

Zeitschrift für Gefäßmedizin

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

Hämophilie – neue Therapieoptionen

// Hemophilia – new therapeutic
options

Kraemmer D

Zeitschrift für Gefäßmedizin 2026;

23 (1-2), 11-18

Homepage:

www.kup.at/gefaessmedizin

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

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)



Indexed in EMBASE/COMPENDEX/GEOBASE/SCOPUS

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files der Zeitschrift für Gefäßmedizin und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe der Zeitschrift für Gefäßmedizin. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Zeitschrift für Gefäßmedizin

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

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

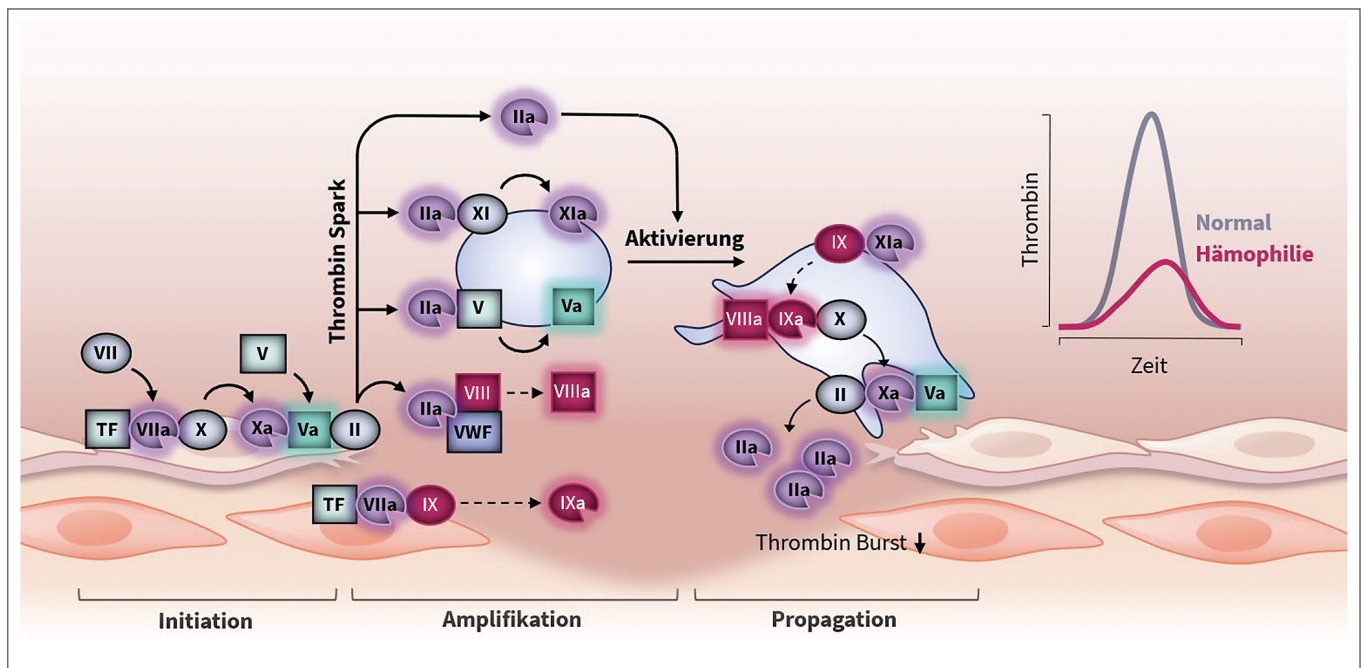


Abbildung 1: Pathophysiologie von Hämophilie A und B: Das zellbasierte Modell der Hämostase beschreibt drei überlappende Phasen: **(1) Initiation:** Nach Gefäßverletzung kommt Gewebsthromboplastin (Tissue Factor, TF) mit Blutkomponenten in Kontakt. Über den extrinsischen Tenase-Komplex (TF-FVIIa) werden 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])

Schweregrad	Faktoraktivität (%)	Blutungen/Jahr (unbehandelt)	Klinischer Phänotyp
Schwer	< 1	25–50	Spontane Gelenks- und Muskelblutungen Zielgelenke und Hämophile Arthropathie („Index Joints“: Sprunggelenke, Knie, Ellenbogen)
Mittelschwer	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 Mindesttalspiegel 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)
Lonococog alfa	BDD	14
Efmococog alfa	BDD, Fc-Fusion	19
Ruricocog alfa pegol	PEGylierung	14
Damococog alfa pegol	BDD, PEGylierung	19
Turococog 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 Prothrombinkomplexkonzentrat 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 Prothrombinkomplexkonzentrat 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 wöchentlich 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 Einzelfaktor-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 Gelenksblutungen 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 (56): 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, Abdulkadir 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, Kepa S, Feistritzer 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, Feistritzer C, Fuller R, et al. Hämophilie-Behandlung in Österreich. *Wien Klin Wochschr* 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, Lehle 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, Kjelleff S, Henriksen A, Lorenzen N, et al. A factor VIII-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 VIII 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](https://doi.org/10.1182/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 dezaparovec 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.biomin.com/news/company-statements/biomin-voluntarily-withdraws-roctavian-from-the-market/> [zuletzt gesehen 27.03.2026].
47. Miesbach W, Oldenburg J, Klamroth R, Eichler H, Koscielny J, Holzauer 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. Hympavzi | European Medicines Agency (EMA) 2024. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hympavzi> [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 hemophilia A or hemophilia 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].

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

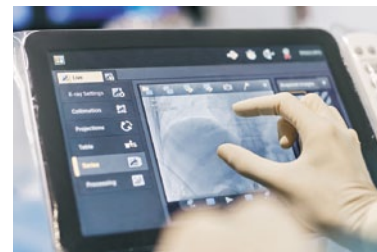
[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)