

Genetik und Klinik der Hämophilie A und B

Geschichte

Der Begriff „Hämophilie“ wurde erstmals 1828 in der Würzburger Dissertation von Friedrich Hopff, einem Schüler Johann Lukas Schönleins, verwendet. Die Bedeutung des Begriffs lässt sich mit „Vorliebe zu Blut“ übersetzen und stellt eine Kurzform von „Hämorrhaphilia“ (= Neigung zu Blutungen) dar. Hämophilie A wird auch als königliche Krankheit bezeichnet, da die Gerinnungsstörung über Königin Victoria von England als Konduktorin auf mehrere Generationen der königlichen Familien von Großbritannien, Spanien, Deutschland und Russland übertragen wurde.

Pathophysiologie und Synthese des Faktor-VIII-/Faktor-IX-Proteins

Es werden zwei Formen der Hämophilie unterschieden:

- Hämophilie A (klassische Hämophilie, MIM +306700, HA) und
- Hämophilie B (Christmas Disease, MIM +306900, HB).

Mit einer Inzidenz von 1:5000 männlichen Neugeborenen ist die HA etwa fünfmal häufiger als die HB und damit die häufigste hereditäre schwere Blutungsneigung. Die HA wird durch einen Defekt oder das komplette Fehlen des Gerinnungsfaktors VIII (FVIII), die HB durch einen Defekt oder einen Mangel an Faktor IX (FIX) verursacht.

Beide Proteine sind wesentliche Bestandteile des intrinsischen Wegs der Gerinnungskaskade. FVIII ist ein komplexes,

plasmatisches Glykoprotein, das zunächst als 2351 Aminosäuren (AS) umfassendes Vorläuferprotein synthetisiert wird, von dem die ersten 19 AS des Signalpeptids abgespalten werden, um das reife, funktionelle FVIII-Protein zu bilden [8]. Dieses beinhaltet eine große B-Domäne, deren Funktion bis heute noch nicht vollständig geklärt ist, die aber für die Gerinnungsfunktion nicht entscheidend zu sein scheint. Im Plasma zirkuliert FVIII im nichtkovalenten Komplex mit dem von-Willebrand-Faktor (VWF), der ihn vor vorzeitiger proteolytischer Degradierung durch aktiviertes Protein C (APC) schützt. Mutationen im VWF, die die FVIII-Bindungsstelle beeinflussen, führen zum autosomal rezessiven von-Willebrand-Syndrom Typ Normandy 2, das auch als *Pseudohämophilie* bezeichnet wird [5] (s. auch Beitrag von Schneppenheim in diesem Themenheft).

FIX ist eine 415 AS umfassende Serinprotease und zählt zu den sog. Vitamin-K-abhängigen Proteinen. Vitamin K wird benötigt, um bestimmte Glutamatreste in der Gla-Domäne des FIX mittels γ -Glutamylcarboxylase zu carboxylieren, was wiederum für die biologische Funktion des FIX essentiell ist [2]. Der reife FIX wird durch Spaltung zwischen den Aminosäuren 145 und 146 sowie zwischen den Aminosäuren 180 und 181 geöffnet und damit aktiviert.

Diagnostik, Klinik und Therapie

In Deutschland gibt es etwa 5000 Patienten mit einer HA oder HB, die Hälfte davon mit einer schweren Verlaufsform

der Erkrankung. In Abhängigkeit von der Restaktivität des FVIII bzw. FIX (Normbereich: 60–120%) werden die beiden Gerinnungsstörungen in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt: Von einer milden Verlaufsform spricht man bei FVIII- bzw. FIX-Restaktivitäten von 5–30%, von einer mittelschweren Form bei Restaktivitäten von 1–5% und von einer schweren Form bei Restaktivitäten unter 1% [8].

- Die *schwere Form* der Hämophilie wird aufgrund der Symptome bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert und ist durch spontane Blutungsereignisse gekennzeichnet, die vor allem die Gelenke und Muskeln betreffen. Werden diese Blutungen nicht oder unzureichend behandelt, kommt es zu fortschreitenden arthropathischen Gelenkveränderungen bis hin zur Verkrüppelung.
- Die *milde Form* hingegen wird teilweise erst später – z. B. im Zusammenhang mit Operationen – bei den Betroffenen diagnostiziert und schränkt den Hämophilen kaum in seiner Lebensweise ein.
- Die *mittelschwere Verlaufsform* liegt in ihrer klinischen Ausprägung dazwischen.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer Hämophilie, z. B. bei einer pathologischen Verlängerung der in jedem Krankenhaus bzw. Labor messbaren aktivierten Prothrombinzeit (aPTT), erfolgt die Diagnosesicherung über die Bestimmung der Einzelfaktoren VIII und IX.

Die Therapie der Hämophilie erfolgt grundsätzlich in spezialisierten Behand-

Hier steht eine Anzeige.



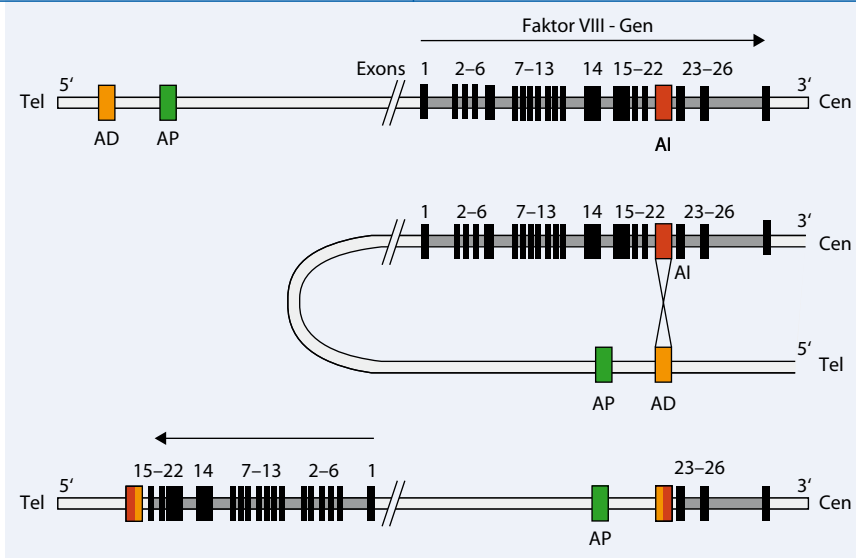


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung der intrachromosomalen homologen Rekombination, die zum Auseinanderbrechen der *FVIII*-Gensequenz führt (Intron-22-Inversion). Die homologe Genregion im *FVIII*-Gen (AI) kann mit der homologen distal gelegenen Region AD oder der homologen proximal gelegenen Region AP rekombinieren

lungszentren durch intravenöse Substitution der Gerinnungsfaktoren VIII bzw. IX aus Plasmakonzentraten oder gentechnisch hergestellten Gerinnungspräparaten. Dabei unterscheidet man zwischen einer Bedarfsbehandlung, die nur bei akuten Blutungsereignissen angewendet wird, und einer prophylaktischen Therapie, die regelmäßig 2- bis 3-mal pro Woche durchgeführt wird. Eine prophylaktische Behandlung erfolgt in der Regel bei allen Patienten mit einer schweren Verlaufsform. (s. auch [10]). Die Übertragung von Infektionskrankheiten (HIV, Hepatitis) durch Gerinnungskonzentrate spielt heutzutage aufgrund der Virusabreicherungs- und Virusinaktivierungsverfahren bei den plasmatischen Produkten sowie der Verwendung der gentechnisch hergestellten Präparate keine Rolle mehr. Ein heute geborener Hämophiliepatient hat eine der Normalbevölkerung vergleichbare Lebenserwartung und auch Lebensqualität. Die wesentlichen Einschränkungen sind der Verzicht auf Mannschafts- und Risikosportarten sowie auf handwerkliche Berufe mit hoher Gelenkbelastung bzw. Verletzungsrisiko. Bei Beachtung dieser Einschränkungen können, im Zusammenspiel mit einer konsequent und lebenslang durchgeführten Prophylaxe, Blutungsfolgen wie Gelenkveränderungen vermieden werden. Die Kosten der Hämophiliebehandlung sind sehr hoch und betragen

bei schwerer HA und HB etwa 100.000 €/Patient/Jahr, werden aber durch unser Gesundheitssystem gewährleistet.

In selteneren Fällen können auch Frauen an einer schweren Verlaufsform der Hämophilie leiden. Ursachen hierfür können Homozygotie oder Compoundheterozygotie für Mutationen im *FVIII*- oder *FIX*-Gen sein, eine strukturelle oder numerische Aberration der Geschlechtschromosomen (z. B. Turner-Syndrom), eine extreme Lyonisierung zugunsten des mutierten *FVIII*-Gens oder Kombinationen mit anderen Erkrankungen wie Swyer-Syndrom oder Coffin-Lowry-Syndrom. Dem Swyer-Syndrom liegt ein XY-Karyotyp mit weiblichem Phänotyp zugrunde, beim Coffin-Lowry-Syndrom kommt es zu einer vollständigen Inaktivierung des *FVIII*-Gens auf einem X-Chromosom.

Hemmkörperbildung

Die derzeit schwerwiegendste Komplikation der Substitutionstherapie der Hämophilie ist die Entwicklung von Antikörpern (Hemmkörpern) gegen die substituierten FVIII- oder FIX-Proteine. Diese Komplikation tritt bei Patienten mit schwerer HA mit 20–30% sehr viel häufiger auf als bei HB-Patienten, die nur in 1,5–3% der Fälle einen Hemmkörper gegen FIX entwickeln. Hemmkörper treten in der Regel zu Beginn der Behandlung

während der ersten 50 Gaben von Gerinnungsfaktorenkonzentrat auf. Tritt während dieser Phase kein Hemmkörper auf, ist von einer lebenslangen Immuntoleranz gegen FVIII-/FIX-Proteine auszugehen. Bei Vorliegen eines Hemmkörpers ist die Behandlung mit FVIII- oder FIX-Gerinnungsfaktorenkonzentraten unwirksam. Das Risiko für die Hemmkörperbildung wird entscheidend durch die Art der Mutation im *FVIII*- bzw. *FIX*-Gen bestimmt (s. unten). Für die Behandlung von Blutungen bei Hemmkörper-Patienten werden sogenannte Bypass-Präparate eingesetzt, wie z. B. aktiviertes Prothrombin-komplexbkonzentrat (FEIBA, „factor eight inhibitor bypassing activity“) oder rekombinanter aktivierter FVII. Diese Präparate können die Blutgerinnung nicht normalisieren sondern lediglich unterstützen. Aus diesem Grund und wegen der kurzen Halbwertszeit (2–6 h) kann auch keine reguläre Prophylaxe zur Vermeidung von Blutungen erfolgen. Ziel ist daher die dauerhafte Elimination des Hemmkörpers. Dies ist mithilfe des von Brackmann entwickelten Bonn-Protokolls möglich, bei dem über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu 2 Jahren 150 Einheiten (E) FVIII oder FIX/kg KG zur Induktion einer Immuntoleranz gegeben werden [3]. Bei etwa 80% der Patienten ist diese Behandlung erfolgreich und erzielt eine lebenslange Immuntoleranz gegen FVIII bzw. FIX, sodass bei diesen Patienten eine reguläre prophylaktische Therapie erfolgen kann.

Genetik und Mutationen

HA und HB sind X-chromosomal rezessive Gerinnungsstörungen. Das *FVIII*- und das *FIX*-Gen befinden sich auf dem langen Arm des X-Chromosoms in der Region Xq28 bzw. Xq27. Die beiden Gene wurden zu Beginn der 1980er-Jahre kloniert: das *FVIII*-Gen 1984 von Gitschier et al. [7] und das *FIX*-Gen 1982 von Kurachi et al. [9]. Während das *FVIII*-Gen 186 kb umfasst und aus 26 Exons besteht, ist das *FIX*-Gen mit 33,5 kb und 8 Exons sehr viel kleiner und weniger komplex aufgebaut. Im größten Intron des *FVIII*-Gens, dem Intron 22, befinden sich zwei zusätzliche Gene, *FVIII A* und *FVIII B*, die durch einen bidirektionalen Promo-

tor kontrolliert werden. Zwei weitere Kopien von *FVIII*A befinden sich außerhalb des *FVIII*-Gens weiter telomerwärts gelegen (Abb. 1). Durch die große Homologie dieser Genkopien kann es zur intrachromosomalen homologen Rekombination und dadurch zur Umlagerung der Exons 1–22 kommen. Diese als Intron-22-Inversion bezeichnete Mutation ist mit 42,2% der häufigste Gendefekt bei Patienten mit schwerer HA. Die Intron-22-Inversion tritt in männlichen Keimzellen etwa 10- bis 15-mal häufiger auf als in weiblichen, da dieses Rekombinationsereignis in den weiblichen Keimzellen während der Meiose durch homologe Paarung der X-Chromosomen inhibiert wird. Eine weitere Genumlagerung, die Intron-1-Inversion, kann bei 2,3% aller schweren HA-Patienten als kausale Mutation nachgewiesen werden. Weitere krankheitsverursachende Mutationen im *FVIII*-Gen von schweren HA-Patienten sind Missense-Mutationen in 14,2% aller Fälle, Stopmutationen (etwa 13,4%), Spleißstellenmutationen (3,3%), kleine Deletionen und kleine Insertionen (zusammen 16,5%) sowie große Deletionen (4,9%) und Duplikationen (0,5%) (Abb. 2a). Punktmutationen sind dabei über das gesamte *FVIII*-Gen verteilt, treten aber an CpG-Dinukleotiden gehäuft auf. Große Deletionen bzw. Insertionen werden häufig durch Alu-Repeats verursacht, die in mehreren Introns des *FVIII*-Gens – vor allem im Intron 22 und 25 – sogar mehrfach vorhanden sind. Kleine Deletionen bzw. Insertionen führen meist zum Frameshift und dadurch zu einem vorzeitigen Stop-Codon.

Die nicht schweren Verlaufsformen der HA werden ganz überwiegend durch Missense-Mutationen verursacht. In einigen Fällen kann auch eine kleine Deletion oder Insertion (in frame oder innerhalb einer von zwei größeren Folgen von Adeninbasen) vorliegen oder eine Spleißstellenmutation an einer nicht konservierten Position. Alle bisher publizierten Mutationen im *FVIII*-Gen sind in der internationalen Mutationsdatenbank HAMSTERS (<http://europium.csc.mrc.ac.uk>) registriert. Interessanterweise liegen etwa 25% der Punktmutationen im *FVIII*-Gen als Keimzell- oder somatische Mosaik vor [11].

medgen 2008 · 20:190–196 DOI 10.1007/s11825-008-0104-0
© Springer Medizin Verlag 2008

R. Schwaab · S. Rost · J. Schröder · C.R. Müller-Reible · J. Oldenburg
Genetik und Klinik der Hämophilie A und B

Zusammenfassung

Die Hämophilie A und B werden durch unterschiedliche Mutationen im Faktor VIII (FVIII)- bzw. Faktor IX (FIX)-Gen verursacht. Entsprechend der Schwere des molekularen Defekts gibt es klinisch unterschiedlich schwere Verlaufsformen der Erkrankung. Hämophiliepatienten können heutzutage ausgezeichnet mit aus Plasma oder rekombinant hergestellten Gerinnungspräparaten behandelt werden. Hierdurch können Blutungen und deren Folgen weitgehend verhindert werden, mit einer inzwischen fast normalisierten Lebensqualität und Lebenserwartung. Eine schwere Komplikation ist die Antikörper (Hemmkörper)-Bildung gegen den zugeführten Gerinnungsfaktor. Das Risiko einer solchen Hemmkörperbildung ist bei Vorliegen von Mutati-

onen ohne endogene Faktor-VIII-Protein-Bildung besonders hoch und liegt bei 25–50%. Die Information über den zu erwartenden klinischen Verlauf ist heute die wichtigste Indikation für die FVIII-/FIX-Genanalyse und wird regelhaft bei den schwer betroffenen Hämophiliepatienten durchgeführt. Die Kenntnis des FVIII-/FIX-Gendefekts ermöglicht des Weiteren eine sichere und schnelle Überträgerendiagnose bei weiblichen Familienangehörigen von Hämophilen.

Schlüsselwörter

Hämophilie A · Hämophilie B · Klinische und molekulargenetische Diagnostik · Antikörperbildung · Überträgerdiagnostik

Genetics and clinical presentation of haemophilia A and B

Abstract

Haemophilia A and B are caused by various mutations in the factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX) genes, respectively. The clinical course of the disease is variable, dependent on the severity of the molecular defect. Nowadays, haemophilia patients can excellently be treated by plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates. Thus, bleeding and its consequences can be almost completely prevented with nearly normal quality of life and life expectancy. The most severe complication of this treatment is the formation of antibodies (inhibitors) against the substituted clotting factor. The risk of inhibitor formation correlates significantly with specific mu-

tation types that preclude endogenous factor VIII/IX protein synthesis and can be as high as 20–50%. The information on the expected clinical course is at present the most important indication for FVIII/IX gene analysis. Knowledge of the underlying FVIII/IX gene mutation further allows a reliable and fast carrier diagnosis in female relatives of patients with haemophilia.

Keywords

Haemophilia A · Haemophilia B · Clinical and molecular genetic diagnostics · Inhibitor formation · Carrier diagnosis

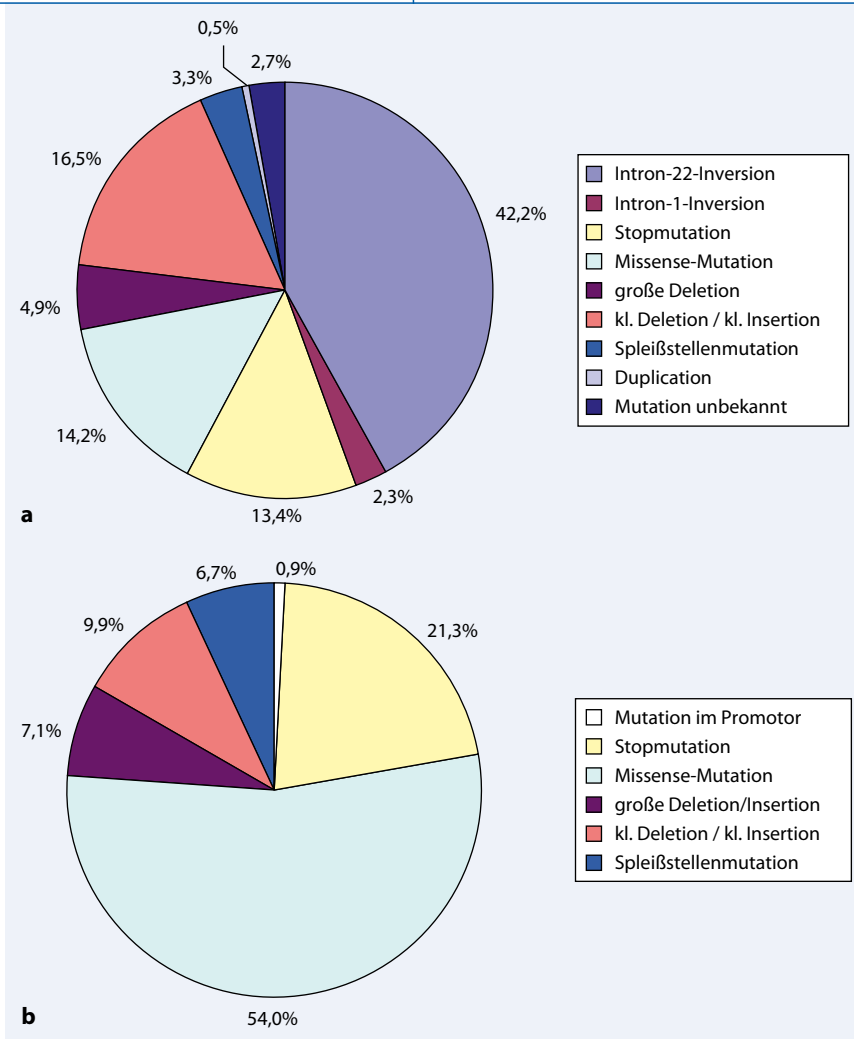


Abb. 2 ▲ Verteilung der Mutationstypen bei Patienten mit **a** schwerer Hämophilie A und **b** schwerer Hämophilie B

Die bei schwerer HB am häufigsten auftretenden Mutationen im *FIX*-Gen sind Missense-Mutationen (54,0%), gefolgt von Stopmutationen (21,3%) (■ **Abb. 2b**) (<http://www.kcl.ac.uk/ip/petergreen/haemBdatabase.html>). Bisher wurden mehrere Basenaustausche (0,9%) im Promotorbereich des *FIX*-Gens identifiziert, die zur Hämophilie B Leyden führen. Diese nach der Geburt meist mittelschwere bis schwere Form der HB geht nach der Pubertät des Patienten in eine milde Verlaufsform über. Diese postpubertäre Verbesserung wird vermutlich durch Wirkung von Testosteron am Androgen-Response-Element, welches sich in der *FIX*-Promotorregion befindet, vermittelt [12]. Kleine Deletionen und Insertionen liegen in 9,9% der schweren HB-Fälle vor; große Deletionen bzw. Genumlagerungen machen 7,1% aus (■ **Abb. 2b**).

Die milderen Verlaufsformen der HB werden durch Missense-Mutationen, aber auch Spleißstellenmutationen und kleine Deletionen oder Insertionen verursacht. Etwa 20–30% der Fälle mit milder HB lassen sich auf eine kleine Zahl von Founder-Mutationen zurückführen.

Überträgerinnendiagnostik

Aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs übertragen Frauen die HA bzw. HB auf ihre Söhne, ohne selbst manifest zu erkranken. Letzteres stimmt allerdings nur eingeschränkt. Wegen der zufälligen Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen (Lyonisierung) können Überträgerinnen sowohl stark verminderte Faktorenaktivitäten – bis zu Werten um 10–20% – als auch eine völlig normale Gerinnung aufweisen. Bei Faktorenaktivitäten

<50% müssen bei verstärkter Blutungsneigung oder bei operativen Eingriffen – einschließlich zahnärztlicher Behandlungen – gerinnungsstützende Maßnahmen wie bei einem Patienten mit leichter Hämophilie erfolgen.

Wegen der hohen Neumutationsrate ($2-5 \times 10^{-5}$) und der Tatsache, dass Mutationen wesentlich häufiger in männlichen als in weiblichen Keimzellen entstehen, gibt es einen hohen Anteil von etwa 50% der betroffenen Familien mit nur einem Hämophiliepatienten. Aufgrund des Ursprungs der Neumutation in einer Keimzelle des – vom Hämophiliepatienten aus gesehen – Großvaters mütterlicherseits gibt es in Deutschland geschätzt etwa 500 unerkannte Überträgerinnen, bei denen sich die Hämophilieerkrankung in der Familie erst mit der Geburt eines hämophilen Sohnes manifestiert. Bei einer verminderten FVIII-Aktivität kann daher bei einer Ratsuchenden ohne Hämophilie in der Familienanamnese eine molekulargenetische Analyse des *FVIII*-Gens sinnvoll sein.

Eine Überträgerinnendiagnostik bei Ratsuchenden aus Familien mit bekannter Hämophilie erfolgt heute oftmals weniger aus dem Wunsch heraus, die Schwangerschaft abbrechen, als vielmehr, sich auf die Geburt eines hämophilen Kindes – auch hinsichtlich des Geburtsmanagements – vorzubereiten. Ein Grund hierfür sind sicherlich die inzwischen hervorragenden Behandlungsmöglichkeiten der Hämophilie. Bei einem Wunsch nach Schwangerschaftsabbruch ist es sinnvoll, den Kontakt zu einem Hämophiliezentrum anzubieten, damit sich die Ratsuchende über den klinischen Verlauf der Erkrankung informieren kann.

Die Hemmkörperbildung stellt nach wie vor eine schwere Belastung für Eltern und Patienten dar. Der Hemmkörper tritt im Alter von etwa 1 Jahr auf. Die Immuntoleranztherapie bedeutet die 12-stündliche intravenöse Gabe von Gerinnungsfaktorenkonzentrat über einen Zeitraum von mehreren Monaten bis zu 2 Jahren. Der Erfolg der Hemmkörpertherapie beträgt etwa 80%. Bei den verbleibenden 20% gestaltet sich die Hämophilieerapie auch zukünftig sehr schwierig. Daher sollte das Risiko der Hemmkörperbildung, das in entscheidendem Maß von

der Art der Mutation im *FVIII*-/*FIX*-Gen bestimmt wird, Bestandteil einer genetischen Beratung sein (s. auch Abschnitt „Mutationstypen und Hemmkörperbildung“).

Das Geburtsmanagement beinhaltet die Empfehlung zu einer spontanen Geburt. Bei sich abzeichnenden Komplikationen sollte die Indikation für einen Kaiserschnitt früh gestellt werden. Zangen- und Saugglockengeburt sind kontraindiziert.

Bei der HA ist die Gerinnung der Überträgerin zum Zeitpunkt der Geburt meist aufgrund der Akutphaseeigenschaft des *FVIII*-Proteins normalisiert. Bei der HB ist bei einer Verminderung des *FIX*-Spiegels die Gabe von *FIX*-Gerinnungskonzentrat zu empfehlen.

Bei einer Überträgerinnendiagnostik sollte nach Möglichkeit immer zuerst die Mutation bei einem Index-Patienten der Familie diagnostiziert werden, da bei etwa 5% der Patienten die molekulare Ursache einer Hämophilie nicht gefunden wird und in diesem Fall die Interpretation des Befunds bei der Ratsuchenden nicht möglich ist. Der Nachweis großer Deletionen und Duplikationen war früher sehr schwierig, ist aber heute mit entsprechenden, für die Routine verfügbaren quantitativen PCR-Techniken möglich [14, 16]. Allen gesicherten Überträgerinnen sollte ein Notfallausweis mit Angaben zur Blutgruppe, zur Diagnose einschließlich *FVIII*-/*FIX*-Restaktivität und Art der Mutation sowie Therapieempfehlungen ausgestellt werden.

Eine molekulargenetische Überträgerinnendiagnostik kann auch schon im Kindesalter sinnvoll sein. In jedem Fall sollte frühzeitig der *FVIII*-/*FIX*-Spiegel bestimmt werden und dem Kind ein Notfallausweis mit entsprechenden Therapieempfehlungen für Blutungen, Verletzungen und Operationen ausgestellt werden. Klinisch relevante Faktorenverminderungen werden bei den in Krankenhäusern üblicherweise durchgeführten Screeningtests oft übersehen – mit der möglichen Folge schwerer Blutungskomplikationen bei operativen Eingriffen. Da die *FVIII*-Aktivität physiologisch größeren Schwankungen unterliegt, trägt die molekulargenetische Untersuchung zu einer sicheren Diagnose für den Notfall-

Tab. 1 Prävalenz der Inhibitorbildung bei HA-Patienten für die verschiedenen Mutationstypen. Angegeben sind die absolute Zahl der Inhibitorpatienten, die absolute Zahl der Patienten mit dem jeweiligen Mutationstyp sowie die Hemmkörperprävalenz

Mutationsart	Inhibitoren (absolut/Prävalenz in %)	
Intron-1-Inversion	5/21 (23,8)	
Intron-22-Inversion	95/387 (24,5)	
Große Deletion	Einzelne Domäne	14/33 (42,4)
	Über mehrere Domänen	9/12 (75,0)
Kleine Deletion	In A-Folge	1/21 (4,8)
	Außerhalb A-Folge	13/82 (15,9)
Kleine Insertion	In A-Folge	3/16 (18,8)
	Außerhalb A-Folge	10/32 (31,3)
Missense-Mutation	In C1/C2-Domäne	13/171 (7,6)
	Außerhalb C1/C2-Domäne	19/456 (4,2)
Stopmutation	A3-Domäne	11/26 (42,3)
	C1-/C2-Domäne	6/23 (26,1)
	Schwere Kette (A1-, A2- und B-Domäne)	14/70 (20,0)
	A2-Domäne	5/15 (33,3)
Spleißstellenmutation	Konservierte Position	5/16 (31,3)
	Nichtkonservierte Position	3/24 (12,5)

HK Hemmkörper; A-Folge Folge von >8 Adeninbasen.

ausweis und damit zur Eindeutigkeit von Behandlungsempfehlungen für den Blutungsfall bei.

Mutationstypen und Hemmkörperbildung

Die Bildung von Antikörpern (Hemmkörpern) stellt eine schwere Komplikation der Substitutionstherapie der Hämophilie-Patienten mit Gerinnungsfaktorkonzentrat dar (s. oben). Die Art der zugrunde liegenden Mutation spielt hierbei eine entscheidende Rolle [15]. Insbesondere bei Vorliegen von Nullmutationen, d. h. Mutationen, die zu keiner körpereigenen Proteinbildung führen, liegt ein hohes Hemmkörperperrisiko vor. Nachfolgend sind die Hemmkörperprävalenzen für verschiedene Mutationen im *FVIII*-Gen in Klammern angegeben:

- Intron-1-Inversion (23,8%),
- Intron-22-Inversionen (24,5%),
- Stopmutation (26,8%),
- große Deletionen (51,1%),
- Spleißstellenmutationen (18,2%),
- kleine Deletionen/kleine Insertionen (17,9%),
- Missense-Mutationen (5,1%).

Für die meisten der Mutationstypen lassen sich weitere Subgruppen bestimmen,

bei denen auch die Position der Mutation im *FVIII*-Gen entscheidend sein kann (■ **Tab. 1**). Am höchsten ist das Hemmkörperperrisiko mit 75% bei großen Deletionen, die mehrere Domänen des Faktor-VIII-Proteins umfassen. Weitere Unterteilungen mit unterschiedlichem Risiko einer Hemmkörperbildung lassen sich bei den kleinen Insertionen bzw. Deletionen, bei Missense-Mutationen, bei Stopmutationen und bei Spleißstellenmutationen durchführen. Bei Mutationen mit geringem Hemmkörperperrisiko (Missense-Mutationen, Duplikationen, kleinen Deletionen/Insertionen in Adeninfolgen) wird ein nicht funktionsfähiges Restprotein gebildet, das ausreicht, um eine Immuntoleranz gegen therapeutisch zugeführten Gerinnungsfaktor zu induzieren (■ **Tab. 1**).

Die Hemmkörperbildung bei HB-Patienten ist mit 1,5–3% generell geringer als bei der HA und ganz überwiegend mit großen Deletionen (Hemmkörperprävalenz 60%) und Stopmutationen (Hemmkörperprävalenz 6%) im *FIX*-Gen assoziiert. Eine Besonderheit der Hemmkörperbildung bei der HB ist das Auftreten anaphylaktoider Reaktionen gegen das *FIX*-Protein bei etwa 50% der Hemmkörperpatienten. Diese Reaktion erschwert die Behandlung zusätzlich und schränkt die therapeutischen Optionen ein. Die Im-

muntoeranzinduktion ist aufwendiger und weniger erfolgreich als bei der HA [13].

Gentherapie

Nach ausführlichen präklinischen Versuchen mit unterschiedlichen Tierarten (Maus, Ratte, Kaninchen, Hund, nicht-humane Primaten) sind in den vergangenen Jahren die ersten klinischen Studien zur Gentherapie an etwa 45 HA- und HB-Patienten durchgeführt worden. Obwohl die Tierversuche teilweise sehr erfolgreich verliefen, waren die Ergebnisse beim Menschen bisher entgegen aller Erwartungen in Bezug auf Dauer und Höhe der Genexpression und der daraus resultierenden Faktorenaktivität nicht erfolgreich [4].

Fazit und Ausblick

Hämophilie-A- und B-Patienten können heutzutage durch die prophylaktische Gabe von Gerinnungsfaktoren ausgezeichnet therapiert werden und damit ein weitgehend normales Leben führen. Die molekulargenetische Diagnostik hat neben der seit vielen Jahren durchgeführten Überträgerendiagnostik heute eine große Bedeutung für die Prognose des Verlaufs der Hämophilieerkrankung und sich daraus ergebenden frühzeitigen therapeutischen Interventionen. Neben mehreren Polymorphismen in Genen der Immunantwort spielt die Mutation im *FVIII-/FIX*-Gen die entscheidende Rolle für die Hemmkörperbildung [1]. Des Weiteren tragen Faktoren wie Alter und klinischer Gesamtzustand des Patienten bei Erstsubstitution sowie Intensität der Behandlung zum Hemmkörperisiko bei. So scheint der Beginn einer frühen Prophylaxe in niedrigen Dosierungen das Risiko einer Hemmkörperbildung zu verringern [6] Eine sehr frühzeitige Diagnose des *FVIII-/FIX*-Gen-Defekts erlaubt es, den Patienten entsprechend ihres genetischen und klinischen Risikoprofils eine individuelle, hemmkörpervermeidende Therapie zukommen zu lassen. Als ein weiteres, noch in ferner Zukunft liegendes Ziel ist die Etablierung einer Gentherapie und damit Heilung der Hämophilie zu sehen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. R. Schwaab
Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn
rainer.schwaab@ukb.uni-bonn.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Astermark J, Wang X, Oldenburg J et al. MIBS Study Group (2007) Polymorphisms in the CTLA-4 gene and inhibitor development in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 5: 263–265
2. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ (2003) Haemophilias A and B. *Lancet* 361: 1801–1809
3. Brackmann HH, Gormsen J (1977) Massive factor VIII infusion in hemophilic patients with factor VIII inhibitor. *Lancet* 2: 933
4. Chuah MK, Collen D, Vandendriessche T (2004) Preclinical and clinical gene therapy for haemophilia. *Haemophilia* (Suppl 4) 10: 119–125
5. Gaucher C, Mercier B, Jorieux S et al. (1991) Identification of two point mutations in the von Willebrand factor gene of three families with the 'Normandy' variant of von Willebrand disease. *Br J Haematol* 78: 506–514
6. Gouw SC, Bom JG van der, Berg HM van den (2007) Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 109: 4648–4654; Epub 2007 Feb 8
7. Gitschier J, Wood WI, Goralka TM et al. (1984) Characterization of the human factor VIII gene. *Nature* 312: 326–330
8. Graw J, Brackmann HH, Oldenburg J et al. (2005) Haemophilia A: from mutation analysis to new therapies. *Nat Rev Genet* 6: 488–501
9. Kurachi K, Davie EW (1982) Isolation and characterization of a cDNA coding for human factor IX. *Proc Natl Acad Sci U S A* 79: 6461–6464
10. Bundesärztekammer (Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern), Vorstand und Wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer (Hrsg) (2003) Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten der Bundesärztekammer 2003. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
11. Leuer M, Oldenburg L, Lavergne JM et al. (2000) Somatic mosaicism in hemophilia A: a fairly common event. *Am J Hum Genet* 69: 75–87; Epub 2001 Jun 14
12. Morgan GE, Rowley G, Green PM et al. (1997) Further evidence for the importance of an androgen response element in the factor IX promoter. *Br J Haematol* 98: 79–85
13. Oldenburg J, Schroeder J, Brackmann HH et al. (2004) Environmental and genetic factors influencing inhibitor development. *Semin Hematol* (Suppl 1) 41: 82–88
14. Pavlova A, Förster T, Delev D et al. (2008) Heterozygous large deletions of Factor 8 gene in females identified by multiplex PCR-LC. *Haemophilia* 14: 599–606; Epub 2008
15. Schwaab R, Brackmann HH, Meyer C et al. (1995) Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 74: 1402–1406
16. Sellner LN, Taylor GR (2004) MLPA and MAPH: new techniques for detection of gene deletions. *Hum Mutation* 23: 413–419