

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
<b>Fibrinogen-Mangel</b>	<b>1 : 1.000.000</b>	4, autosomal
<b>Faktor-II-Mangel</b>	<b>1 : 2.000.000</b>	11, autosomal
<b>Faktor-V-Mangel</b>	<b>1 : 1.000.000</b>	1, autosomal
<b>Faktor-VII-Mangel</b>	<b>1 : 500.000</b>	13, autosomal
<b>Hämophilie A</b>	<b>1 : 10.000</b>	X-chromosomal
<b>Hämophilie B</b>	<b>1 : 60.000</b>	X-chromosomal
<b>Faktor-X-Mangel</b>	<b>1 : 1.000.000</b>	13, autosomal
<b>Faktor-XI-Mangel</b>	<b>1 : 1.000.000</b>	4, autosomal
<b>Faktor-XIII-Mangel</b>	<b>1 : 2.000.000</b>	6 (A), 1 (B) autosomal
<b>VWD (Typ 3)</b>	<b>1 : 100.000</b>	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 ( $\gamma$ -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>
<b>Fibrinogen</b>	2 bis 4 Tage	50-100 mg/kg	>100mg/dl
<b>Faktor II</b>	3 bis 4 Tage	PPSB 20-40 IE/kg	20 -30%
<b>Faktor V</b>	36 Stunden	FFP 15-25 ml/kg	>15 – 20%
<b>Faktor VII</b>	4 bis 6 Stunden	rFVIIa 15-30 µg/kg pdFVII 10-40 IE/kg	>20%
<b>Faktor X</b>	40 bis 60 Stunden	pdFX 10-15 IE/kg, PPSB, FFP	>20-50%
<b>Faktor XI</b>	40 bis 70 Stunden	pdFXI 10-15 IE/kg, FFP	15 -20%
<b>Faktor XIII</b>	11 bis 14 Tage	FXIII 10-40 IE/kg	>20- >30%

**Cave: limitierte Datenlage (Register, Fallserien, Fallberichte)**

## Faktor VII-Mangel

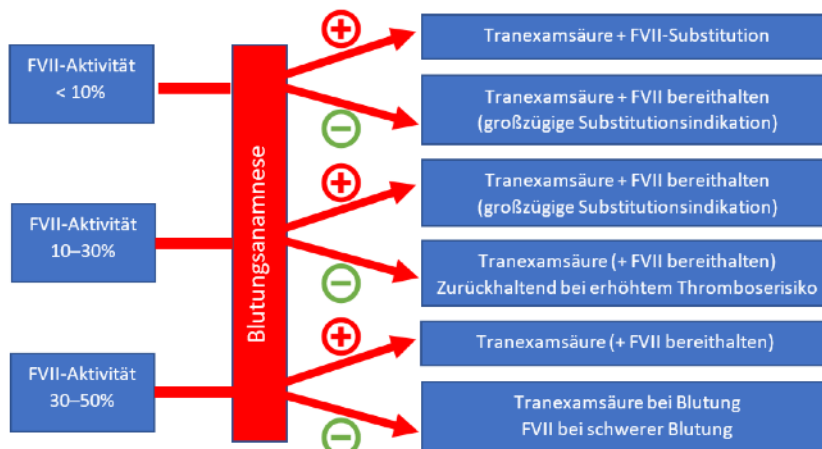
- Häufigster seltener Gerinnungsfaktormangel
- Häufig auffällig durch isolierte Quick-Wert-Erniedrigung

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

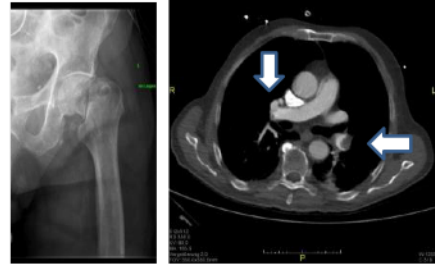
-> Monitoring über Faktor VII-Aktivität.

**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)<sup>1</sup>

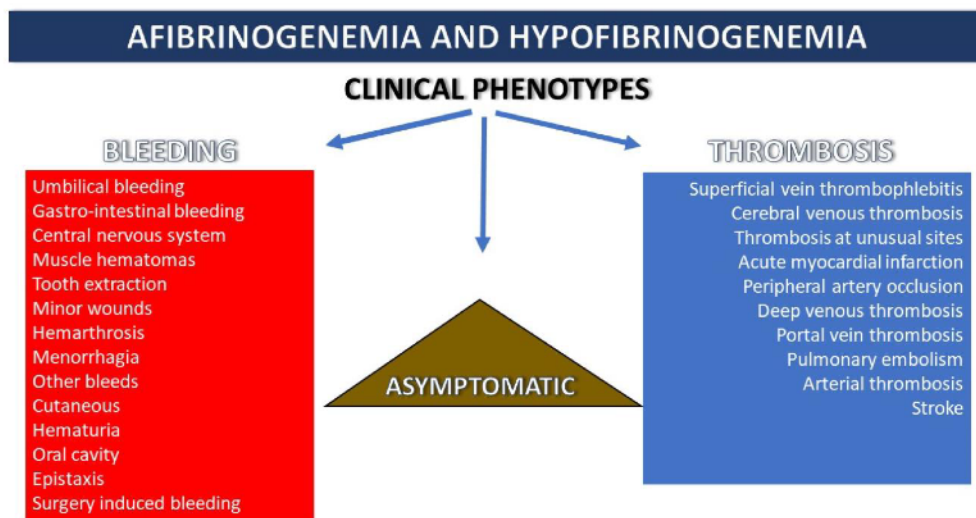
- Erworbener Fibrinogenmangel häufiger

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

Klinische Manifestation von Blutung bis Thrombose

- Individuelles Management<sup>2</sup>
- 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 Restaktivität<sup>1</sup>
  - 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 schützen<sup>2</sup>

- 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

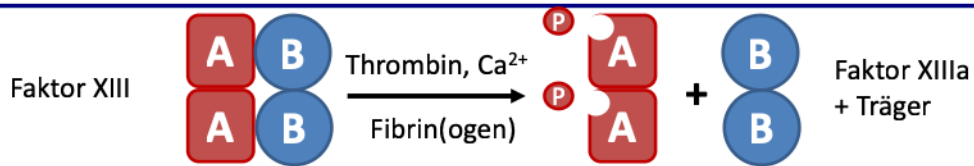
Gute Korrelation der Blutungsneigung mit dem Plasmaspiegel

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%

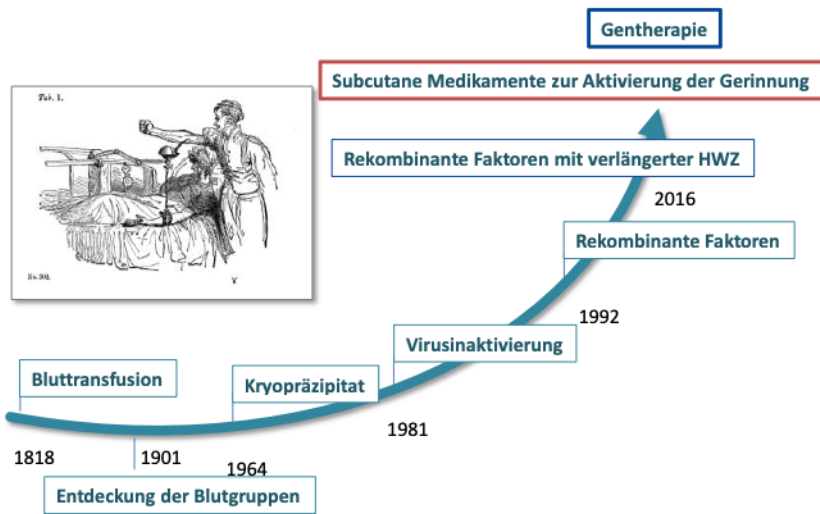
**Cave:** bei Blutungen bei erworbenem FXIII-Mangel auf der Intensivstation höheres Ziel (50-60%)

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

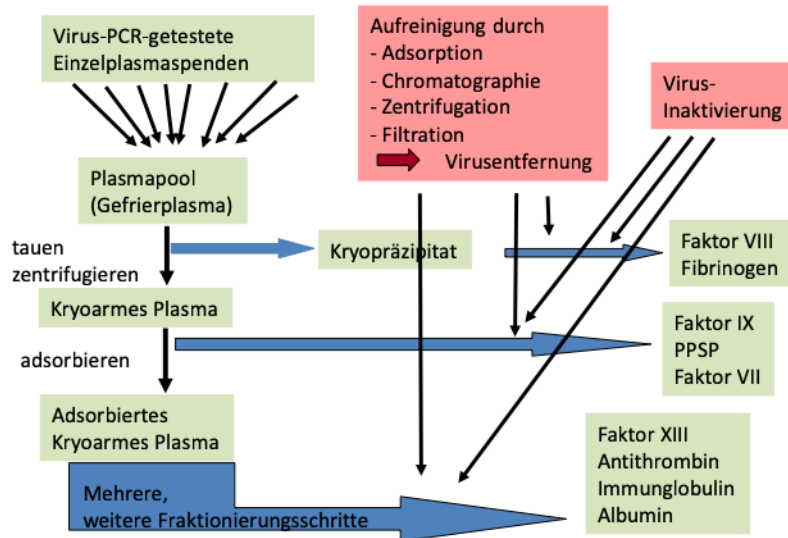
Kleber et al. *Critical Care* 2022; 26-69. Mumford et al. *Br J Haematol* 2014;167:304; Marzia Menegatti and Flora Peyvandi *Blood*. 2019;133(5):415-424; Chuliber et al. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2020 Dec;31(8):511-516; Schmitt et al. *Clin Appl Thromb Hemost* Jan-Dec 2021;27

## 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

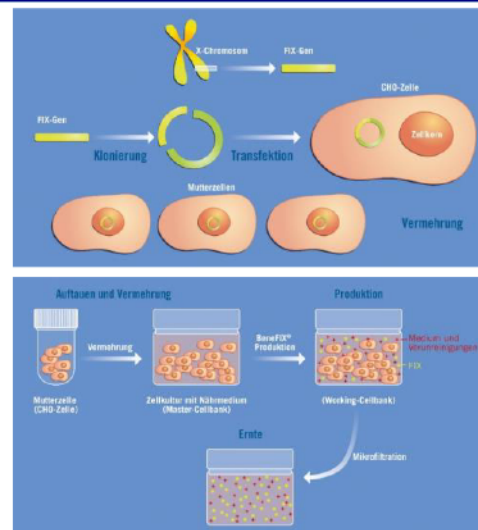


Seit 1994 keine Übertragung von Hepatitis oder HIV durch Faktorkonzentrate bekannt

## Gentechnische Herstellung (rekombinant)

### Voraussetzung:

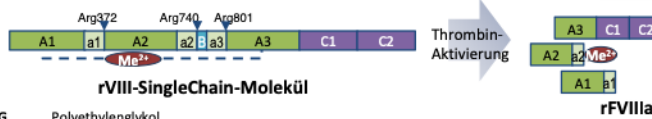
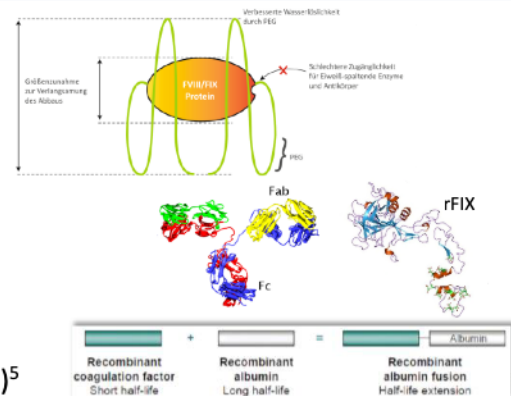
- Entschlüsselung des Faktor VIII/IX-Genes
- Entwicklung eines Zellkultursystems, welches ein großes Protein wie z.B. Faktor VIII produzieren kann (Bakterien nicht geeignet)
- Nach der Ernte mehrfache Filtrationsschritte
- Chromatographische Aufreinigung



## Ansätze zur Verlängerung der Halbwertszeit

### Aktuell verfügbar

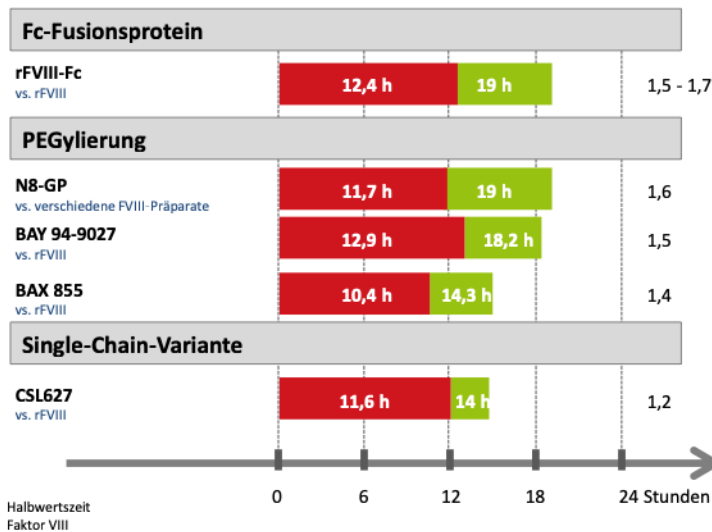
- Chemische Modifikation<sup>1,2</sup>
  - PEGylierung
- Fusionsproteine
  - Fc-Region von Immunglobulin G<sup>3</sup>
  - Rekombinantes Albumin<sup>4</sup>
- Protein-Sequenz-Modifikationen
  - Einzelketten FVIII-Molekül (Single-Chain)<sup>5</sup>



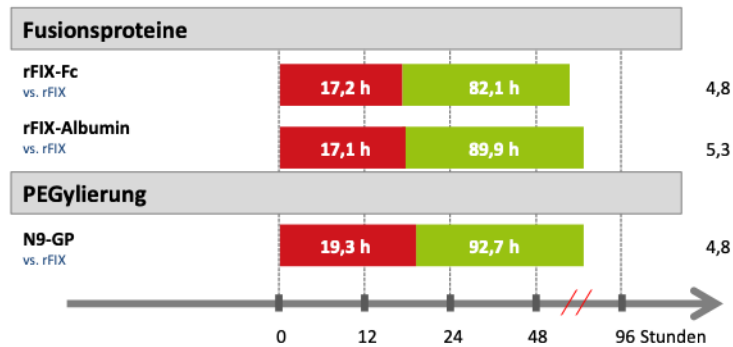
PEG Polyethylenglykol  
FVIII Faktor VIII

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

## HWZ-Verlängerung der Faktor VIII-Produkte

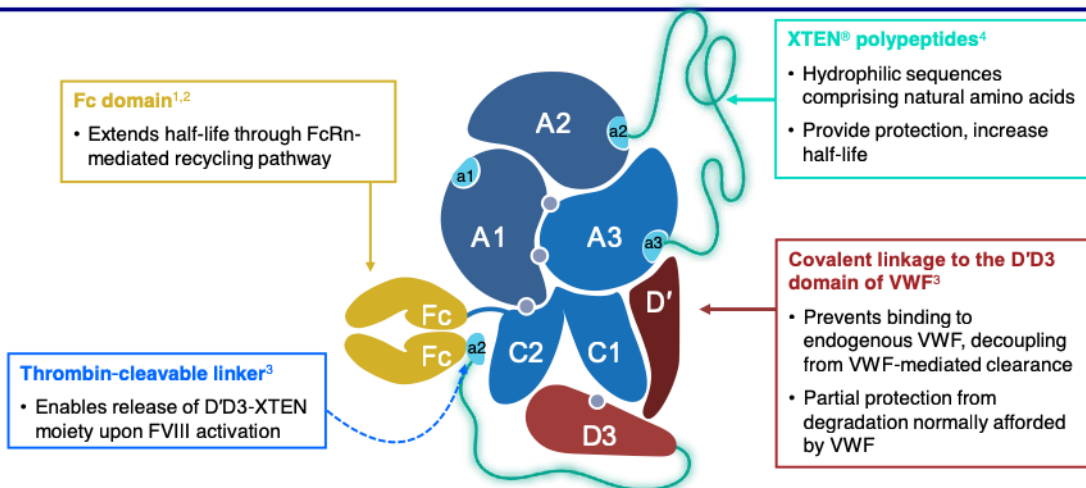


## HWZ-Verlängerung der Faktor IX-Produkte



HWZ Halbwertszeit  
FIX Faktor IX

## Efanesoctocog alfa (rFVIII-Fc-VWF-XTEN):<sup>1-4</sup>



XTEN<sup>®</sup> 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

Efanesoctocog alfa is currently under clinical investigation, and its safety and efficacy have not been evaluated by any regulatory authority

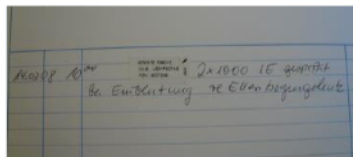
## Grundlagen der Substitutionstherapie

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

## Grundprinzipien der Substitutionstherapie

### 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

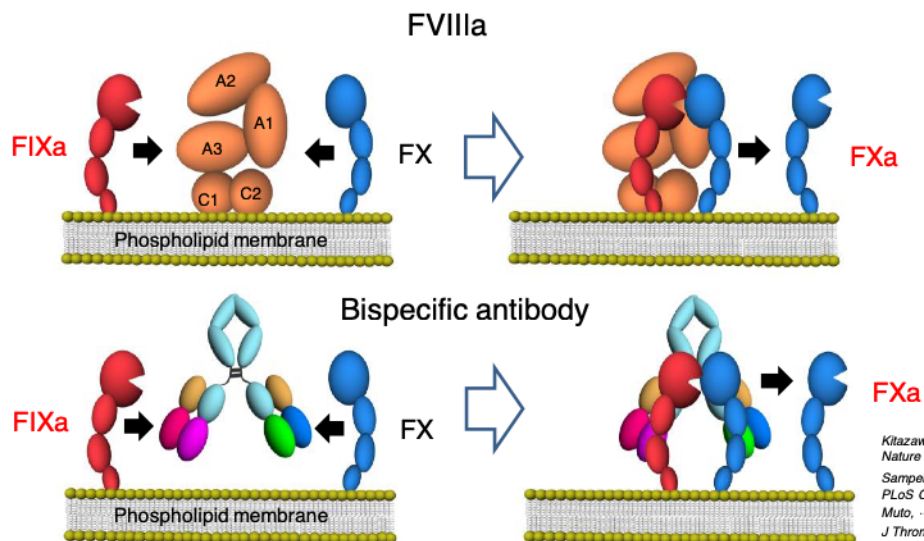
**Cave: Bußgelder bei fehlender oder nicht vollständiger Meldung**

- **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



Kitazawa, -- Shima, Yoshioka, Hattori  
Nature Medicine 2012;18(10):1570  
Sampei, et al.  
PLoS One 2013;8(2):e57479  
Muto, -- Shima, Hattori  
J Thromb Haemost 2014;12:206

## Eigenschaften von Emicizumab

### Emicizumab funktioniert wie „aktivierter FVIII“

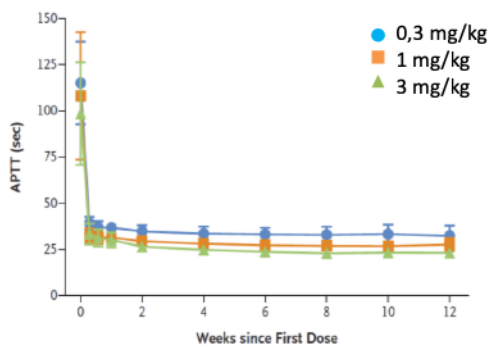
- imitiert FVIII-Funktion, aber mit schwächerer enzymatischer Kinetik
- Aktivität ist Phospholid-abhängig
- Wegen der voraktivierten Form starker Effekt auf aPTT
- Geschätzte hämostatische Aktivität entsprechend Faktor VIII-Aktivität ca. 10-15%

### 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

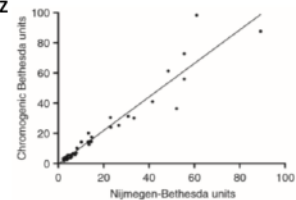
- aPTT basierte Einzelfaktoraktivitäten
- aPTT basierter Bethesda Assay
- aPTT basiertes Protein C / S Assays
- aPTT or ACT zum Heparin-Monitoring
- aPTT basierte APC- Resistenz

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

- Messung des eigenen/ substituierten FVIII, FVIII-Inhibitor

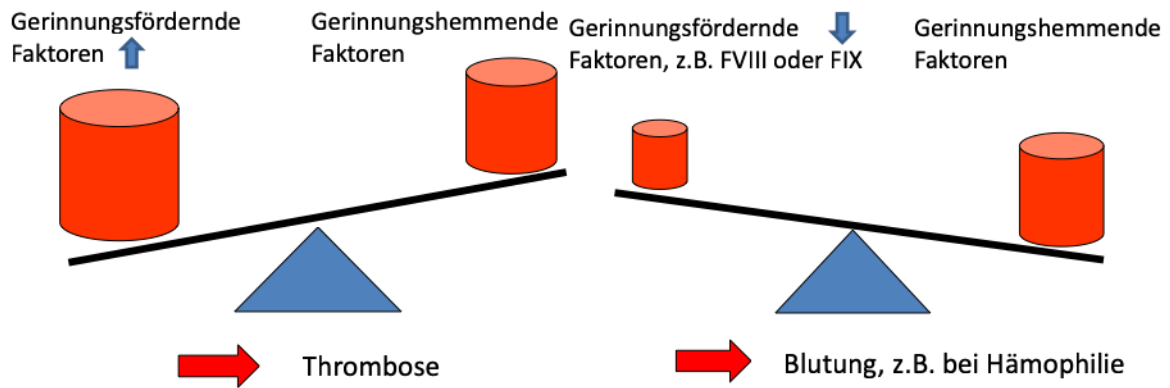
Chromogene Assays mit **humanem** FIX / FX (Hyphen Biophen FVIII:C)

- Messung von Emicizumab

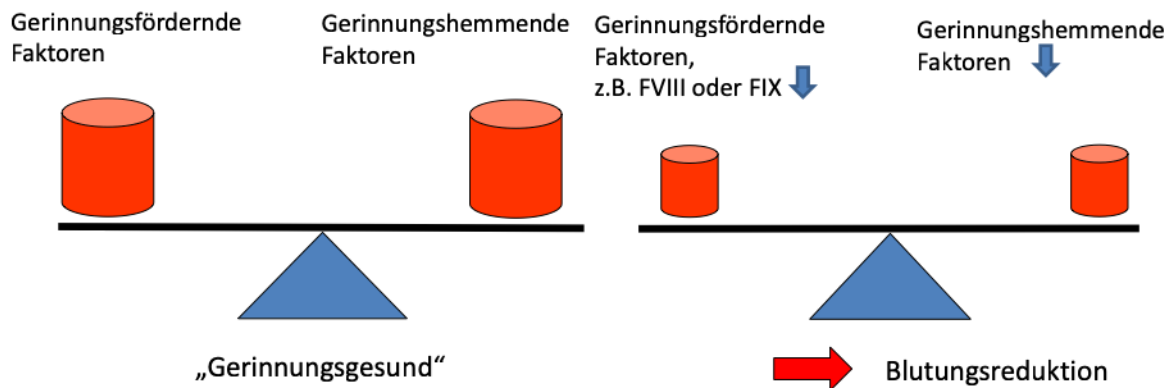


Shima et al N Engl J Med 2016;374:2044-53  
Adamkewicz et al. Haemophilia 2017; 23 (Suppl 3):3-4  
Miller et al. J Thromb Haemost 2013; 11: 1300-9  
Spannagl, Chugai-Symposium at GTH congress 2018

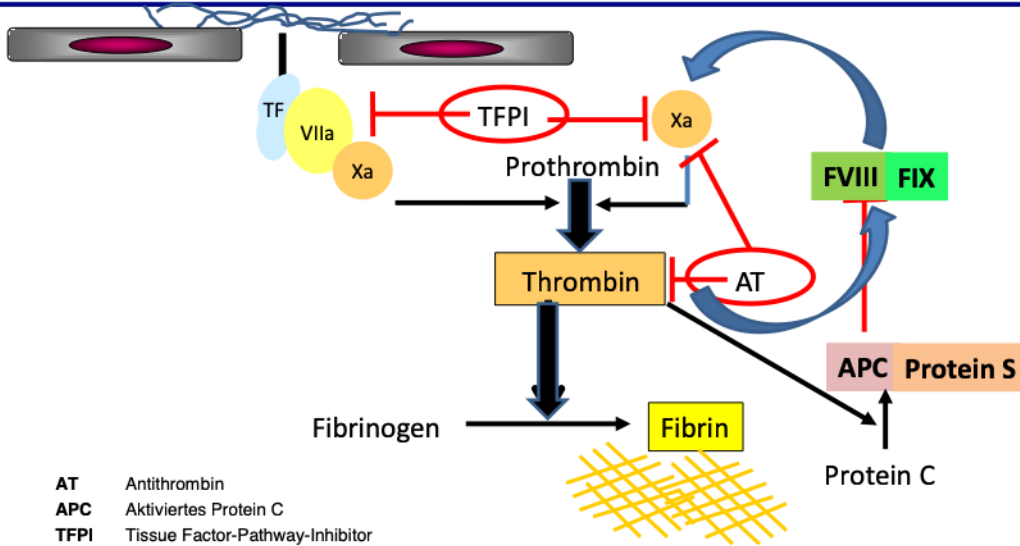
## Gerinnung im Gleichgewicht?



## Gerinnung (wieder) im Gleichgewicht



## Körpereigene Gerinnungshemmung

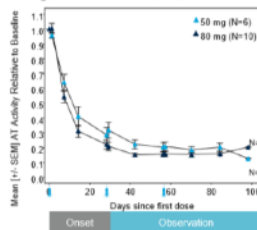


## Antithrombinsynthesehemmer

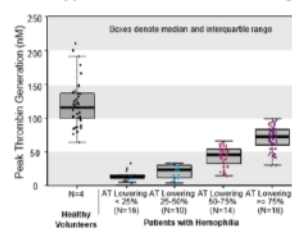
### Fitusiran (ALN-AT3)

- 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

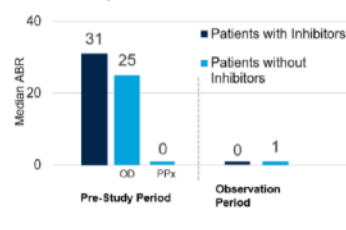
Consistent lowering of AT to ~ 80% at higher doses of fitusiran



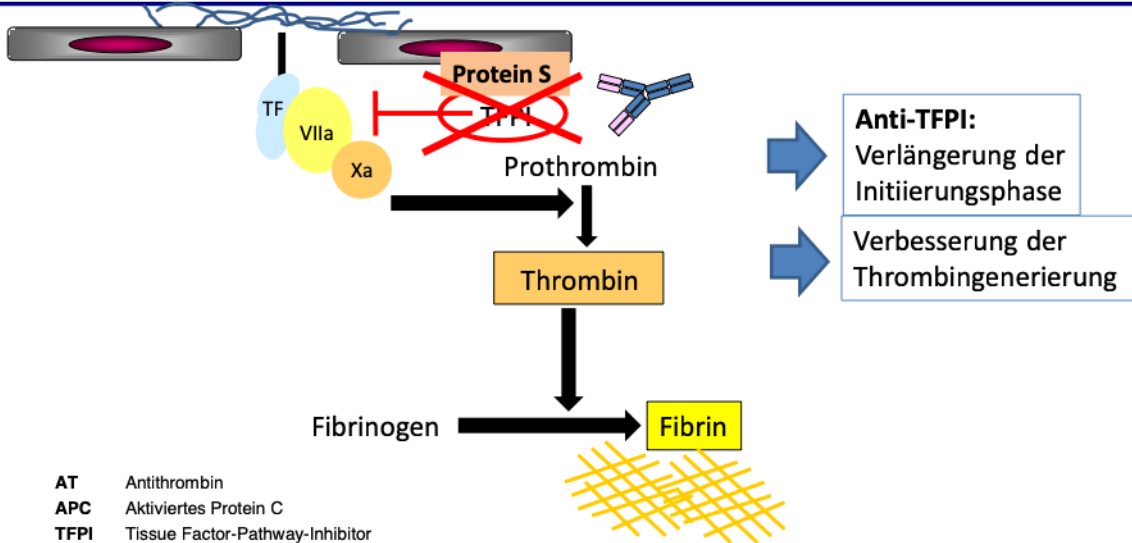
Thrombin generation correlates with AT lowering; medians approach lower end of normal range



Median ABRs show Evidence of Clinical Activity



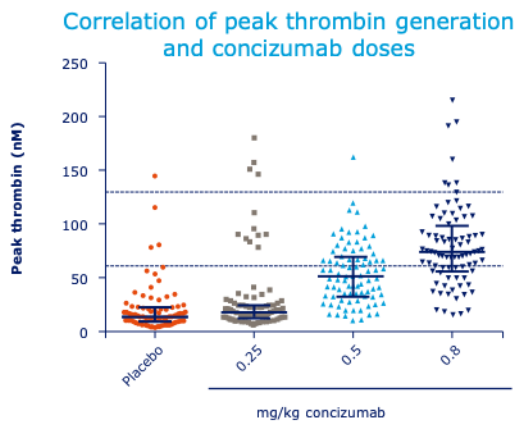
## TFPI-Antikörper



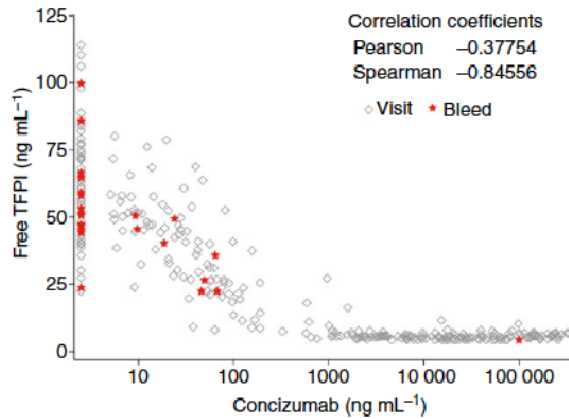
## TFPI-Antikörper

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

## Anti-TFPI: Concizumab

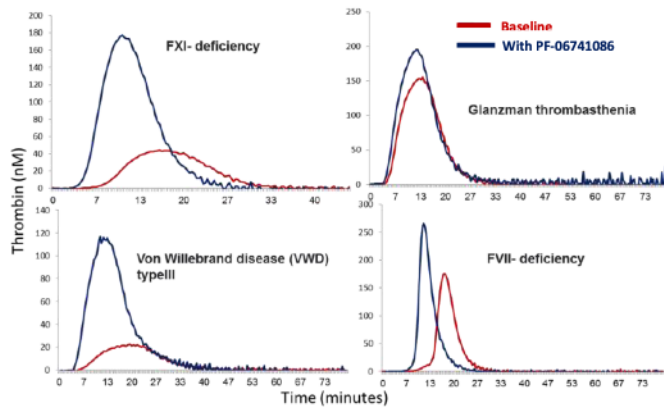


Eichler H, et al. *J Thromb Haemost* 2018  
Chowdary et al. 2015 *JTH*



**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.

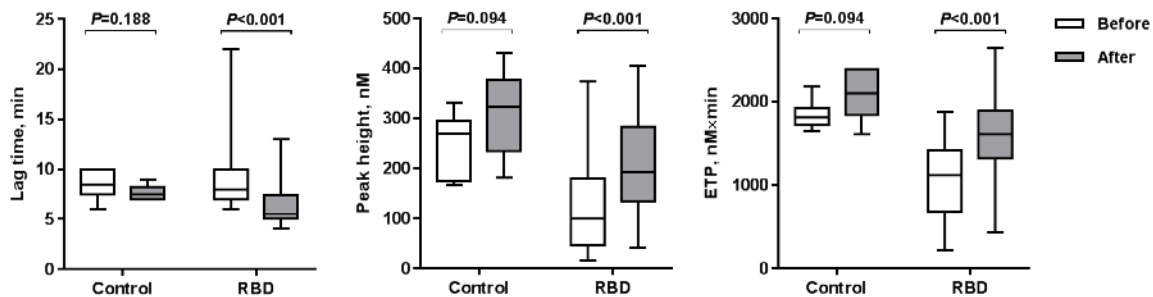
## Ausblick: – anti-TFPI bei seltenen Gerinnungsstörungen



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)

### Vorteile<sup>1</sup>

- 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 messen<sup>2</sup>
- Kann andere Systeme beeinflussen (Entzündung, Endothel)<sup>3</sup>
- 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