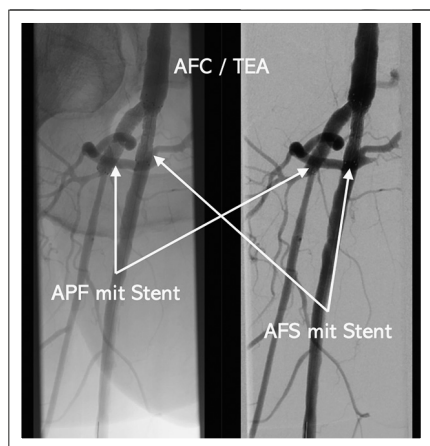


Abbildung 6: Angiographische Darstellung der Kissing-Stents in der Femoralisgabel

bestätigten wir den vollständigen Verschluss des Abgangs der APF und die hochgradige Stenose der ostialen AFS (Abb. 2).

■ Methode

Die Untersuchung wurde wie eine klassische digitale Subtraktionsangiographie (DSA) in Interventionsbereitschaft vorbereitet (sterile OP-Bedingungen, Röntgenanlage [Siemens Artis Zee] und Kontrastmittel) und um ein Ultraschallgerät (GE Logiq E10) mit steril verpacktem linearem Ultraschallkopf ergänzt.

Die Leistenregionen wurden beidseits unter Beibehalten von sterilen Bedin-

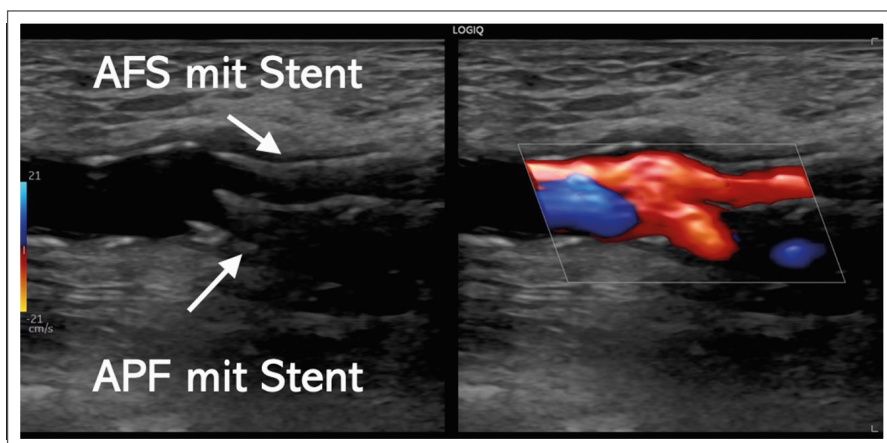


Abbildung 7: Duplexsonographische Kontrolle postinterventionell: Zur Darstellung kommen die Kissing-Stents in der Femoralisgabel.

gungen der Ultraschalluntersuchung zugänglich gemacht. Nach retrograder Punktion der linken A. femoralis communis (AFC) wurde initial eine 4-French- (F-) Schleuse eingebracht.

Die DSA nach dem Crossover-Manöver bestätigte den sonographischen Befund: Die AFC zeigte sich erweitert bei Z. n. TEA, folgend kamen die Stenose des AFS-Abgangs und der Abgangverschluss der APF zur Darstellung (Abb. 3).

Zur Intervention erfolgte die Aufrüstung auf eine 7-F-Schleuse. Die Darstellung des verschlossenen Profunda-Abgangs erfolgte zunächst primär sonographisch bei nicht ausreichend guter Darstellbarkeit der Verschlusskappe der APF in der DSA (Abb. 4). Mit einem 18er-Command-Draht über einen 4-F-Katheter erfolgte schließlich die Überwindung des Verschlusses mit Platzierung des Drahtes in einem Seitenast der APF (Abb. 5). Die Rekanalisation erfolgte im ersten Schritt mit einem Coyote™ 3,5 × 40 mm-Ballon und einem 5 × 30 mm Ranger™-DCB.

Anschließend war unter Anwenden atypischer Projektionsebenen auch eine DSA-geführte Drahtpassage in den Hauptast der APF möglich. Es erfolgte die Implantation eines 6 × 30 mm selbstexpandierenden Life™-Stents. Dieser Stent hat eine Zulassung zur Implantation in das distale P3-Segment der A. poplitea und wurde an dieser Stelle aufgrund seiner Flexibilität ausgewählt. Bei hochgradiger ostialer AFS-Stenose fiel auch die Entscheidung zur Stentimplantation des AFS-Abgangs mit einem 6 × 20 mm Protege™-Stent

im Sinne von Kissing-Stents der Femoralisgabel (Abb. 6). Sowohl in der DSA als auch duplexsonographisch zeigte sich ein exzellentes Ergebnis.

■ Ergebnis

Zusammenfassend wurden Kissing-Stents in der Femoralisgabel implantiert. Am Folgetag zeigten sich in der farbkodierten Duplexsonographie (Abb. 7) die AFC und die APF offen mit triphasischem Flussprofil.

Der ABI betrug nun 1,0. Klinisch bestand keine Claudicatio mehr. Nach vier Wochen beschrieb der Patient eine Beschwerdefreiheit – insbesondere für das Laufen und das Radfahren.

■ Ausblick

Die interventionelle Therapie eines symptomatischen Verschlusses der APF bei erhöhtem operativem Risiko, bspw. durch Voroperationen, und ausgeprägtem Behandlungswunsch kann eine erfolgversprechende Therapieoption sein.

Zur verbesserten Darstellung eines verschlossenen Gefäßes im Rahmen einer geplanten Rekanalisation kann die Sonographie eine sinnvolle Ergänzung zur klassischen DSA sein.

Korrespondenzadresse:

Dr. Christian Jacke
Klinik für Gefäßchirurgie und Angiologie
Alfried-Krupp-Krankenhaus
D-45131 Essen, Alfried-Krupp-Straße 21
E-Mail:
Christian.Jacke@Krupp-Krankenhaus.de

Hinweise für Autoren

Richtlinien für die Abfassung von Manuskripten

1. Allgemeines

Die ZEITSCHRIFT FÜR GEFÄSSMEDIZIN veröffentlicht Originalarbeiten, Übersichten, Fallberichte, Kurzberichte sowie Kommentare aus allen Bereichen, die Erkrankungen der Gefäße betreffen. Experimentelle Untersuchungen sollten einen direkten klinischen Bezug aufweisen. Die Manuskripte werden zur Begutachtung auf eine mögliche Publikation unter dem Einverständnis angenommen, dass diese außer in Form eines Abstracts bislang noch nicht publiziert oder zur Veröffentlichung bei einer anderen Zeitschrift eingereicht wurden und dass die Publikation von allen Autoren genehmigt wurde. Neben der Publikation im Journal werden alle Beiträge in der Artikeldatenbank auf der Homepage des Verlages veröffentlicht. Mit der Annahme der Publikation geht das Urheberrecht automatisch an den Verlag über. Alle wissenschaftlichen Beiträge unterliegen einem Begutachtungsprozess durch das Editorial Board oder durch externe Begutachter.

2. Aufbau des Manuskripts

Das Manuskript sollte folgende Teile beinhalten:

- Titel der Arbeit (ohne Abkürzungen) + Kurztitel
- Vornamen und Namen aller Autoren
- **Englisches Summary** und **englischer Titel** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Deutsche **Zusammenfassung** (max. 25 Manuskriptzeilen)
- Angabe einiger **deutscher Schlüsselwörter** und **englischer Key words**
- **Einleitung:** Beschreibung von Hintergrund und Zweck der Studie. Abkürzungen müssen bei ihrem ersten Erscheinen im Text erklärt werden.
- **Patienten und Methoden:** Präzise Beschreibung der untersuchten Patientengruppen, der vorgenommenen Untersuchungsmethoden, der Geräte und Materialien sowie der verwendeten statistischen Verfahren. Medikamente werden mit internationalen Freinamen („generic names“) erwähnt.
- **Ergebnisse:** Enthält die beobachteten, durch statistische Methoden gesicherten Ergebnisse, ohne diese jedoch zu diskutieren. Numerische Daten, die in Tabellen oder Abbildungen angeführt werden, sollten im Text nicht wiederholt werden.

- **Diskussion:** Hier sollten die Ergebnisse zusammengefasst, mit bisherigem Wissen verglichen sowie mögliche Schlussfolgerungen gezogen werden.
- **Relevanz für die Praxis:** Hier sollen in 3–5 Stichpunkten oder Kernsätzen die praxisrelevanten Aussagen des Beitrages zusammengefasst werden. Online ist die Praxisrelevanz neben Volltext und Summary über einen direkten Link abrufbar!
- **Literatur:** Die Literaturstellen sind nach der Reihenfolge ihres Erscheinens im Text zu ordnen und fortlaufend (mit arabischen Ziffern) zu nummerieren. Im Text werden die Nummern des Literaturverzeichnisses in eckigen Klammern [] angeführt. Das Literaturverzeichnis soll nur im Text angeführte Arbeiten enthalten und max. 30, bei Übersichten max. 90 Stellen beinhalten. Die Titel der Zeitschriften müssen entsprechend dem Index Medicus abgekürzt sein und das Literaturverzeichnis sollte folgende Form haben (in Anlehnung an: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Br Med J 1982; 284: 1766–70):

Zeitschriften:

1. Knur R. Karotisstenangioplastie mit Filterprotektion bei Patienten mit hohem Operationsrisiko: ein Erfahrungsbericht. Z Gefäßmed 2009; 6: 6–12.

Bücher:

2. Atteneder M. Duplexsonographie der peripheren Venen. In: Katzenschlager B, Atteneder M, Hirschl M, Ugurluoglu A (eds). Duplexsonographie der Gefäße. 3. Aufl. Verlag Krause & Pachernegg, Gablitz, 2007; 59–76.

- **Geschlechterbezeichnung:** Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche, männliche und diverse Personen gemeint.
- **Interessenkonflikt:** Bitte geben Sie evtl. bestehende Interessenkonflikte, die sich auf die Gegenwart und die letzten 3 zurückliegenden Jahre beziehen, an.
- **Rechtschreibung:** Deutsche Rechtschreibung, nach Duden und Pschyrembel.

3. Abbildungen, Tabellen, Filmsequenzen, externe Links

Bitte verzichten Sie auf Abbildungen, die bereits in anderen Medien publiziert wur-

den. Wenn dies nicht möglich ist, so fragen wir gerne für Sie wegen einer **Nachdruckgenehmigung** an; diese kann **kostenpflichtig** sein!

In allen anderen Fällen bestätigen die Autoren, dass die Rechteinhaber von der Nutzung Kenntnis genommen haben und die Abbildungen bzw. Tabellen oder Filmsequenzen zur Publikation in den Formaten „Print“ und „online“ freigegeben sind.

- **Tabellen und Abbildungen:** Werden auf gesonderten Blättern, fortlaufend nummeriert, dazu gesondert die entsprechenden Legenden eingereicht. Alle verwendeten Abkürzungen und Symbole müssen in den Legenden erklärt sein. Bei Übersendung von Abbildungen per E-Mail müssen diese mind. 300 dpi Auflösung aufweisen und in eigenen Dateien als *.jpg, *.tif oder *.eps abgespeichert sein.

- **Abbildungen mit Filmsequenzen:** Bei Übersendung von Filmsequenzen per E-Mail oder auf CD-ROM sollen diese als *.avi abgespeichert sein, das Standbild zur jeweiligen Sequenz als *.jpg, *.tif oder *.eps. Wichtige Stellen ggf. mit Hinweis-pfeilen kennzeichnen.

- Für die Inhalte von verlinkten Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Bei passwortgeschützten Seiten obliegt die Erbringung des Passwortes dem Leser.

4. Korrekturfahren

Der federführende Autor erhält vor Publikation eine Druckfahne zur Korrektur zugesandt. Die Fahnenkorrekturen sind auf die durch den Satz entstandenen Fehler zu beschränken und in einem angemessenen Zeitraum (2 Wochen) an den Verlag zu retournieren.

5. Autorenexemplare

Der federführende Autor erhält 1 komplettes Belegexemplar.

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21
Tel. 0043 (0) 2231/61258-0
Fax 0043 (0) 2231/61258-10

www.kup.at/gefaessmedizin

