

26. Intensivkurs für Klinische Hämostaseologie der GTH 2022

Hereditäre Koagulopathien / Faktorenkonzentrate

Katharina Holstein



Universitätsklinikum
Hamburg Eppendorf



Darlegung potenzieller Interessenkonflikte

Tätigkeit	Mittelgeber
Kongress-Sponsoring	Bayer, Biotest, CSL Behring, Novo Nordisk, Octapharma, Pfizer, Sobi, Takeda
Beratungstätigkeit / Honorar	Bayer, Biotest, Chugai, CSL Behring, Novo Nordisk, Pfizer, Roche, Sobi, Takeda
Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Bayer, CSL Behring, Pfizer, Sobi

Hereditäre Koagulopathien

Faktorendefizit	Häufigkeit	Chromosom
Fibrinogen-Mangel	1 : 1.000.000	4, autosomal
Faktor-II-Mangel	1 : 2.000.000	11, autosomal
Faktor-V-Mangel	1 : 1.000.000	1, autosomal
Faktor-VII-Mangel	1 : 500.000	13, autosomal
Hämophilie A	1 : 10.000	X-chromosomal
Hämophilie B	1 : 60.000	X-chromosomal
Faktor-X-Mangel	1 : 1.000.000	13, autosomal
Faktor-XI-Mangel	1 : 1.000.000	4, autosomal
Faktor-XIII-Mangel	1 : 2.000.000	6 (A), 1 (B) autosomal
VWD (Typ 3)	1 : 100.000	12, autosomal

Mit VWD (1-3)
95-97% aller
Hämostase-
störungen

Heterozygote Merkmalsträger sind in der Regel asymptomatisch
Homozygote oder compound heterozygote Träger sind symptomatisch

VWD= von Willebrand-Syndrom

Marzia Menegatti and Flora Peyvandi Blood. 2019;133(5):415-424

Vererbung seltener Faktormängel

- Meist Autosomal-rezessive Vererbung
 - Ausnahme: Dysfibrinogenämie (autosomal-dominant)
- Sehr großes Spektrum an Mutationen
- Mutationen betreffen meist die für die Gerinnungsfaktoren kodierenden Gene
- Ausnahmen
 - Kombiniertes FV-/FVIII-Mangel:
 - Defekte in Genen, die für am intrazellulären Transport der Gerinnungsfaktoren beteiligte Proteine kodieren
 - Kombiniertes Mangel Vitamin K-abhängiger Faktoren:
 - Defekte in Genen, die für an posttranslationaler Modifikation (γ -Carboxylierung) der Gerinnungsfaktoren beteiligte Enzyme kodieren
 - Defekte im Gen der Vitamin K-Epoxid-Reduktase (VKORC1)

Symptomatik der seltenen Faktorenmängel

- Manifestation abhängig vom Schweregrad, Art des Mangels und sehr variabel
- In der Regel milder als die klassische Hämophilie
- Starke Blutungen nach Trauma und Operation (z.B. Beschneidung) möglich
- Menorrhagie
- Muskel- und Gelenkblutungen
- Schleimhautblutungen
- Hirnblutungen (v.a. Afibrinogenämie, schwerer FX- und FXIII-Mangel)
- Schwangerschaftskomplikationen

Hereditäre Koagulopathien / Therapieoptionen

Faktorendefizit

Therapie

Fibrinogen-Mangel

Fibrinogen-Konzentrat

Faktor-II-Mangel

PPSB, FFP

Faktor-V-Mangel

FFP, (Thrombozyten)

Faktor-VII-Mangel

plasm. Faktor VII-Konzentrat, rekomb. Faktor VIIa-Konzentrat

Hämophilie A

plasmatische und rekombinante FVIII-Konzentrate,

Hämophilie B

plasmatische und rekombinante FIX-Konzentrate

Faktor-X-Mangel

Faktor X-Konzentrat, PPSB

Faktor-XI-Mangel

(Faktor XI-Konzentrat), FFP

Faktor-XIII-Mangel

plasmatisches Faktor XIII-Konzentrat (rekombinant)

vWD (Typ 3)

plasm. Faktor VIII/von Willebrandfaktor-Konzentrate

rekombinantes reines VWF-Konzentrat

Tranexamsäure

- Blockiert Lysin-Bindungsstelle an Plasminogen, reduziert Affinität von Plasminogen zu Fibrin
- Antifibrinolytische Aktivität
- Systemisch oder lokal
- Vor allem bei Schleimhautblutungen / Hypermenorrhoe, **cave:** urogenitale Blutungen
- Vorsicht in Kombination mit PPSB und Faktor XI → Thromboserisiko

Hormonelle Kontrazeption, Hormonspirale

- Bei Hypermenorrhoe

Tranexamsäure als Basistherapie

<i>Faktor</i>	<i>Halbwertszeit</i>	<i>initiale Dosierung</i>	<i>Talspiegel</i>
Fibrinogen	2 bis 4 Tage	50-100 mg/kg	>100mg/dl
Faktor II	3 bis 4 Tage	PPSB 20-40 IE/kg	20 -30%
Faktor V	36 Stunden	FFP 15-25 ml/kg	>15 – 20%
Faktor VII	4 bis 6 Stunden	rFVIIa 15-30 µg/kg pdFVII 10-40 IE/kg	>20%
Faktor X	40 bis 60 Stunden	pdFX 10-15 IE/kg, PPSB, FFP	>20-50%
Faktor XI	40 bis 70 Stunden	pdFXI 10-15 IE/kg, FFP	15 -20%
Faktor XIII	11 bis 14 Tage	FXIII 10-40 IE/kg	>20- >30%

Cave: limitierte Datenlage (Register, Fallserien, Fallberichte)

Faktor VII-Mangel

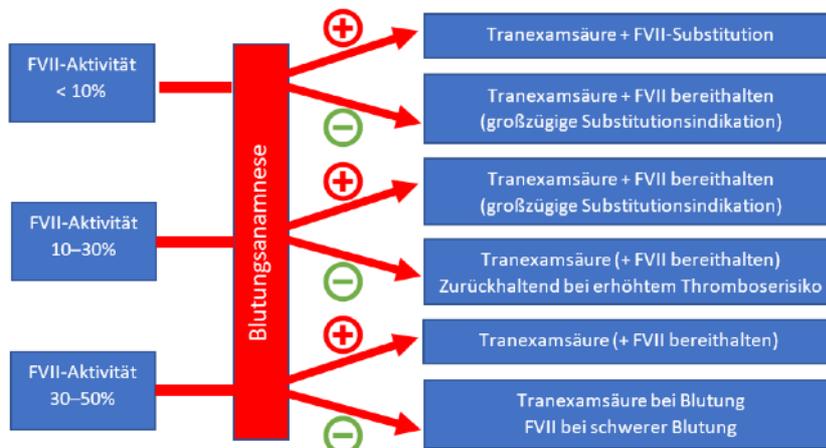
- Häufigster seltener Gerinnungsfaktormangel
- Häufig auffällig durch isolierte Quick-Wert-Erniedrigung

Prävalenz des Faktor VII-Mangels

- 1:500.000 Einwohner
- **>120 Mutationen beschrieben**

- Große Variabilität der Blutungsneigung!
- Bei bestimmten Mutationen (und Typ II-Mangel) hohes Thromboserisiko
 - Z.B. Homozygotie für Arg304Gln Faktor VII-Mutation oder Compound-Heterozygotie mit dieser Mutation
- **Kaum Korrelation zwischen Faktor VII- Restaktivität und Blutungsneigung!**
- Faktor VII > 30% in der Regel ohne relevante Blutungsneigung, < 30% -> Blutungsanamnese!

Therapie bei Faktor VII-Mangel



Plasmatischer FVII:

30-40 IE/kg KG alle 6-12h

rFVIIa

15-30µg/kg KG alle 6-12h

-> Monitoring über Faktor VII-Aktivität.

Cave: Thrombotische Ereignisse vor allem bei Substitution möglich (EUHASS)

UKE Fallbeispiel 1 FVII-Mangel

75 jähriger Patient mit Schenkelhalsfraktur

- Übernahme aus auswärtigem Krankenhaus bei FVII-Mangel (<1%), Quick <5%, ED 2003 bei auffälligem G-Status
- Seit 4 Wochen konservative Therapie, Thromboseprophylaxe mit Certoparin 3000 IE (Pat. lehnte OP zunächst ab)
- Unauffällige Blutungsanamnese
- Bei Aufnahme Tachykardie, Hypotonie, Dyspnoe
- Diagnose beidseitige Lungenarterienembolie
- Antikoagulation mit therapeutischem UFH
- 2 kleine Blutungen (Epistaxis, Tracheostoma)
- 11 Tage nach ED der LAE Hüft-TEP (20 IE/kg pd FVII)
- Weitere Antikoagulation mit NMH erst halbtherapeutisch, dann prophylaktisch für 3 Monate ohne FVII-Substitution



LAE Lungenarterienembolie; NMH niedermolekulares Heparin

UKE Fallbeispiel 2 Faktor VII-Mangel

24-jährige Patientin mit geplanter Tonsillektomie

- Bekannter Faktor VII-Mangel, Restaktivität 12%
- Hämatomneigung, als Kind häufiges Nasenbluten
- Mäßige Hypermenorrhoe
- Blutung nach Zahnextraktion
- Keine weiteren Erkrankungen bekannt
- 168 cm, 60 kg



Was würden Sie empfehlen?

Prävalenz 1:1.000.000 (Afibrinogenämie)¹

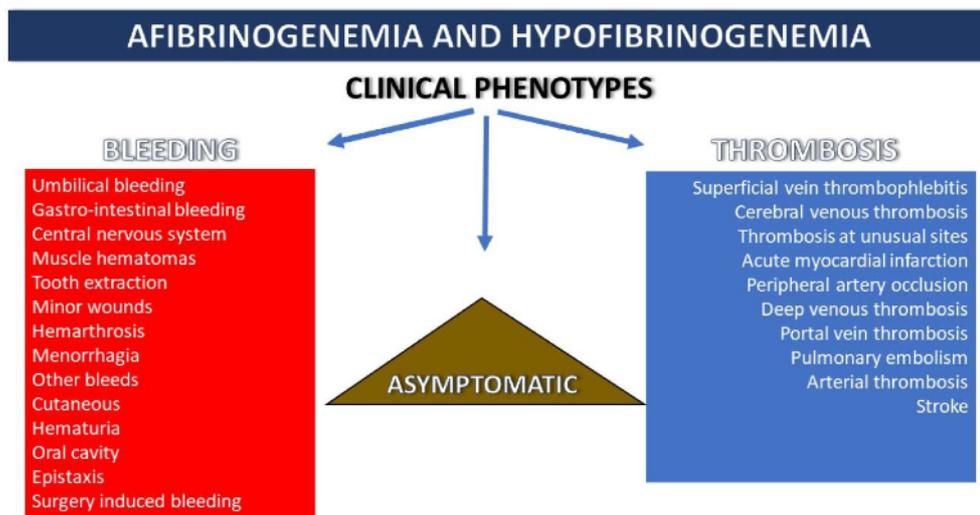
- Erworbener Fibrinogenmangel häufiger

Afibrinogenämie	–vollständiger Mangel
Hypofibrinogenämie	–verminderter Spiegel (selten spontane Blutungen)
Dysfibrinogenämie	–dysfunktionales Fibrinogen, assoziiert mit Thrombose oder Blutung
Hypo-/Dysfibrinogenämie	

Klinische Manifestation von Blutung bis Thrombose

- Individuelles Management²
- Bei Blutungen Spiegel > 100mg/dl (> 1g/l) anstreben
- Standarddosis 70mg/ kg KG (50-100 mg/kg), geringere Folgedosen alle 2-4 Tage
- Dosis(mg)=Zielspiegel (mg/dl) – akt. Spiegel + 1,7 x KG (kg)

1. Manucci et al., Blood 2004; 104: 1243-1252
2. Mumford et al. Br J Haematol 2014;167:304



Faktor II-Mangel

- Prävalenz: 1:2.000.000 Einwohner
- Symptomatisch bei Faktor II < 20%
 - Vollständiges Fehlen nicht mit dem Leben vereinbar
 - Hypoprothrombinämie
 - Dysprothrombinämie (z.T. auch Thromboserisiko)
- Blutungsneigung korreliert zur Restaktivität
 - Schleimhautblutungen und Hämatome
 - Gelenkblutungen
 - Intracerebrale Blutungen (häufig letal)
 - > 30 Mutationen beschrieben (meist missense-Mutationen)

Therapie:

- Kein spezifisches Faktorkonzentrat
- Primär Tranexamsäure
- Große OP, schwere Blutung:
 - Therapie mit **PPSB 20-40 IE/kg KG und weiter 10-20 IE/kg KG alle 48h**
 - Ziel FII > 20%

Lancelotti et al. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:596,
 Marzia Menegatti and Flora Peyvandi *Blood*. 2019;133(5):415-424
 Mumford et al. *Br J Haematol* 2014;167:304

Faktor V-Mangel

Prävalenz 1:1.000.000 Einwohner

Milde Blutungsneigung

Geringe Korrelation zu Restaktivität, Blutungen häufiger bei FV<10%

- Kein spezifisches Faktorenkonzentrat
- Therapie mit FFP 15-25 ml/kg
- Therapie mit Thrombozytenkonzentraten möglich
 (Thrombozyten enthalten 20% des gesamten Faktor V)

Mumford et al. *Br J Haematol* 2014;167:304
 Marzia Menegatti and Flora Peyvandi *Blood*. 2019;133(5):415-424

Faktor X-Mangel

Prävalenz des schweren Faktor X-Mangels

1:1.000.000 Einwohner

>120 Mutationen beschrieben

Gute Korrelation der Blutungsneigung mit dem Plasmaspiegel

Faktor X < 10% in der Regel symptomatische Blutungsneigung

- Subkutane Blutungen, Muskelblutungen,
- intracerebrale Blutungen

Mumford et al. *Br J Haematol* 2014;167:304
Marzia Menegatti and Flora Peyvandi *Blood*. 2019;133(5):415-424

Faktor X-Mangel

Plasmatisches Faktor X-Konzentrat (BPL)

- Handelsname Coagadex™

Alternativ:

- Therapie mit Faktor X-Konzentrat CSL Behring
(nur in der Schweiz zugelassen, 600 -1200 IU FX auf 600 IU FIX)
- PPSB (Einheiten auf Faktor IX adjustiert)

20-30 % (>40%) FX notwendig für die Hämostase

Prophylaxe mit 20 IE Faktor X/kg KG wöchentlich

Cave: Erworbener Faktor X-Mangel bei Amyloidose

Mumford et al. *Br J Haematol* 2014;167:304
Marzia Menegatti and Flora Peyvandi *Blood*. 2019;133(5):415-424

Faktor XI-Mangel

- Selten in der allgemeinen Bevölkerung
- Prävalenz 1:1.000.000 Einwohner
 - Aber häufig bei den Ashkenazi-Juden
- Heterogene, meist milde Blutungsneigung, keine Korrelation zur Restaktivität¹
 - Blutungen bei Faktor XI < 15% wahrscheinlicher, v.a. Zahnextraktionen, Schleimhauteingriffe
 - Blutungen in Regionen mit hoher fibrinolytischer Aktivität
- Tranexamsäure ist Therapie der Wahl
- Faktor XI-Konzentrat möglich (LFB)
- Cave: Thromboserisiko bei Substitution (primär stand-by und niedrig dosiert mit 10-15 IE/kg KG)
- Ggf. FFP

Faktor XI-Mangel kann vor Thrombosen schützen²

- Entwicklung von Medikamenten, die den FXI-Spiegel senken als Antithrombotika mit geringem Blutungsrisiko

1 Bolton Maggs Haemophilia 2014 ;20:349-51; 2 Preis M et al. Blood 2017;129:1210-1215.

Faktor XIII-Mangel

Fibrin stabilisierender Faktor

- Quervernetzung von Fibrin, Einbau von Fibrinolyseinhibitoren, Quervernetzung von Fibrin mit Adhäsivproteinen, Quervernetzung mit Bakterienoberflächen, Bindung an $\alpha_v\beta_3$ Integrin, VEGFR-2 Aktivierung

Prävalenz 1:2.000.000 Einwohner

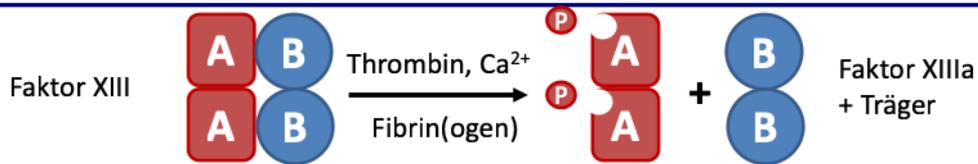
Gute Korrelation der Blutungsneigung mit dem Plasmaspiegel

Faktor XIII < 5% in der Regel symptomatische Blutungsneigung

- Nabelschnurblutung
- Subkutane Blutungen
- Muskelblutungen
- **intracerebrale Blutungen**
- Schwangerschaftskomplikationen

Mumford et al. Br J Haematol 2014;167:304
Marzia Menegatti and Flora Peyvandi Blood. 2019;133(5):415-424

Chuliber et al. Blood Coagul Fibrinolysis 2020 Dec;31(8):511-516
Schmitt et al. Clin Appl Thromb Hemost Jan-Dec 2021;27



- 95% der Mutationen in der A-Untereinheit (gebildet in Megakaryozyten/ mesenchymalen Zellen)
- B-Untereinheit wird in Leber gebildet

Therapie mit Faktor XIII-Konzentrat

- Prophylaxe bei schwerem Mangel (<10%), insbesondere wenn Vorgeschichte mit Blutungen
- 20 – 40 IE/kg Faktor XIII alle 2 bis 4 Wochen mit Talspiegel > 5-20%

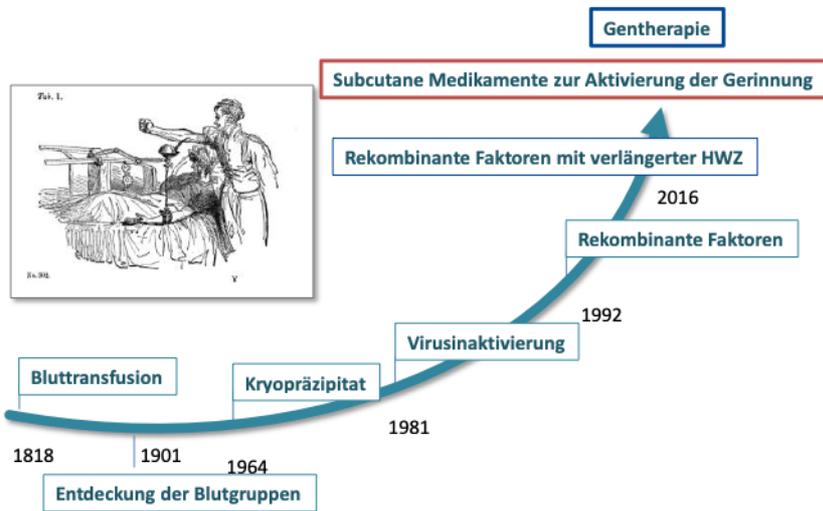
Cave: bei Blutungen bei erworbenem FXIII-Mangel auf der Intensivstation höheres Ziel (50-60%)

A: Untereinheit A, B: Untereinheit B. P: Aktivierungspeptid. TFPI: Tissue factor pathway inhibitor

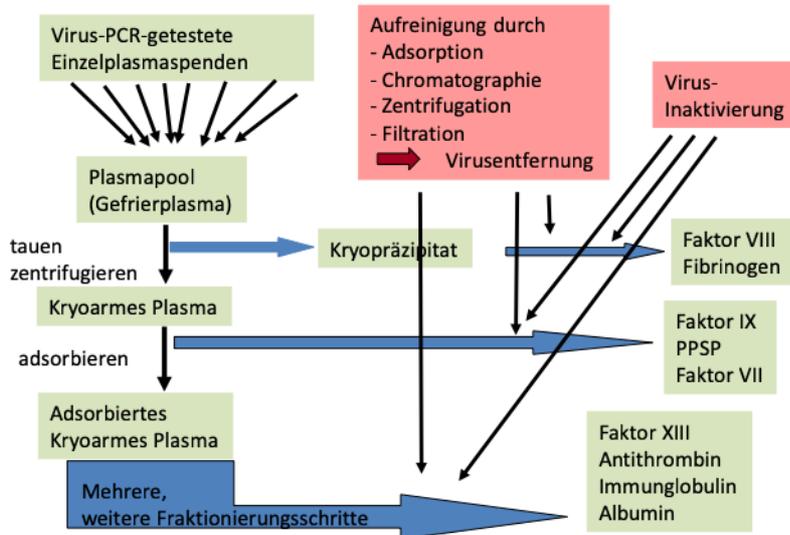
Kleber et al. *Critical Care* 2022; 26-69. Mumford et al. *Br J Haematol* 2014;167:304; Marzia Menegatti and Flora Peyvandi *Blood*. 2019;133(5):415-424; Chuliber et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020 Dec;31(8):511-516; Schmitt et al. *Clin Appl Thromb Hemost* Jan-Dec 2021;27

Faktorenkonzentrate und Non-Faktor-Therapien

Entwicklung in der Hämophilietherapie



Plasmatische Konzentrate: Plasmafraktionierung



Virusinaktivierung

Pasteurisieren

- erhitzen auf 60°C für 10 Stunden

Dampfbehandlung

- das pulverförmige Produkt wird heißem Wasserdampf unter Druck ausgesetzt (STIM-Verfahren)

Detergenzienbehandlung

- chemische Zerstörung der Virushülle

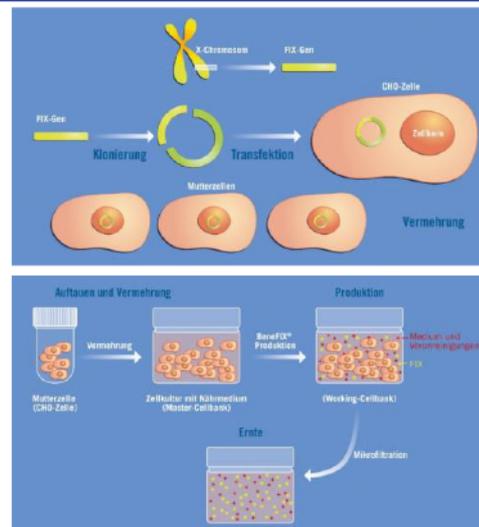


Seit 1994 keine Übertragung von Hepatitis oder HIV durch Faktorkonzentrate bekannt

Gentechnische Herstellung (rekombinant)

Voraussetzung:

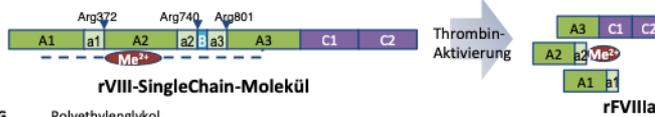
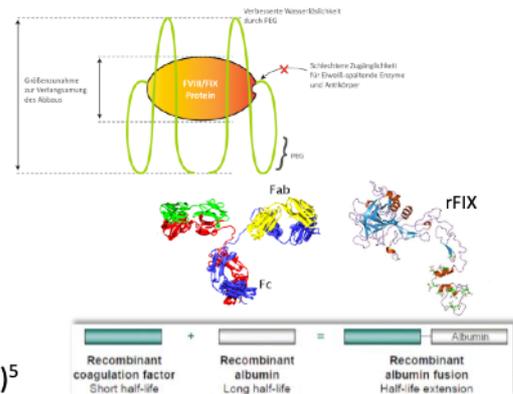
- Entschlüsselung des Faktor VIII/IX-Genes
- Entwicklung eines Zellkultursystems, welches ein großes Protein wie z.B. Faktor VIII produzieren kann (Bakterien nicht geeignet)
- Nach der Ernte mehrfache Filtrationsschritte
- Chromatographische Aufreinigung



Ansätze zur Verlängerung der Halbwertszeit

Aktuell verfügbar

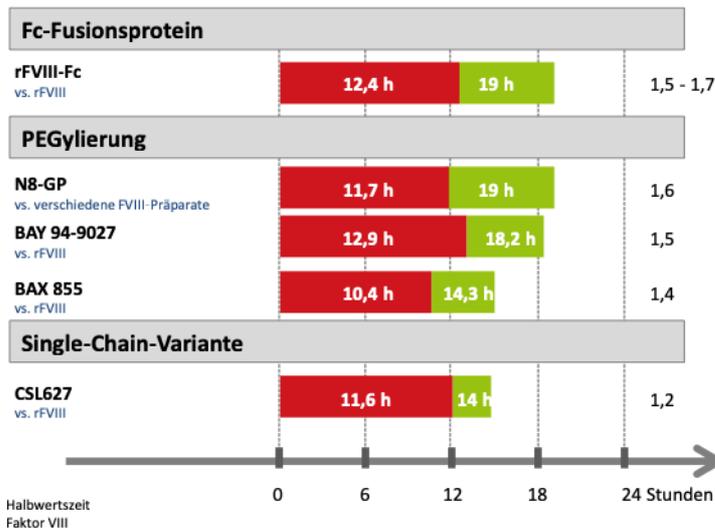
- Chemische Modifikation^{1,2}
 - PEGylierung
- Fusionsproteine
 - Fc-Region von Immunglobulin G³
 - Rekombinantes Albumin⁴
- Protein-Sequenz-Modifikationen
 - Einzelketten FVIII-Molekül (Single-Chain)⁵



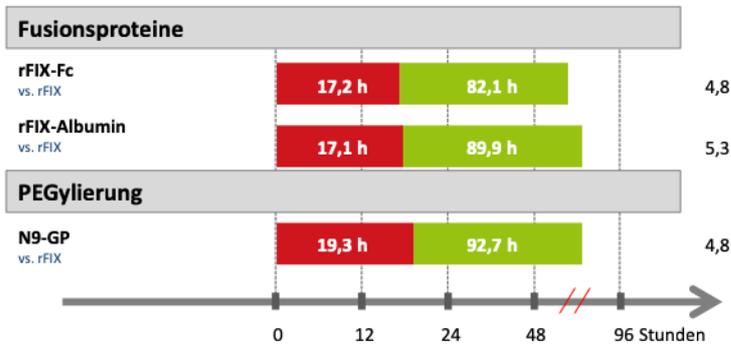
PEG Polyethylenglykol
FVIII Faktor VIII

¹Jevsevar et al. Biotechnol J 2010; 5: 113-28
²DeFrees et al. Glycobiology 2006; 16: 833-43
³Fogarty. Hematol Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 397-404
⁴Schulte. Thromb Res 2013; 131(Suppl2): S2-6
⁵Schmidbauer et al. Thrombos Res 2015; 136: 388-95

HWZ-Verlängerung der Faktor VIII-Produkte

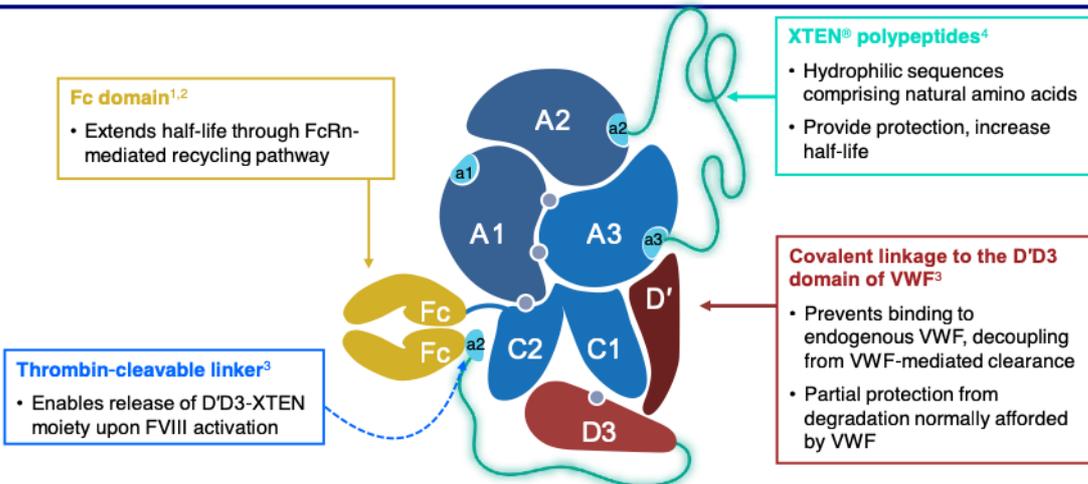


HWZ-Verlängerung der Faktor IX-Produkte



HWZ Halbwertszeit
FIX Faktor IX

Efanesoctocog alfa (rFVIII-Fc-VWF-XTEN):¹⁻⁴

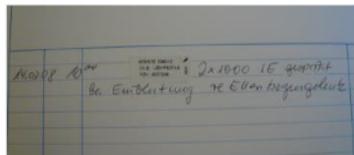


XTEN[®] is a registered trademark of Amunix Pharmaceuticals, Inc
a1, a2, a3: Acidic region 1, 2, 3; Fc: Fragment crystallisable; FcRn: Neonatal Fc receptor; rFVIII-Fc: Recombinant factor VIII Fc fusion protein; VWF: Von Willebrand factor
Figure adapted from Konkle et al. *NEJM* 2020 1, Roopenian and Akklesh. *Nat Rev Immunol* 2007 2, Shapiro. *Expert Opin Biol Ther* 2013 3, Seth Chhabra et al. *Blood* 2020 4, Podust et al. *J Control Release* 2016

1 IE Faktor /kg KG hebt den Faktor - Spiegel um 1-2%

Lückenlose Dokumentation

- der Chargen mit Angabe der Dosis und des Zeitpunktes der Gabe (Datum, Uhrzeit), Indikation → § 14 TFG
- dies gilt für alle aus Blutplasma gewonnenen Produkte wie Gerinnungsfaktoren, Albumin, Immunglobuline, Impfstoffe, Fibrinkleber
- Patientenbezogen (Akte, Substitutionstagebuch)
- Produktbezogen → schnelle Rückverfolgung!



GSAV 2019: Erweiterung der Dokumentationspflicht auf Non-Faktortherapien („Medikamente zur Behandlung der Hämophilie“)

- mindestens **Sammelmeldung** an das Deutsche Hämophileregister (DHR) am Paul-Ehrlich-Institut
 - Anzahl der Patienten mit angeborenen Hämostasestörungen
 - differenziert nach dem Schweregrad der Erkrankung und nach Altersgruppen
 - Gesamtmenge der bei diesen Patientengruppen angewendeten Gerinnungsfaktorenzubereitungen oder „Medikamente zur Behandlung der Hämophilie“
- Im Fall der schriftlichen Einwilligung **Einzelmeldung** nach Pseudonymisierung
 - Basisdaten zur Diagnose, Familienanamnese, Labordiagnostik
 - Detaillierte Behandlungsdaten (Prophylaxe, Blutungen)
 - Gelenkstatus

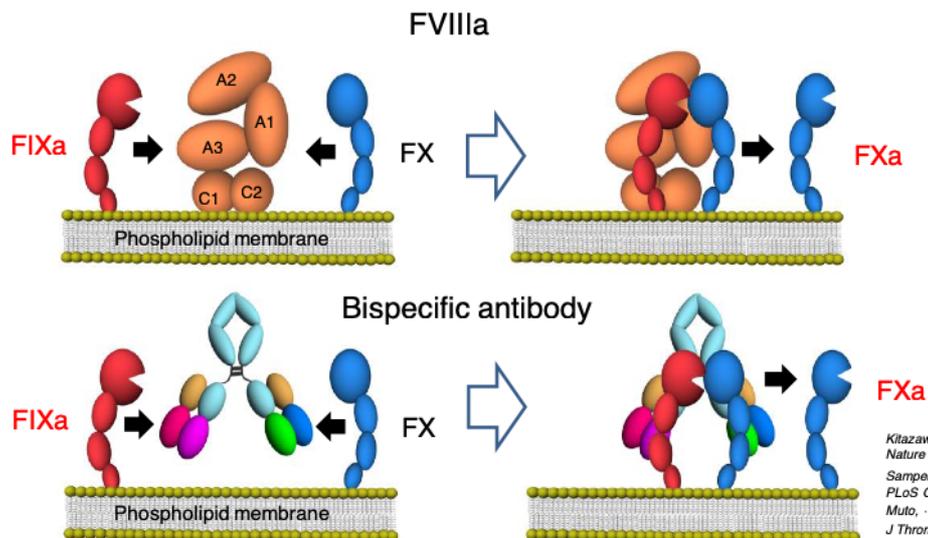
Cave: Bußgelder bei fehlender oder nicht vollständiger Meldung

- **Emicizumab (Hemlibra™)**
 - zugelassen für Patienten mit **Hämophilie A** mit Inhibitoren 02/2018 und ohne Inhibitoren 04/2019
- **Fitusiran (Antithrombinsynthesehemmer)**
 - Phase 3 Studienprogramm läuft
- **Anti-TFPI**
 - Concizumab Phase 3 Studienprogramm läuft
 - Marstacimab Phase 3 Studienprogramm läuft
- **Gentherapie**
 - Phase 3 Studien Hämophilie A und B, erste Zulassung Hämophilie 08/2022 Hämophilie A

Emicizumab

- rekombinanter, humanisierter, bispezifischer monoklonaler Antikörper, produziert in einer chinesischen Hamster-Ovar Zelllinie
 - Halbwertszeit 4-5 Wochen
 - Hohe subkutane Bioverfügbarkeit
 - Keine Kreuzreaktion mit Faktor VIII-Inhibitoren
- zugelassen für Patienten mit schwerer Hämophilie **A** mit oder ohne Inhibitor jeden Alters

Wirkmechanismus Emicizumab



Eigenschaften von Emicizumab

Emicizumab funktioniert wie „aktivierter FVIII“

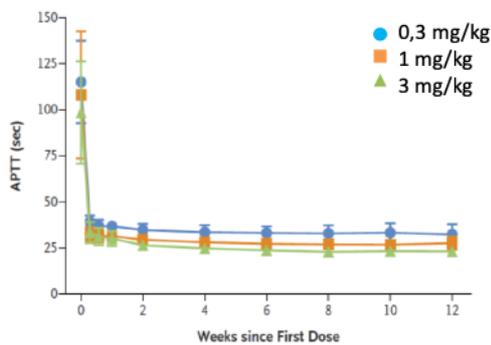
- imitiert FVIII-Funktion, aber mit schwächerer enzymatischer Kinetik
- Aktivität ist Phospholid-abhängig
- Wegen der voraktivierten Form starker Effekt auf aPTT
- Geschätzte hämostatische Aktivität entsprechend Faktor VIII-Aktivität ca. 10-15%

Emicizumab stört wahrscheinlich nicht die Wirkung einer Faktor VIII-Substitution

- Wegen seiner geringeren Affinität zu FIXa

Kitizawa, Shima et al Thromb Haemost 2017; 117: 1348–1357
Noguchi-Sasaki, Shima et al TH Open 2017
Yada, Shima et al ASH Congress 2014

Emicizumab und Labordiagnostik



Zeitlicher Verlauf der aPTT nach 1. Dosis von Emicizumab (Phase 1)

Information an Patienten und Ärzte

Alle aPTT basierten Tests sind beeinflusst

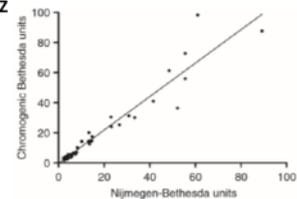
- aPTT basierte Einzelfaktoraktivitäten
- aPTT basierter Bethesda Assay
- aPTT basiertes Protein C / S Assays
- aPTT or ACT zum Heparin-Monitoring
- aPTT basierte APC- Resistenz

Chromogene Assays mit **bovinem** FIXa / FX (Siemens/ Stago/ IL)

- Messung des eigenen/ substituierten FVIII, FVIII-Inhibitor

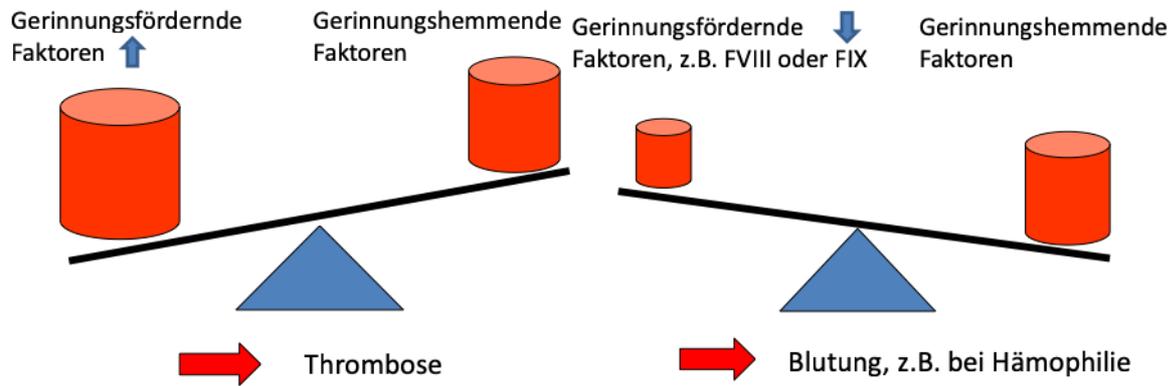
Chromogene Assays mit **humanem** FIX / FX (Hyphen Biophen FVIII:C)

- Messung von Emicizumab

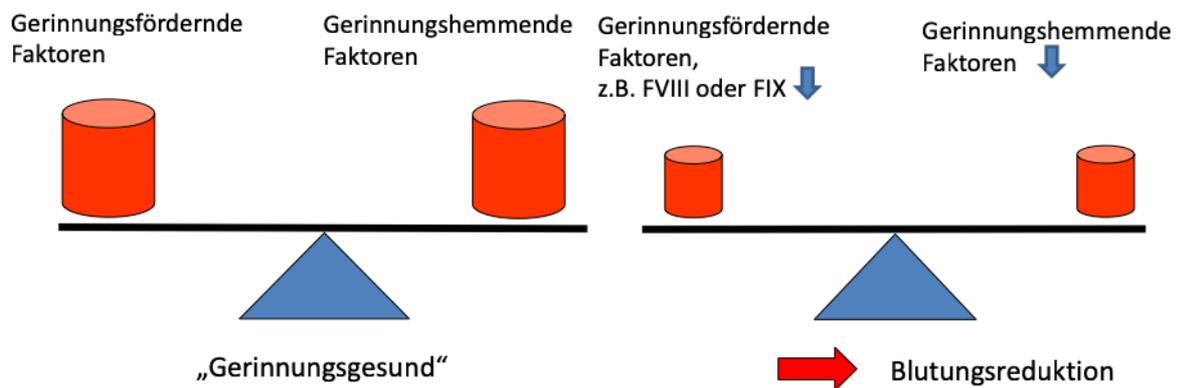


Shima et al N Engl J Med 2016;374:2044-53
Adamkewicz et al. Haemophilia 2017; 23 (Suppl 3):3-4
Miller et al. J Thromb Haemost 2013; 11: 1300-9
Spannagl, Chugai-Symposium at GTH congress 2018

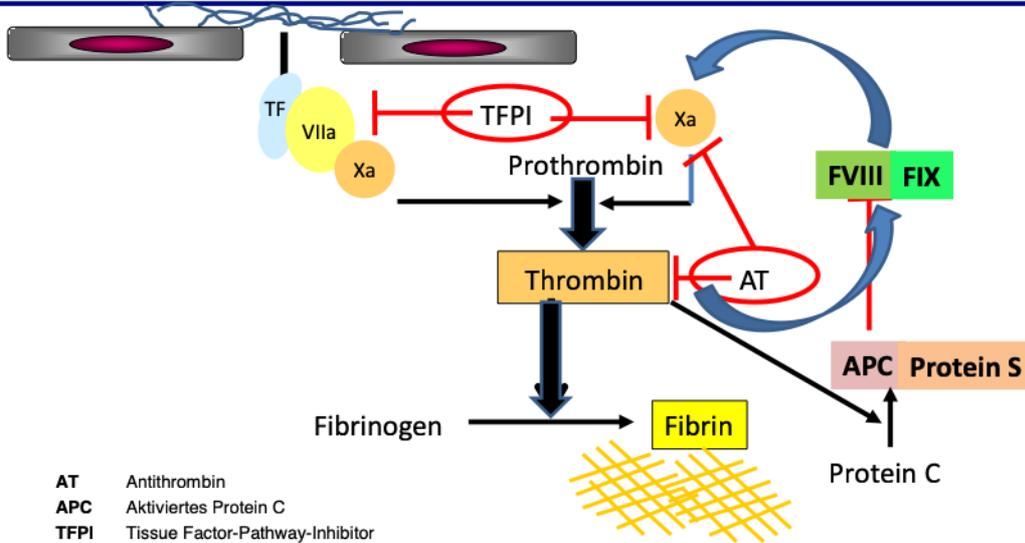
Gerinnung im Gleichgewicht?



Gerinnung (wieder) im Gleichgewicht



Körpereigene Gerinnungshemmung

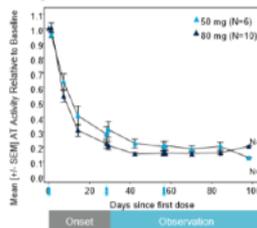


Antithrombinsynthesehemmer

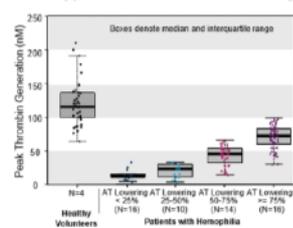
Fitusiran (ALN-AT3)

- Subcutan applizierbares „small interfering RNA (siRNA) therapeutic targeting antithrombin (AT)“
- Chemisch synthetisiert
- Fitusiran kann einmal im Monat subcutan gegeben werden
- Funktioniert bei Patienten mit Hämophilie A und B mit oder ohne Hemmkörper

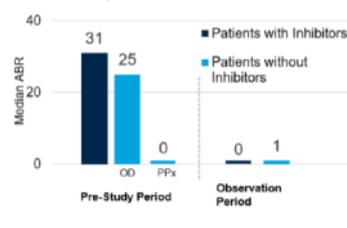
Consistent lowering of AT to ~80% at higher doses of fitusiran



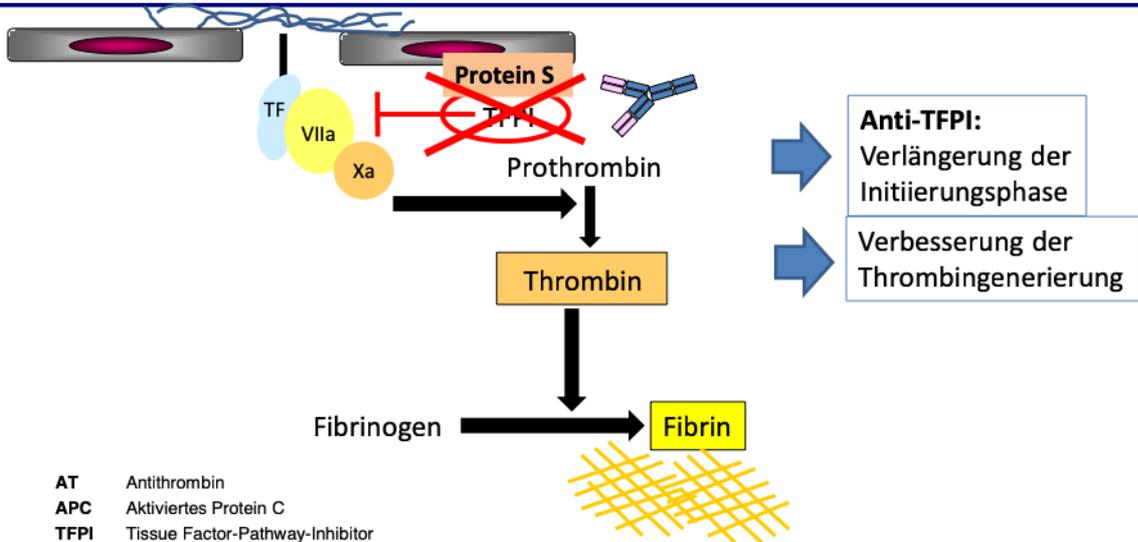
Thrombin generation correlates with AT lowering; medians approach lower end of normal range



Median ABRs show Evidence of Clinical Activity



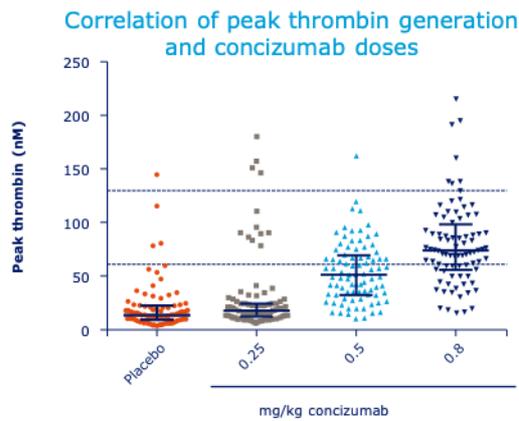
TFPI-Antikörper



TFPI-Antikörper

Antikörper	Eigenschaft	Hemmung von	Entwicklungsstand
Concizumab	Humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper	Kunitz-2	Phase 3
Marstacimab	Humaner monoklonaler IgG1-Antikörper	Kunitz-2	Phase 3
MG1113A	Humaner monoklonaler IgG4-Antikörper	Kunitz-2	Phase 1
BAY 1093884	Humaner monoklonaler IgG-Antikörper	Kunitz-1 und Kunitz-2	Phase 2 abgebrochen (Thrombosen)

Anti-TFPI: Concizumab



Eichler H, et al. *J Thromb Haemost* 2018
Chowdary et al. 2015 *JTH*

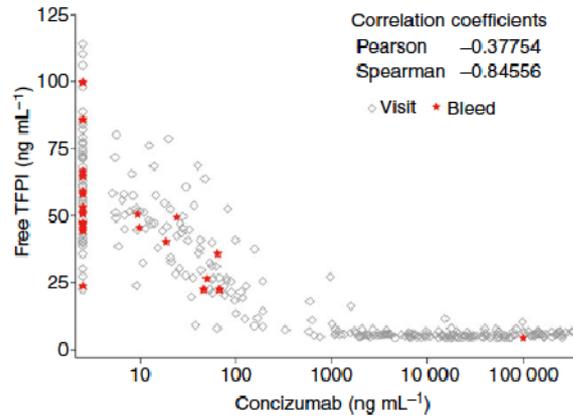
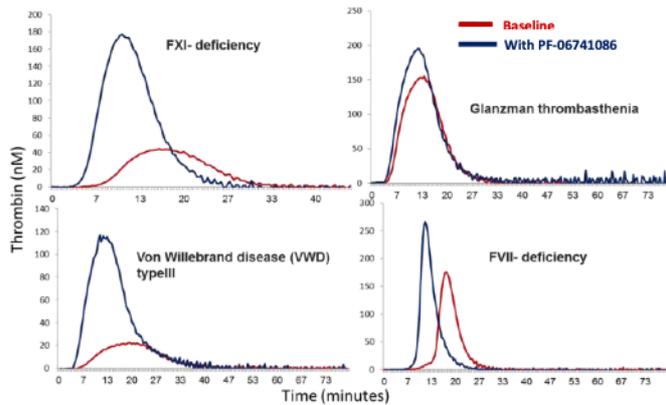


Fig. 4. Scatterplot of free TFPI vs. concizumab levels. Patients had also been treated with FVIII; the bleeding experienced by a patient when concizumab was at a high level was a minor finger cut.

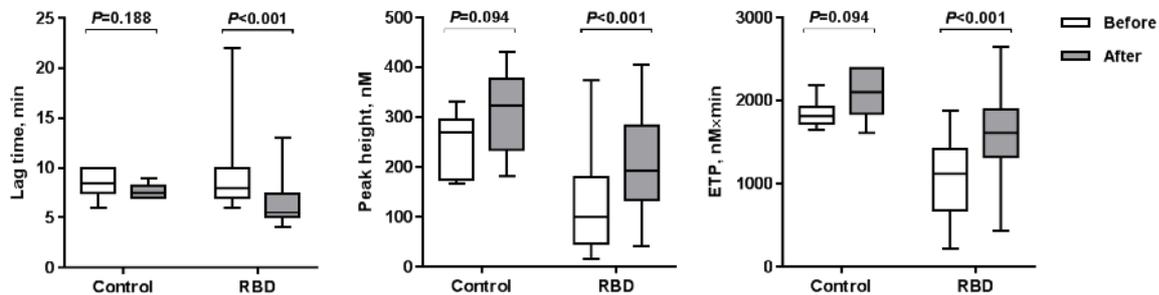
Ausblick: – anti-TFPI bei seltenen Gerinnungsstörungen



RBD: Rare bleeding disorders

Brulman Barazani T, et al. Anti TFPI for Hemostasis Induction in Patients with Rare Bleeding Disorders, an ex vivo Thrombin Generation (TG) Guided Study [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021; 5 (Suppl 2)

- 20 RBD Patienten mit schweren Gerinnungsstörungen :
 - 5x VWD Typ 3, 4x FVII, 3x FXI, 2x FXIII-Mangel
 - je 1x FX, FV+FVIII, Fibrinogen, kombinierter Mangel an Vitamin-K-abhängigen Faktoren, Glanzman-Thrombasthenie und Bernard Soulier



- Diese In-vitro-Daten deuten darauf hin, dass **Marstacimab** ein vielversprechender Ansatz zur Wiederherstellung des hämostatischen Gleichgewichts und zur Korrektur von TG bei verschiedenen RBD sein kann

Brutman-Barazani T, et al. Anti TFPI for Hemostasis Induction in Patients with Rare Bleeding Disorders, an ex vivo Thrombin Generation (TG) Guided Study [abstract]. Res Pract Thromb Haemost. 2021; 5 (Suppl 2)

Vorteile¹

- Funktioniert bei Hämophilie A und B (und möglicherweise anderen)
- Nicht von Faktor-Inhibitoren beeinflusst
- Sollte keine Faktor-Inhibitoren verursachen
- Lange Halbwertszeit, subcutane Applikation

Potenzielle Nachteile

- Kann das Gerinnungssystem destabilisieren
- Thromboserisiko
- Effekt schwer zu messen²
- Kann andere Systeme beeinflussen (Entzündung, Endothel)³
- Schwierigere Blutungsbehandlung
- Anti-Drug-Antikörper können auftreten

1. Laffan MA. Br J Haematol 2016
 2. Chowdary et al. J Thromb Haemost. 2015
 3. Riewald et. Al. PNAS 2001

Die Symptomatik der hereditären Koagulopathien ist variabel

- Faktor VII-, (V-), XI-Mangel schlechte Korrelation von Faktoraktivität mit Blutungsneigung ➡ Blutungsanamnese!
- Bei schwerem FX, FXIII, FII-Mangel häufig ICB, ➡ meist Prophylaxe

Faktorkonzentrate werden aus Plasma gewonnen, gentechnisch hergestellt und ggf. modifiziert zur Halbwertszeitverlängerung

- Alle Therapien zur Behandlung der Hämophilie sind dokumentations-pflichtig nach Transfusionsgesetz

Non-Faktortherapien

- Emicizumab als Non-Faktor-Therapie bei Hämophilie A zugelassen
- Weitere Non-Faktor-Therapien, die in das Gerinnungsgleichgewicht eingreifen, in klinischer Prüfung ➡ potenzielle Optionen für andere schwere hereditäre Koagulopathien