

## Marker der Akute-Phase-Reaktion könnten Blutungen bei Hämophilie detektieren

Bei der Hämophilie A und B werden im Rahmen von akuten Hämorrhagien Entzündungsreaktionen ausgelöst. Sind Gelenke von den Blutungen betroffen, kann hieraus die so genannte hämophile Arthropathie resultieren. In einer aktuellen Studie wurden jetzt Patienten mit Hämophilie im Hinblick auf Marker der Akute-Phase-Reaktion untersucht. Darüber hinaus wurde ein Tiermodell etabliert.

Knowles LM, Wolter C, Menger MD, et al. Activation of the Acute-Phase Response in Hemophilia. *Thromb Haemost* 2023; 123: 867–879. 10.1055/a-2071-0477 PubMed: 37037212

In die monozentrische Studie wurden insgesamt 59 männliche Patienten mit Hämophilie A bzw. B eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag zu Studienbeginn bei 38 Jahren und der mittlere Body Mass Index betrug 27,4kg/m<sup>2</sup>. Als Vergleichspersonen dienten 54 männliche Blutspender. Bei allen Studienteilnehmern wurde im Plasma Interleukin-6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , sIL-6R $\alpha$ , C-reaktives Protein (CRP) und LPS-bindendes Protein (LBP) gemessen. Zusätzlich wurde im Tiermodell bei 9 Wochen alten Faktor-VIII-Knockout-Mäusen mittels einer Nadel eine Verletzung im Kniegelenk gesetzt. Jeweils 6-10 Mäuse wurden an den Tagen 0, 1, 7 und 28 getötet

und es erfolgten Blutuntersuchungen und histopathologische Analysen des Kniegelenks.

### Ergebnisse

Es zeigte sich, dass Patienten mit Hämophilie höhere Plasmakonzentrationen der Akute-Phase-Proteine IL-6, CRP und LBP aufwiesen als die gesunden Kontrollpersonen. Demgegenüber waren die Plasmakonzentrationen von IL-1 $\beta$  im Vergleich zu den Kontrollpersonen verringert. Die Plasmakonzentrationen von sIL-6R $\alpha$  und TNF $\alpha$  unterschieden sich in den beiden Kohorten nicht signifikant. Die Höhe der Plasmakonzentrationen von IL-6, CRP und LBP korrelierte dabei jeweils mit dem Schweregrad der Hämophilie.

Subgruppenanalysen ergaben, dass adipöse Patienten mit Hämophilie höhere Plasmakonzentrationen von IL-6, CRP und LBP aufwiesen als nicht-adipöse Patienten und auch als adipöse Kontrollpersonen ohne Hämophilie. Die Autoren stratifizierten die Kohorte der Patienten mit Hämophilie außerdem danach, ob innerhalb des letzten Monats eine Blutungskomplikation aufgetreten war oder nicht. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer Hämorrhagie im vergangenen Monat signifikant höhere IL-6-, CRP-, LBP- und sIL6 $\alpha$ -Plasmakonzentrationen aufwiesen. Der Anstieg der Akute-Phase-Proteine und sIL6 $\alpha$  wurde dabei nicht nur bei Gelenkhämorrhagien, sondern auch im Rahmen anderer Blutungskomplikationen verzeichnet. Auf der anderen Seite war die Erhöhung der Akute-Phase-Proteine unabhängig von Arthropathien, chronischen Virusinfekten bzw. der Gabe von Gerinnungsfaktoren. In

einer zusätzlich untersuchten Kohorte von 6 Patienten mit Hämophilie und akutem Blutungsereignis wurden IL-6-Plasmakonzentrationen im Längsschnitt untersucht. IL-6 zeigte jeweils einen Anstieg in den ersten Tagen und fiel dann im Verlauf wieder ab. Die Bedeutung von IL-6 als Marker eines Blutungsereignisses bei Hämophilie konnte im Tierversuch bestätigt werden: Bei den genetisch veränderten Mäusen wurde nach der Kniegelenkspunktion innerhalb von 7 Tagen ein Plasmaanstieg von IL-6 um das 150-fache im Vergleich zu Kontrollmäusen nach einer Kniegelenkspunktion festgestellt. Nach 28 Tagen waren die IL-6-Plasmaspiegel bei den Knockout-Mäusen noch um das 4-fache erhöht.

### FAZIT SO

Akute-Phase-Proteine könnten als sensitive Biomarker für akute und kurz zurückliegende Blutungsereignisse bei Patienten mit Hämophilie dienen und so die Bildgebungsdiagnostik komplementieren. Allerdings wiesen adipöse Patienten auch ohne Blutungsereignis erhöhte Plasmaspiegel der Akute-Phase-Proteine auf, so dass in dieser Patientengruppe die diagnostische Genauigkeit wahrscheinlich eingeschränkt ist. Studien zu möglichen klinischen Einsatzmodalitäten sollten folgen, so die Autoren.

Dr. Katharina Franke, Darmstadt