

**GTH** Akademie  
**Highlights 2021**

ONLINE

Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

Tag 3  
8. Mai 2021

6.-8. Mai 2021  
**Vorträge der Referenten**



# Inhaltsverzeichnis

## Donnerstag 6. Mai 2021

---

### Hämophilie A und B

Christoph Male, Wien

---

### Erworbene Hämostasestörungen

Andreas Tiede, Hannover

---

### Disseminierte intravasale Gerinnung

Florian Langer, Hamburg

---

## Freitag, 7. Mai 2021

---

### Antithrombozytäre Therapie

Daniel Dürschmied, Freiburg

---

### Antikoagulanzen

Jan Beyer-Westendorf, Dresden

---

### Antiphospholipid-Antikörpersyndrom

Ingrid Pabinger, Wien

---

## Samstag, 8. Mai 2021

---

### Angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen

Barbara Zieger, Freiburg

---

### Von-Willebrand-Erkrankung

Jan-Dirk Studt, Zürich

---

### Vakzine-induzierte thrombotische Thrombozytopenie

Andreas Greinacher, Greifswald

---



## **Veranstalter und Herausgeber**

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.  
Geschäftsstelle  
Gertrudenstr. 9  
50667 Köln

Telefon +49-221-42334626  
mail@gth-online.org  
www.gth-online.org

## **Wissenschaftliche Leitung / Steering Committee**

Prof. Dr. Andreas Tiede, Hannover  
PD Dr. Jan Beyer-Westendorf, Dresden  
Prof. Dr. Andreas Greinacher, Greifswald  
Prof. Dr. Ingrid Pabinger, Wien  
Prof. Dr. Barbara Zieger, Freiburg

© Diese Dokument ist urheberrechtlich geschützt. Die Weitergabe der Inhalte - im Gesamten oder in Teilen - ist grundsätzlich untersagt. Es dürfen keinerlei Kopien oder Abschriften - auch in digitaler Form - gefertigt werden. Ausnahmen bedürfen der schriftlichen Genehmigung der GTH.

## **Produkthaftung**

Die Informationen der einzelnen Beiträge sind von den Autoren mit der berufüblichen Sorgfalt erbracht und auf Grundlage des jeweils neuesten Standes der Wissenschaft entstanden. Die Autoren und der Veranstalter übernehmen keinerlei Haftung für etwaige Personen- oder Sachschäden, die durch den Rückgriff auf die wissenschaftlichen Beiträge entstanden sind.



Vortrag von:

Barbara Zieger

Angeborene  
Thrombozytenfunktionsstörungen

# Angeborene Thrombozytopenien/-pathien

Prof. Dr. Barbara Zieger, MME

Leiterin der Sektion Pädiatrische Hämostaseologie

Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin,  
Universitätsklinikum Freiburg

GTH | Akademie  
**Highlights 2021**  
ONLINE

Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

# Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

Teilnahme an Studien oder Forschungsförderung:

CSL Behring, Takeda, Biotest

Honorare für Vorträge oder Beratung:

CSL Behring, Grifols, Takeda

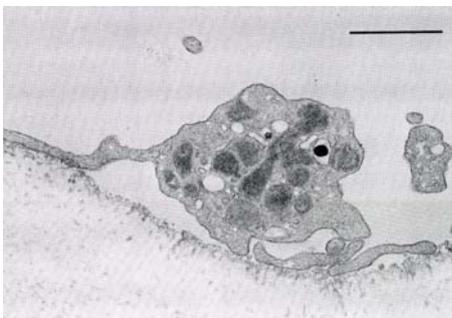
GTH | Akademie  
**Highlights 2021**  
ONLINE

Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

## Agenda

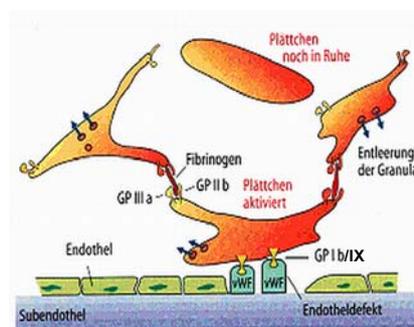
1. Einführung
2. **Highlight 1:** Angeborene Thrombozytopathien mit normaler Thrombozytenzahl: Phänotyp, Genotyp und diagnostische Strategie
3. Fallbeispiele von Patienten mit angeborenen Thrombozytopenien/-pathien
4. **Highlight 2:** Phänotypen-/Vererbungsvariabilität am Beispiel des Integrinrezeptors  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$
5. Fallbeispiele von Patienten mit angeborenen Thrombozytopenien/-pathien
6. **Highlight 3:** Phänotypenvariabilität am Beispiel des Hermansky Pudlak Syndroms
7. Fallbeispiele von Patienten mit angeborenen Thrombozytopenien/-pathien
8. Fazit

## Primäre Hämostase



Hemostasis and Thrombosis,  
 Colman RW, 1994

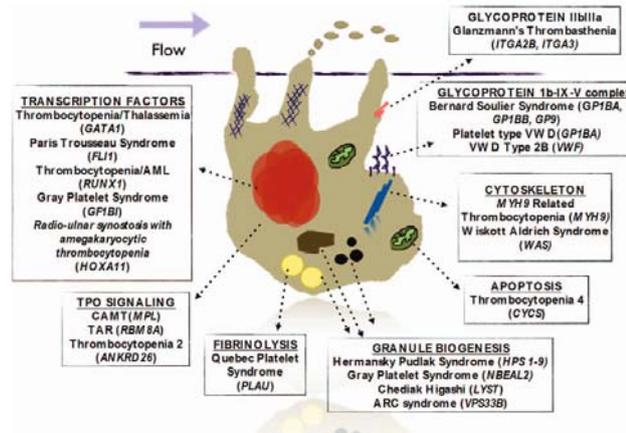
Elektronenmikroskopie: aktivierter Thrombozyt



Schneppenheim R. Hämophilie  
 und VWS 2004

Schematische Darstellung: Aktivierung, Adhäsion u. Sekretion  
 von aktivierten Thrombozyten nach Endothelverletzung

## Angeborenen Thrombozytopenien/pathien Inherited platelet disorders (IPD)



- Blutungsneigung unterschiedlichen Schweregrades
- Verursacht durch genetische Varianten in Genen, die mit Funktion und/oder der Formation von Thrombozyten aus Megakaryozyten assoziiert sind
- Über 60 Gene sind in der kuratierten Liste der ISTH aufgeführt (Megy et al, 2019)

Megy et al., J Thromb Haemost. 2019;17:1253–1260

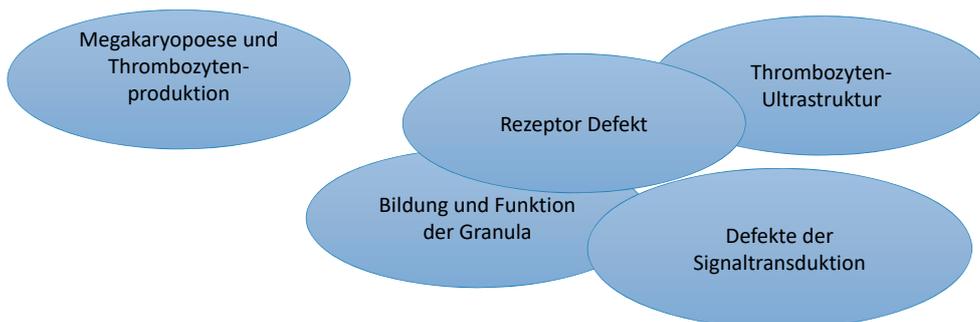
## Angeborene Thrombozytopathien/-penien

- Heterogene Gruppe seltener angeborener hämorrhagischer Erkrankungen
- Bei normaler oder abnormaler Thrombozytenzahl
- Mit oder ohne veränderte Thrombozytenfunktion

Angeborene Thrombozytopenien

oder/und

Angeborene Thrombozytopathien



# Highlight 1

Nurden et al.

Inherited platelet diseases with normal platelet count: phenotypes, genotypes and diagnostic strategy

Hematologica, 2021, 106(2), 337-350

Nurden and Nurden  
 Inherited thrombocytopenias: history, advances and perspectives  
 Hematologica, 2020, 105(8), 2004-2019

## I. Rezeptordefekte

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
<b>1. Bernard Soulier Syndrom (BSS)</b>	<b>GPIb/VI/IX</b>	<b>GP1BA, GP1BB, GP9 / AR, AD</b>
2. Plättchentyp von Willebrand -Erkrankung (PTvWD)	GPIb/VI/IX (genauer: GPIb <sub>α</sub> vWF-Bindungsstelle)	GP1BA / AD („Gain of function“)
<b>3.1. Glanzmann Thrombasthenie (GT)</b> <b>3.2. Autosomal dominante Makrothrombozytopenie</b>	<b>α<sub>IIb</sub>β<sub>3</sub> (GPIIa/IIIb)</b>	<b>ITGA2B, ITGB3 / AR</b> <b>ITGA2B, ITGB3 / AD</b>
4. Defekte der Kollagenrezeptoren: α <sub>2</sub> β <sub>1</sub> GPVI	α <sub>2</sub> β <sub>1</sub> (GPIa/IIa) GPVI	ITGA2 / AD GP6 / AR
5. Defekte des Thrombin-Rezeptors	PAR1, PAR4	F2R
<b>6. ADP-Rezeptor-Defekte</b>	<b>P2Y<sub>12</sub>-Rezeptor</b>	<b>P2RY12 / AR, AD</b>

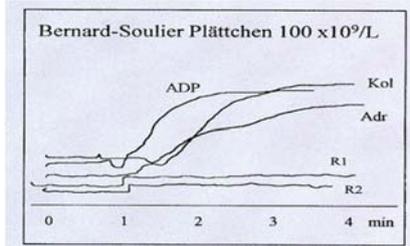
AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant



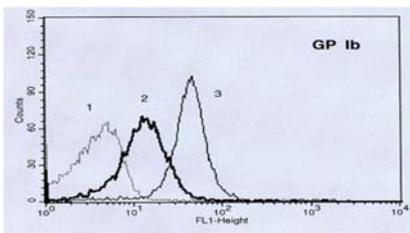
# Fallbeispiel: Bernard-Soulier-Syndrom (BSS)

## Biochemische Analysen

### Thrombozytenagglutination



### Durchflusszytometrie



## Molekulargenetik

### ➤ GP9: Homozygote Missense-Mutation c.182A>G → p.Asn61Ser (p.N45S)

- rs5030764 (dbSNP)
- Sehr seltene Variante (MAF<0,007) in Exom-Datenbanken (ESP/ExAC)
- *In silico* Krankheitsvorhersage: pathogen (SIFT, MutTaster, PolyPhen2)

- Expressionsstudie\*: reduzierte GPIb/IX/V Expression
- Europäische Founder Mutation

Gengenbacher et al., Schweiz Med Wochenschr 1996; \*Sae-Tung et al., Blood 1996, Savoia et al., Human Mutation 2014; Boeckelmann et al., Blood Cells Mol Dis. 2017

# Europäische Founder Mutation (BSS)

GP9:c.182A>G → p.Asn61Ser (p.N45S)

Fam-ID	Pat-ID (Gesch.)	Alter	Epistaxis	Vermehrt Hämatome	Menorrhagie	Vermehrte Blutung nach	Ohne vermehrte Blutung nach	Auffällig wegen	Fehldiagnose: ITP
1	1 (w)	66	ja	ja	ja	Zahnextraktion, Knie-OP		Thrombozytopenie	
1	2 (w)	55	ja	ja	nein	Sectio, Appendektomie		Thrombozytopenie	ja 1990, Therapie abgelehnt
1	3 (w)	74	nein	nein	ja	Sectio (nach 7 normalen Geburten)	Knie-OP	Familiendiagnostik	
1	4 (m)	38	nein	nein	-	-	Herzklappen-OP, Armfraktur	Familiendiagnostik	
3	1 (w)	32	ja	nein	nein	Interruptio		Thrombozytopenie	ja
5	1 (w)	46	nein	ja	nein	-	Zahnextraktion, Haut-OP	Thrombozytopenie	
5	2 (w)	48	nein	ja	nein	-	Zahnextraktion	Thrombozytopenie	ja, Therapie mit Prednison erfolglos
6	1 (w)	14	nein	nein	nein	-	-	Thrombozytopenie	

- 8 homozygote Mutationsträger aus 4 Familien
- Meist milder Phänotyp, **Cave:** Blutungsereignisse nach Operationen möglich
- Fehldiagnose: ITP

## Fallbeispiel: Glanzmann-Thrombasthenie (GT)

### Quantitativer od. qualitativer Defekt des Integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ - Rezeptors (GPIIb/IIIa, Fibrinogenrezeptor)

Kandidatengene: *ITGA2B*, *ITGB3*

Vererbung: autosomal rezessiv

### 3 Monate alter Säugling (34 SSW.):

Petechien

Eltern: konsanguin

### Labor:

Thrombozytenzahl/-größe normal

Blutungszeit  $\uparrow$  (>10 min)

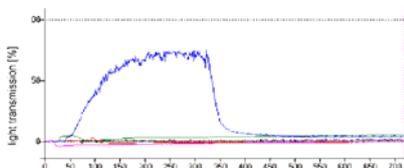
Thrombozytenfunktion pathologisch



Vannier et al., *Klin Padiatr* 2010; 222:150-153

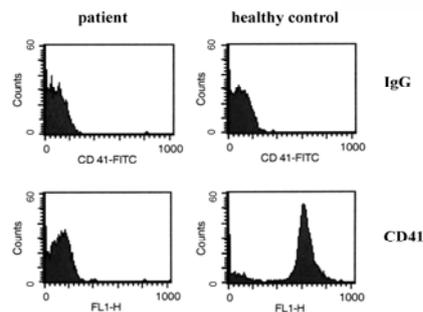
## Fallbeispiel: Glanzmann-Thrombasthenie (GT)

### Thrombozytenaggregation

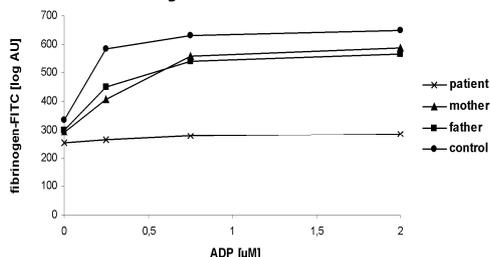


stimulation	maximum aggregation	maximum grade
/ collagen [2.0 µg/ml]	5.6 %	20.1 %
/ ADP [2 µmol/l]	no aggregation	-
/ epinephrine [8 µmol/l]	1.0 %	3.0 %
/ arachidonic acid [0.5 mg/ml]	no aggregation	-
/ ristocetin [1.2 mg/ml]	70.9 %	55.7 %

### Durchflusszytometrie



### Durchflusszytometrie



Vannier et al., *Klin Padiatr* 2010; 222:150-153

### Genetik:

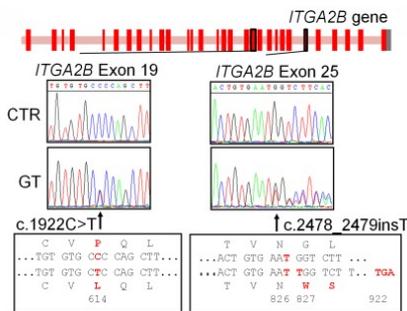
Homozygote 1 Basenpaar Deletion (c.175delG) in *ITGA2B*  
 $\rightarrow$  p.Asp59Thrfs\*52 (Frameshift und vorzeitige Termination)

## Fallbeispiel 2: Glanzmann-Thrombasthenie (GT)

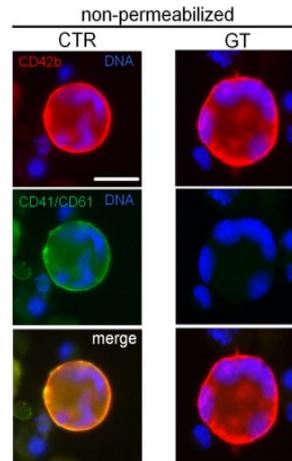
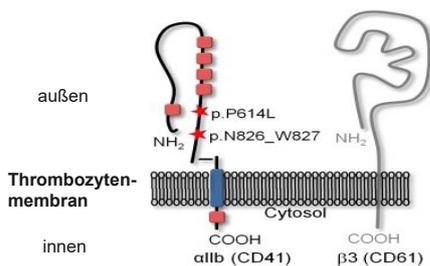
Compound heterozygot  
Mutationen im *ITGA2B*-Gen

Immunfluoreszenzfärbungen von CD42b (rot)  
und CD41/CD61 (grün)

Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie



Verkürztes  $\alpha$ IIb-Protein (CD41)



Megakaryozyten (GT) und Kontrollzellen (CTR) in nicht-permeabilisierten Zellen (human induced pluripotent stem cells, hiPSCs)

Orban et al., *PLoS One* 2015; 10:e0115978

## Highlight 2: Phänotyp und Vererbungsmodus abhängig von Lokalisation der pathogenen Varianten in Integrin $\alpha$ IIb $\beta$ 3

Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

Akuta et al.

Knock-in mice bearing constitutively active  $\alpha$ IIb(R990W) mutation develop macrothrombocytopenia with severe platelet dysfunction

*J Thromb Haemost.*, 2020, Feb;18(2), 497-509

Favier et al.

Mutations of the integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 intracytoplasmic salt bridge cause macrothrombocytopenia and enlarged platelet  $\alpha$ -granules

*Am J Hematol.*, 2018, 93:195–204

## AR oder AD? → GT oder Makrothrombozytopenie?

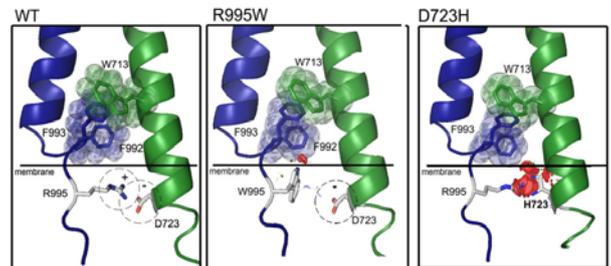
### Mutations of the integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$ intracytoplasmic salt bridge cause macrothrombocytopenia and enlarged platelet $\alpha$ -granules (Favier et al. 2018)

#### 3 Familien mit autosomal dominanter Makrothrombozytopenie und milder bis moderater Blutungsneigung:

- Moderate bis milde Thrombozytopenie
- Aggregometrie → pathologisch nach Aktivierung mit ADP, TRAP, Ara, Kollagen u. Ristocetin
- Durchflusszytometrie → **verminderte  $\alpha_{IIb}\beta_3$  Oberflächenexpression**

#### Molekulargenetik:

- Heterozygote Varianten → bei zwei Familien zum Aminosäureaustausch in  $\alpha_{IIb}$  (**p.R995W**) und bei einer Familie in  $\beta_3$  (**p.D723H**)
- Veränderungen betreffen Salzbrücke zwischen den beiden Untereinheiten in der zytoplasmatischen Region und die sterische Interferenz



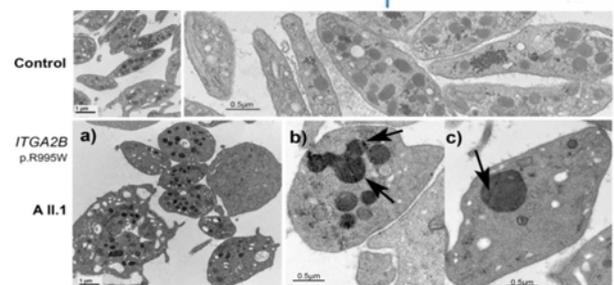
Varianten R995W und D723H beeinflussen Wechselwirkungen zwischen den Transmembran- und Zytoplasmatischen Domänen (In Silico PyMOL-Modellierung blau  $\alpha_{IIb}$ , grün  $\beta_3$ )

Favier et al., *Am J Hematol.* 2018;93:195–204.

- **Elektronenmikroskopie der Thrombozyten:** bei allen IP **Makrothrombozyten**, erhöhte Anzahl von Vakuolen
- Vor allem IP aus Familien mit ***ITGA2B* (p.R995W)** Variante → **vergrößerte  $\alpha$ -Granula**
- Bei IP mit *ITGB3* (p.D723H) Variante → weniger oft vergrößerte  $\alpha$ -Granula

#### Vermuteter Mechanismus:

Beeinträchtigt Zytoskelettbau durch konstitutiv aktiviertes  $\alpha_{IIb}\beta_3$  (Bury et al., *Haematologica* 2016)



Transmissionselektronenmikroskopie von Thrombozyten des Indexpatienten (IP) aus Familie A im Vgl. zur Kontrolle.

IP A II.1 (*ITGA2B*: R995W): vergrößerte Thrombozyten mit Heterogenität in der Granulaverteilung und gelegentlich vorhandenen riesigen  $\alpha$ -Granula (b, c) → manchmal Fusion zu zeigen scheinen (s. Pfeile in b).

Favier et al., *Am J Hematol.* 2018;93:195–204

## Bestätigung der Makrothrombozytopenie im Mausmodell

Sowohl eine homo- als auch eine heterozygote R990W-Mutation führt im Mausmodell zu einer Makrothrombozytopenie → **Level 3 Evidenz für kuratierte Gene durch den Expertenrat der ISTH**

Die Thrombozyten sind im Vergleich zur Kontrolle vergrößert und die Thrombozytenanzahl deutlich reduziert

Akuta et al., *J Thromb Haemost.* 2020 Feb;18(2):497–509

**Bedeutung für die klinische Praxis**

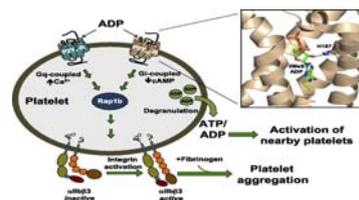
- Autosomal dominante Varianten in den GT-Kandidatengenen können zu Makrothrombozytopenie und Thrombozytopathie führen
- Jede kongenitale Thrombozytopenie sollte korrekt charakterisiert werden, um Falschdiagnosen (z.B. Immunthrombozytopenie) und unnötige Therapien (z.B. Kortikosteroid-Therapie) zu vermeiden

**Thrombozyten P2Y<sub>12</sub> ADP Rezeptor (P2Y<sub>12</sub>R)-Defekt**

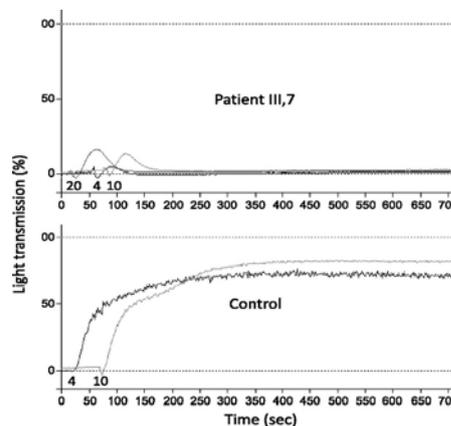
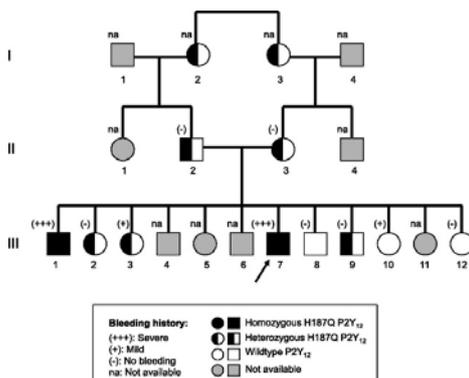
**Anamnese**

45 J alter türk. Mann:  
 Rez. Epistaxis, postoperative Blutg. nach Zahnextraktion

57 J alter Bruder:  
 Ausgeprägte Blutungsneigung



**Stammbaum**



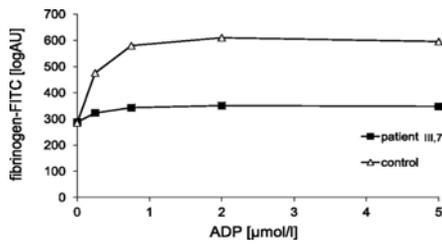
Aggregation nach Stimulation mit 4-20 μM ADP

Aggregation nach Stimulation mit anderen Agonisten

Lecchi et al., Blood 2015; 125:1006-1013

# Thrombozyten P2Y<sub>12</sub> ADP Rezeptor (P2Y<sub>12</sub>R)-Defekt

## Fibrinogenanbindung ist erniedrigt



## Thrombozytäre ATP Sekretion nach Stimulation mit ADP ist reduziert

Agonist	Released ATP (nmol/10 <sup>6</sup> platelets)		Normal range*
	Patient III-7, experiment 1	Patient III-7, experiment 2	
ADP (4 µM)	Undetectable	Undetectable	0.02-0.98 (n = 96)
ADP (20 µM)	Undetectable	Undetectable	0.04-0.61 (n = 59)
Collagen (2 µg/mL)	0.46	0.47	0.17-0.93 (n = 62)
U46619 (0.5 µM)	0.02	0.03	0.02-1.03 (n = 72)
TRAP-6 (10 µM)	Not done	0.17	0.01-1.08 (n = 41)

## Anzahl der Bindungsstellen (Bmax) pro Thrombozyt

Table 3. Binding studies of [<sup>3</sup>H]PSB-0413 on intact platelets from the propositus (III-7) and his brother (III-1) and 10 healthy controls

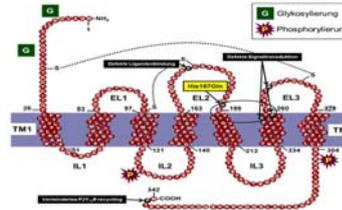
	Patient III-7, experiment 1	Patient III-7, experiment 2	Patient III-1	Healthy controls* (n = 10)
Bmax (sites per platelet)	285	436	693	425 ± 50
K <sub>D</sub> (nM)	8.4	33.0	19.0	3.3 ± 0.6

\*Means ± SD.

Bmax (binding sites per platelet) normal, jedoch Wert der Dissoziationskonstante (K<sub>D</sub>) in Patiententhrombozyten höher als im Normalkollektiv, d.h. Affinität ist erniedrigt

## Molekulargenetik

Homozygote Mutation P2RY12 c.847T>A → p.His187Gln (in TM5-Region des Rezeptors); His187: wichtig für Agonisten- und Antagonistenbindung



Lecchi et al., Blood 2015; 125:1006-1013

Normale Expression des Rezeptors, jedoch erniedrigte Affinität für seine Liganden

# Zusammenfassung Rezeptordefekte

## Bedeutung für die klinische Praxis

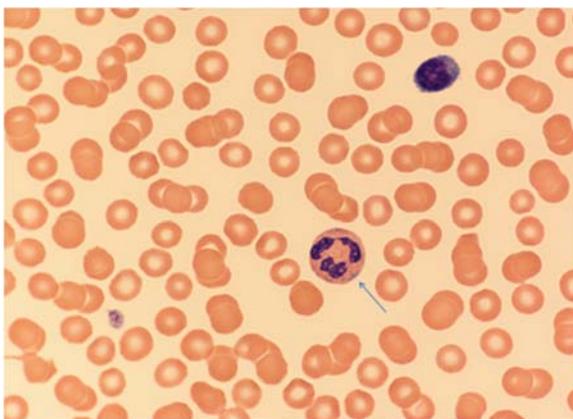
- Thrombozytenaggregometrie nach Born → gute Erkennung von best. Thrombozytenrezeptordefekten (z.B. BSS, GT, ADP-Rezeptordefekt)
- Durchflusszytometrie → bessere Diagnosestellung dieser Thrombozytenrezeptordefekte; jedoch etwa 30 % der Patienten mit GT-Phänotyp (mittels Durchflusszytometrie) haben keine GT
- Molekulargenetische Untersuchung → endgültige Diagnosestellung
- Medikamentenanamnese → sehr wichtig
- Ausschluss anderer Erkrankungen → essentiell

## II. Zytoskeletdefekte

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus	Assoziationen
1. MYH9-assoziiierter Thrombozytendefekt	Nicht-Muskel-Myosins Typ IIA (NMMHC-IIA)	<i>MYH9</i> / AD	Leukozyteninklusionen (Döhle Körperchen) Hörverlust (FTS, EPS), Katarakt (FTS), Hereditäre Nephritis (FTS, EPS)
2. Filamin A-Defekt	Filamin A Protein-Kinase A	<i>FLNA</i> / XL <i>PRKACG</i>	
3. $\alpha$ -Actinin 1-Defekt	$\alpha$ -Actinin 1	<i>ACTN1</i> / AD	
4. $\beta$ 1-Tubulin-Defekt	$\beta$ 1-Tubulin	<i>TUBB1</i> / AD	
5. Wiskott-Aldrich-Syndrom	WASP	<i>WAS</i> / X	Ekzem, Immundefekt, ↑ Risiko für Auto-Immunerkrankungen
6. ADAP-Defekt (s. auch Kapitel IV.6)	Adhesion and degranulation-promoting adaptor protein (ADAP)	<i>FYB</i> / AR	

AD: autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv; XL: X-linked

## Fallbeispiel: MYH9-assoziiierter Thrombozytendefekt



Leukozyteninklusionskörperchen (Pfeil)

### Symptome:

Milde Blutungssymptomatik

### Labor:

- Thrombozytopenie, Riesenthrombozyten, Leukozyteninklusionskörperchen
- Kann mit Hörminderung, Nephritis, Katarakt assoziiert sein
- Vererbung: autosomal dominant

**Molekulargenetik:** *MYH9* heterozygote Deletion c.3142\_3162del (p.Lys1048\_Glu1054) in Exon 24

# Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)

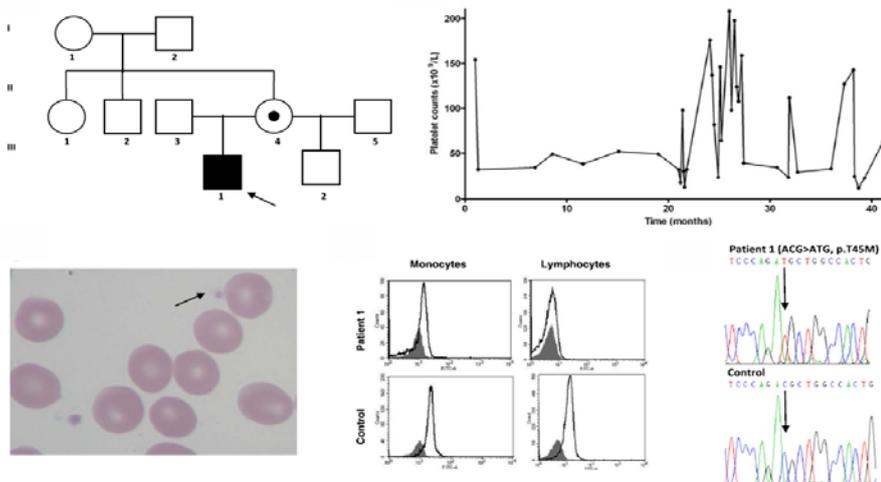
**Ursache:** Mutation im WAS-Gen

**Symptome:** Ekzeme, Immunerkrankung, Mikrothrombozytopenie

**WAS-Protein (WASP):** reguliert Aktinfilamentorganisation im Zytoskelett

- a) Störungen bei Bildung und Aufbau des Zytoskeletts
- b) Erhöhte Abbaurrate der Thrombozyten → Thrombozytopenie
- c) δ-Granulasekretion vermindert

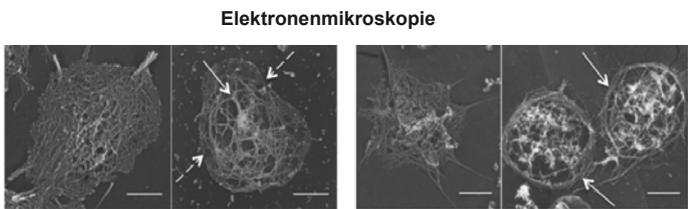
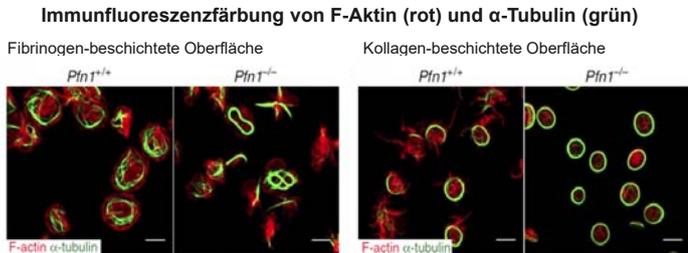
# Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)



- Patient mit intermittierendem Muster von Thrombozytopenie und niedrigem MPV
- geringe Expression des WASP in Leukozyten
- Mutation im WAS-Gen (→p.Thr45Met)

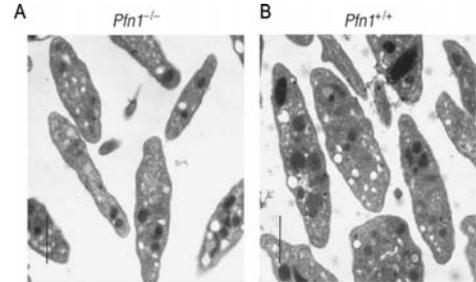
# Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS)-like platelet defect bei Mutationen im *WIPF1*- oder *Profilin*-Gen

***WIPF1*-Gen kodiert für WASP-interagierendes Protein (WIP):**  
WIP bildet Komplex mit WASP  
Mutation im *WIPF1*-Gen → WASP-Mangel  
WIP/WASP-Komplex interagiert mit Profilin (Pfn1) → reguliert Aktinzytoskelett



Veränderte Organisation der Mikrotubuli

**Transmissionselektronenmikroskopie**



A) Mikrothrombocytopenie in *Pfn1*<sup>-/-</sup>-Mäusen;  
B) Normalkollektiv

Bender et al., *Nat Commun* 2014; 5:4746

## III. Thrombozytäre Sekretionsdefekte

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
<b>1. <math>\alpha</math>-Granula-Defekte</b>		
<b>1.1. Gray-platelet-Syndrom (GPS)</b>	<b>Neurobeachin-like 2</b>	<b><i>NBEAL2</i> / AR</b>
1.2. Arthrogyrosis-renale tubuläre Dysfunktion-Cholestase-Syndrom (ARC-Syndrom)	VPS33B VPS33B-interacting protein	<i>VPS33B</i> / AR <i>VIPAS39</i> / AR
1.3. Paris-Trousseau-Syndrom und Jacobsen-Syndrom	Friend leukemia integration 1 transcription factor	<i>FLI1</i> / AD Del11q23 ( <i>FLI1</i> ) / AD
1.4. Quebec Thrombozytendefekt (isoliert)	Urokinase-Plasminaktivator	<i>PLAU</i> (Duplikation) / AD
<b>2. <math>\delta</math>-Granula-Defekte</b>		
<b>2.1. Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS)</b>	<b>Proteine der Vesikel-Bildung und Trafficking</b>	<b><i>HPS1, AP32B1, HPS3, HPS4, HPS5, HPS6, DTNBP1, BLOC1S3, PLDN, HPS10, BLOC1S5</i> / alle AR</b>
2.2. Chediak-Higashi-Syndrom (CHS)	Lysosomal-Trafficking-Regulator	<i>LYST</i> / AR
2.3. Griselli-Syndrom	Melanosome	Typ1 <i>MYO5A</i> / AR Typ2 <i>RAB27A</i> / AR Typ3 <i>MLPH</i> / AR
2.4. SLFN14-assoziierte Thrombozytopenie (isoliert)	Schlafen (SLFN14)	<i>SLFN14</i> / AD
<b>3. Kombinierte <math>\alpha/\delta</math>-Granula-Sekretionsstörung</b>		
3.1. Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose	Perforin (FHL-2) Munc13-4 (FHL-3) Syntaxin11 (FHL-4) Munc18-2 (FHL-5)	<i>PRF1</i> / AR <i>UNC13D</i> / AR <i>STX11</i> / AR <i>STXB2</i> / AR

AD: autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv

## Gray platelet-Syndrom

(autosomal rezessiv vererbt)

### Indexpatient 13 J alter Junge:

Mukokutane Blutung (Hämatome), vermehrte postoperative Blutungen (AT, Ureterop.)

**16 J alte Schwester:** gleiche Symptomatik

**Eltern:** keine Symptome

### Labor: Thrombozytopenie (55 G/l)

Blutausstrich: **graue Thrombozyten**

Blutungszeit: verlängert (>15 min, normal: < 6min)

Durchflusszytometrie:  **$\alpha$ -storage pool Erkrankung**

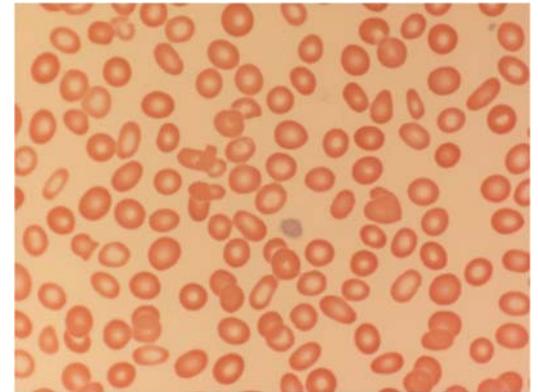
### Molekulargenetik:

*NBEAL2* (*Neurobeach-like 2*)-Gen: homozygote Nonsense-Mutation

(Exon 8, c. 881C>G, p.Ser294Stop)

**Schwester:** gleiche Mutation

- Protein:**
- Neurobeachin-like protein 2 (enthält eine sog. BEACH Domäne) → involviert in vesikuläres Trafficking
  - Essentiell für Entwicklung der thrombozytären  $\alpha$ -Granula



## Gray platelet-Syndrom-like Thrombozytendefekt

(autosomal dominant vererbt)

### 24 J alte Mutter:

Mukokutane Blutung (Hämatome), vermehrte Blutung nach Entbindung, Menorrhagie

**1.5 J alter Sohn:** Hämatome

### Labor:

Thrombozytenzahl: grenzwertig niedrig (169 G/l)

Blutausstrich: graue Thrombozyten, veränderte Struktur der Thrombozyten

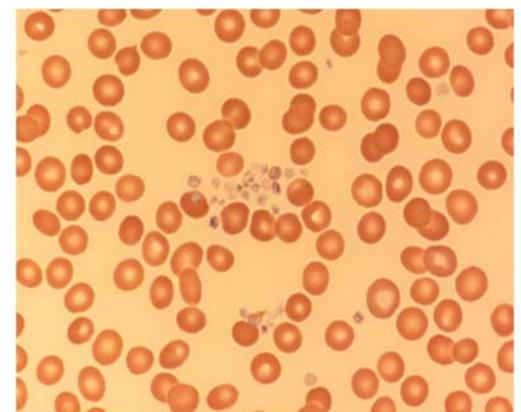
Blutungszeit: leicht verlängert (7 min, normal <6 min)

Durchflusszytometrie:  $\alpha$ - und  $\delta$ -storage pool Erkrankung

### Molekulargenetik:

Am ehesten: *GF11B* (growth factor independent 1B)-Defekt

*GF11B*-Gen: kodiert für transkriptionalen Repressor → wichtig für Megakaryopoese



## Hermansky Pudlak Syndrom (HPS)

- **11 Gene/Proteine** → 4 Komplexe mit verschiedenen Untereinheiten
  - BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3 (biogenesis of lysosome-related organelles complex)
  - AP-3 (adaptor protein-3)
- **In Biogenese der folgenden Organellen (Protein-transport) involviert:**
  - Melanosomen (Okulokutaner Albinismus, OCA)
  - dense (δ)-Granula der Thrombozyten (Blutungsneigung)
  - zytotoxische T-cell-Granula (Immundefekt): bei HPS2- und HPS10- (AP-3 Defekte)
- Einige Patienten: Lungenfibrose oder eine granulomatöse Kolitis

Komplex	BLOC-1 (8 subunits)	BLOC-2 (3 subunits)	BLOC-3 (2 subunits)	AP-3 (4 subunits)
Gene	<i>DNTBP1 (HPS7), BLOC1S3 (HPS8), BLOC1S6 (HPS9) BLOC1S5 (HPS11)</i>	<i>HPS3 HPS5 HPS6</i>	<i>HPS1 HPS4</i>	<i>AP3B1 (HPS2) AP3D1 (HPS10)</i>

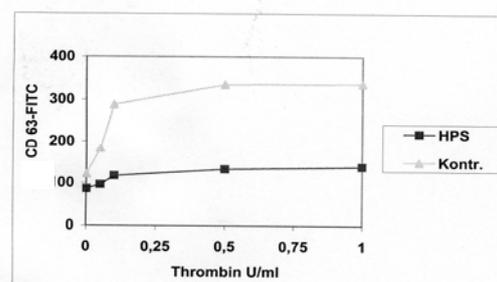
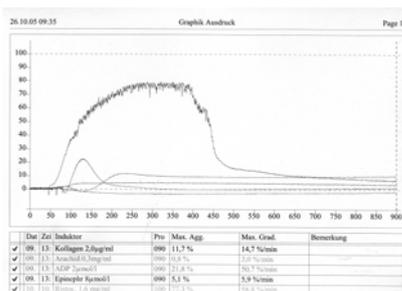
## Fallbeispiel 1: Hermansky-Pudlak-Syndrom (HPS) Typ1

### Anamnese:

- 4 Jahre altes Mädchen mit Albinismus und Nystagmus
- Zunächst anamnestisch: keine Blutungsneigung, bisher keine OP
- Manchmal mukokutane Blutung → Zähneputzen

### Labor:

- Blutungszeit nach Ivy > 15 min (normal < 6 min)
- Thrombozytenaggregation deutlich pathologisch
- Durchflusszytometrie → verminderte Sekretion der δ-Granula

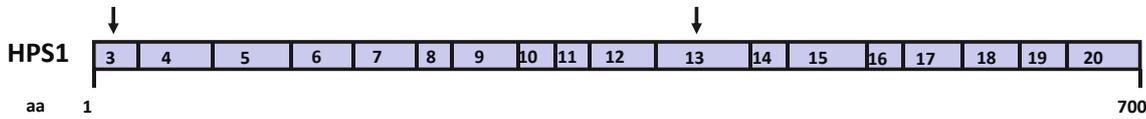


Thrombozytenaggregation nach Stimulation mit Risto, Coll, ADP, EPI, ARA)

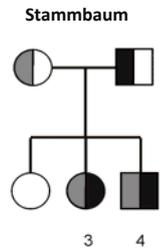
FACS-Analyse nach Stimulation mit Thrombin: ↓ Expression von CD 63

Deletion of nt 94-97 (CAGT)

Deletion of nt 1189 (C)



**Compound heterozygous deletions: in exon 3 (c.94\_97delCAGT) and exon 13 (c.1189delC) → premature stop codon**



**Cave:** HPS Typ1: Deutlich erhöhtes Risiko im Erwachsenenalter → pulmonale Fibrose zu entwickeln

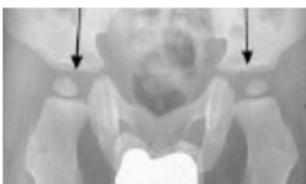
Sandrock et al, Klin Padiatr 2010; 222: 168 – 174

## Fallbeispiel 2: HPS Typ2



**2 J alter Junge:**

- Okulokutaner Albinismus
- Rezidiv. Infektionen (Otitis x10, Pneumonie x3, orale Candidiasis)
- Hepatosplenomegalie
- Milde statomotorische Retardierung
- Milde faziale Dysplasie



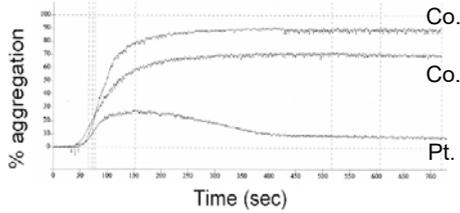
- Röntgen der Hüften: dysplastische Azetabula

**Bisher keine vermehrten Blutungssymptome → bisher kein op. Eingriff**

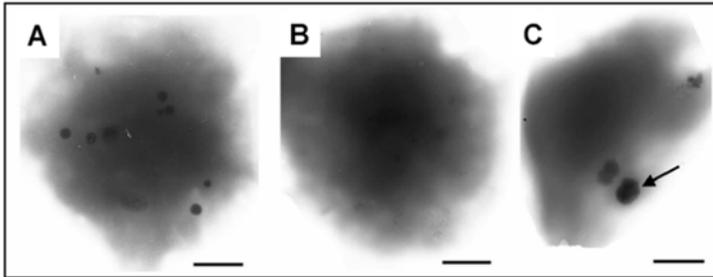
- Jetzt: schwere Blutung nach Zahnextraktion

Enders et al., Blood 2006; 108:81-87

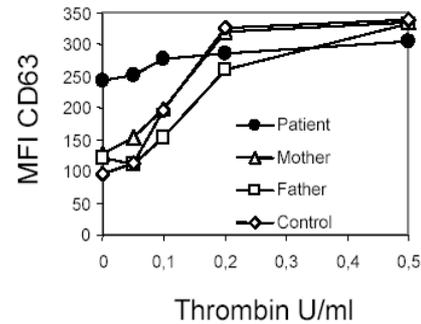
## Fallbeispiel 2: HPS Typ2



Reduzierte Thrombozytenfunktion nach Stimulation mit ADP, Koll, Epi und Ristocetin)



Elektronenmikroskopische Untersuchung von Thrombozyten: weniger und vergrößerte  $\delta$ -Granula  
A) Kontrolle, B-C) Patient

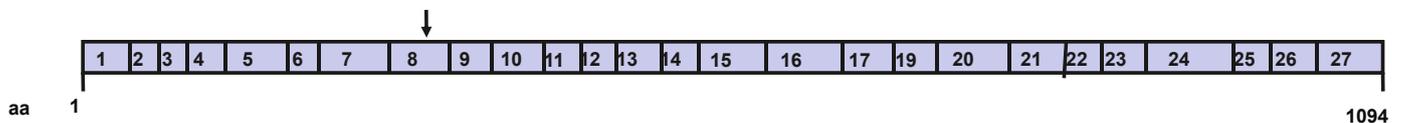


↑ Expression von CD63 zu Beginn: lysosomales Missorting

Enders et al., *Blood* 2006; 108:81-87

## Fallbeispiel 2: HPS Typ2

Punktmutation des Nukleotids c.904A>T



### Patient:

- homozygote N-terminale Mutation in Exon 8 in HPS2 → Stoppkodon an Position 302 aa
- Konsanguine Eltern haben gleiche Mutation heterozygot
- Verstarb im Alter von 3 Jahren an HLH (hämophagozytischer Lymphohistiozytose)

Enders et al., *Blood* 2006; 108:81-87

## Highlight 3: Milderer Albinismus-Phänotyp bei Patienten mit HPS3-, HPS5-, oder HPS6-Defekt (BLOC2-Defekt)

Lecchi et al.

Novel variant in HPS3 gene in a patient with Hermansky Pudlak syndrome (HPS) type 3  
*Platelets*, 2020, 31(7),960-963

### Fallbeispiel aus Highlight 3:

Lecchi et al. *Platelets* 31:960-963, 2020

- 4 jähr. Junge
- Starke Blutung nach HNO-Intervention
- Milden okulokutaner Albinismus **ohne offensichtliche Hypopigmentierung**: etwas hellerer Haut als die der Eltern, hellbraunes Haar, Nystagmus und reduzierte Sehschärfe

#### Genetik:

Homozygote Nonsense Mutation in HPS3:c.7C>T, p.Gln3\*

Lumi-LTA results

	Proband	Mother	Father	Normal values
<b>Platelet <math>\delta</math>-granules content</b>				
5-HT (nmol/10 <sup>8</sup> plts)	<b>0.09</b>	0.38	0.62	0.23-0.58
ADP (nmol/10 <sup>8</sup> plts)	<b>0.23</b>	1.34	2.73	1.23-2.88
ATP (nmol/10 <sup>8</sup> plts)	4.36	3.21	4.24	3.86-7.82
ATP/ADP	<b>18.9</b>	2.39	1.55	1.43-3.26

**Bedeutung für die klinische Praxis**

- HPS Symptome können sehr stark variieren
- Die Diagnose von HPS3 und anderer BLOC2-Defekte kann bei einigen Patienten aufgrund der Milde ihrer Symptome, vor allem des milden Albinismus, schwierig zu diagnostizieren zu sein
- Ohne Thrombozytenfunktionsuntersuchungen und molekulargenetische Analyse aller HPS-Gene können sie unerkannt bleiben

**IV. Defekte der Signaltransduktion**

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
1. Src-Defekt	Tyrosine kinase Src	SRC
<b>2. Leukozyten-Adhäsionsdefekt-III (LAD-III)</b>	<b>Kindlin-3</b>	<b>FERMT3 / AR</b>
3. CalDAG-GEFI-Defekt	Guanine Exchange Factor-1 (CalDAG-GEFI)	RASGRP2 / AR

AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant; XL: X-linked

## Leukozytenadhäsionsdefekt III (LAD III)

- Ausgeprägte Leukozytose, invasive bakterielle Infektionen und Blutungsneigung → Defekt der Leukozyten- und Thrombozytenfunktion
- Leukozytenintegrine (CD11a-d/CD18) und Integrin  $\alpha_{IIb}\beta_3$  Thrombozytenrezeptor (GPIIb/IIIa) normal exprimiert, aber nicht aktivierbar → Funktionsstörung der Integrine
- Mutation im FERMT3-Gen (kodiert Kindlin-3)

### 6 ½ J alter Junge:

Erstgeborenes Kind konsanguiner Eltern

Rezidivierend ausgeprägte Epistaxis seit Kleinkindesalter → multiple Transfusionen seit 2. LJ. (Thrombozyten 1x/Wo, Erythrozyten alle 4-6 Wo), Splenomegalie

### Labor:

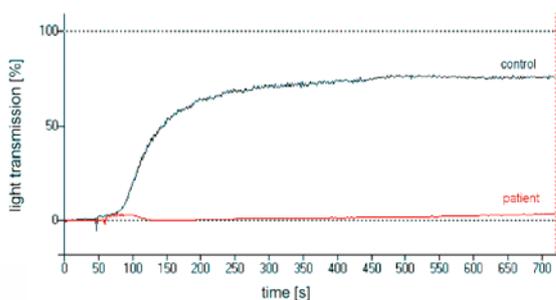
Leukozytose (23.9 G/l), hypochrome Anämie, Blutungszeit >15 min

Jurk et al., *Thromb Haemost* 2010; 103:1053-1064

## Leukozytenadhäsionsdefekt III (LAD III)

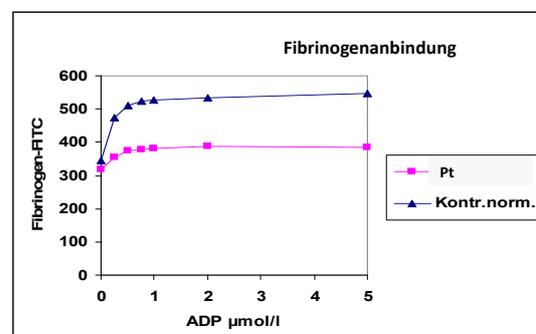
- ↓ Integrin-abhängige Thrombozyten- und Leukozytenfunktion

### Thrombozytenaggregation



Nach Stimulation mit Kollagen (2 µg/ml, 10 µg/ml)

### Durchflusszytometrie



- Homozygote Mutation in FERMT3 (c.1717C>T) → vorzeitiges Stoppkodon
- **Stammzelltransplantation:** Normalisierg. der Thrombozyten- und Leukozytenfunktion

Jurk et al., *Thromb Haemost* 2010; 103:1053-1064

## V. Defekte der Megakaryopoese

Erkrankung	Strukturdefekt	Gen / Vererbungsmodus
1. Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT) CAMT ohne Synostose CAMT mit radiulärer Synostose	Thrombopoietin (TPO)-Rezeptor  Homeobox A11 Onkoprotein EVI1	<i>MPL</i> / AR  <i>MECOM</i> / AD <i>HOXA11</i> / AD
2. Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (TAR-Syndrom)		<i>RBM8A</i> / AR
<b>3. Defekte der Transkriptionsfaktoren:</b> <b>Familiäre Thrombozytopenie mit Prädisposition für akuter myeloischer Leukämie (FPD / AML)</b> Paris-Trousseau Thrombozytopenie / Jacobsen Syndrom GATA1-assoziierte Thrombozytopenie ETV6-assoziierte Thrombozytopenie	<b>RUNX1</b>  FLI1 GATA1 ETV6	<b>RUNX1</b> / AD  <i>FLI1</i> <i>GATA1</i> / X <i>ETV6</i> / AD
4. ANKRD26-assoziierte Thrombozytopenie 2	ANKRD26	<i>ANKRD26</i> / AD
5. ADAP-Defekt	ADAP	<i>FYB</i> / AR
<b>6. Defekt des Transkriptionsfaktor-Repressors GF11B</b>	<b>GF11B</b>	<b>GF11B</b> / AD
7. SLFN14-assoziierte Thrombozytopenie (siehe II.2.4.)	SLFN14	<i>SLFN14</i>

AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant; XL: X-linked

## Fallbeispiel: RUNX1-Gendefekt

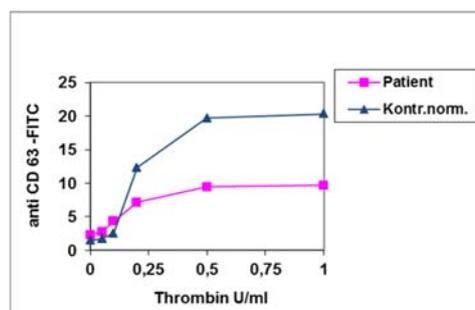
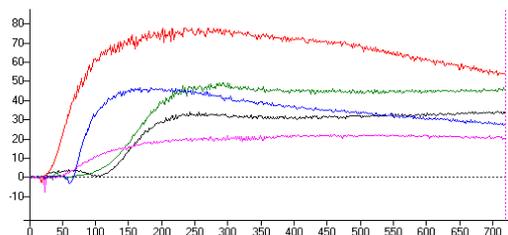
### 50 J alte Mutter:

Rez. Hämatome, mukokutane Blutungen, postop. vermehrte Blutg. (Zahnextraktion)

### 27 J alte Tochter:

Ähnliche Blutungssymptome, Thrombozytopenie (70-90 G/l), Leukozytopenie (2.1 G/l)

**Blutungszeit** > 15 min (normal < 6 min), **Thrombozytenaggregation**: pathologisch  
**Durchflusssyztometrie** → reduzierte  $\delta$ -Granulasekretion



### Myeloid-NGS Panel and Sanger Analyse:

Mutation im *RUNX-1* (*Runt-related transcription factor 1*)-Gen: c.521G>A; p.Arg174Gln

## Fallbeispiel: RUNX1-Gendefekt

### **RUNX1:**

- Heterozygote RUNX1-Mutation → assoziiert mit autosomal dominant vererbtem Defekt: familiäre Thrombozytopathie mit Predisposition für AML (MDS/AML)
- Patholog. Megakaryopoese, Thrombozytendysfunktion, 40% Risiko: Entwicklung myelodysplastisches Syndrom (MDS) oder eine AML
- Beeinflusst multiple Gene, die in MK-Differenzierung involviert sind

### **Cousine der Mutter:**

- AML
- Molekulargenetik: Mutation im *RUNX1*-Gen

### **Mutter jetzt MDS:**

- Molekulargenetik: Mutation im *RUNX1*-Gen

**Tochter:** Lehnt derzeit bei sich molekulargenet. Untersuchung von RUNX1 ab

## **Bedeutung für die klinische Praxis:**

### **Angeborene Thrombozytopenien**

- Ursachen für angeborene Thrombozytopenien sind vielfältig
- Können assoziiert sein mit Defekten des Zytoskeletts (MYH9, WAS) oder mit Sekretionsstörungen (*RUNX1*-Defekt)
- Unterscheidung zwischen: Makro- (z.B. BSS, GPS, GATA1-Defekt) oder Mikrothrombozytopenie (WAS)
- Äußerst selten:
  - Thrombozytopenie mit Radiusaplasie (TAR): homozygote RBM8A-Mutation oder heterozygote RBM8A-Mutation mit Deletion von Chromosom 1q21.1
  - Amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT): Mutation im *MPL*-Gen

## Fazit für Klinik und Praxis

- **Umfassende Diagnostik wichtig:** Blutbild, Thrombozytenaggregometrie, Durchflusszytometrie, Immunfluoreszenzmikroskopie, Molekulargenetik
- **Cave:** Medikamente → können Thrombozytenfunktion beeinträchtigen
- **Adäquate Therapie essentiell:** Tranexamsäure, aFVII, ggfs. Erythrozyten- und/oder Thrombozytenkonzentrat
- **In Einzelfällen:** Stammzelltransplantation

*Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !*



Vortrag von:

Jan-Dirk Studt

Von-Willebrand-Erkrankung

# Von-Willebrand-Erkrankung

PD Dr. Jan-Dirk Studt

GTH | Akademie  
**Highlights 2021**  
ONLINE  
Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

# Offenlegung möglicher Interessenskonflikte

GTH | Akademie  
**Highlights 2021**  
ONLINE  
Aktuelle Entwicklungen  
in der Hämostaseologie

Honorare für Vorträge oder Beratung:

Takeda (Schweiz), Bayer (Schweiz), Sanofi (Schweiz), Siemens Diagnostics (Schweiz)

## Agenda

1. Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3
2. Rekombinanter von-Willebrand-Faktor: Real-World-Daten
3. Altersabhängiger Anstieg des von-Willebrand-Faktor- und Faktor VIII-Spiegels bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom

## Blutungssymptome beim von-Willebrand-Syndrom Typ 3

Tosetto A. et al.

Bleeding symptoms in patients diagnosed as type 3 von Willebrand disease: Results from 3WINTERS-IPS, an international and collaborative cross-sectional study.

J Thromb Haemost 2020; 18: 2145-54.

## Einleitung

### Steckbrief von-Willebrand-Syndrom (VWS)

- Weltweit häufigstes angeborenes Blutungsleiden mit Prävalenz ca. 1:1000 (0.01-1%)
- Hereditär oder erworben, betrifft beide Geschlechter
- Ursächliche quantitative oder qualitative Defekte des von-Willebrand-Faktors (VWF)
- Diagnose und Klassifikation basieren auf Klinik und Labortests

## Einleitung

### Klassifikation des VWS

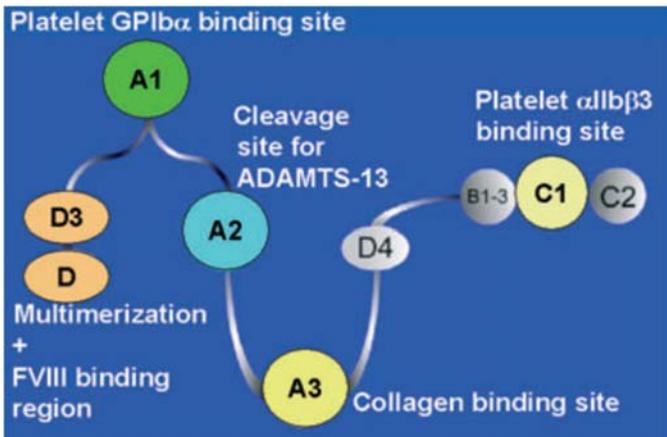
#### Quantitativer Mangel

- VWS Typ 1 (vs. tiefer VWF)
- VWS Typ 3 (schweres VWS)

#### Qualitative Defekte

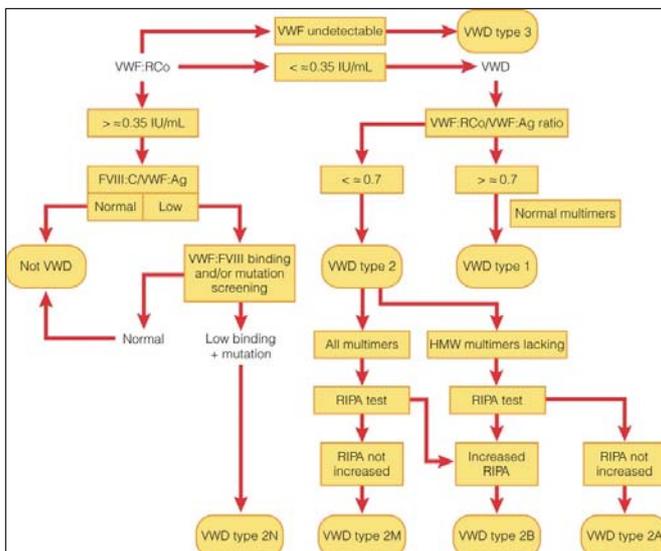
- VWS Typ 2A, 2B, 2M, 2N

# Einleitung



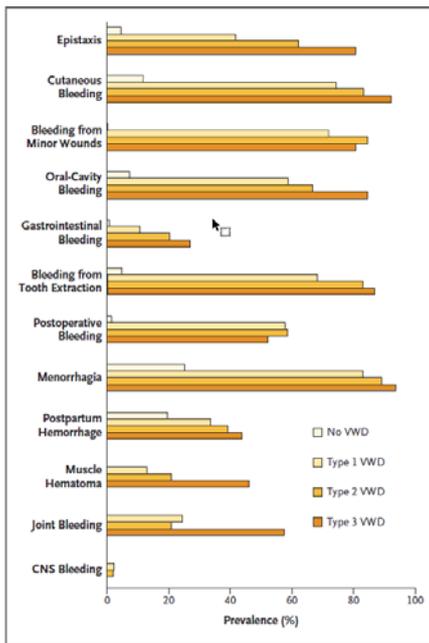
- VWF als grosses multimeres Adhäsivprotein
- Synthese in Endothelzellen, Megakaryozyten
- Konstitutive und stimulierte Freisetzung
- Reife Untereinheit mit Bindungsstellen für Plättchenrezeptoren, Collagen, Faktor VIII → multiple Funktionen

Reininger AJ. Haemophilia 2008; 14 (Suppl.): 11



Diagnose und Klassifikation des VWS  
 beruhen wesentlich auf Labortests

Berntorp E. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 6); 1



### Blutungsneigung je nach (Sub-) Typ

- Primäre Hämostase (VWS 1, 2A, 2B, 2M)
- Plasmatische Gerinnung (VWS 2N)
- Kombiniert (VWS 3)
- Hauptmanifestationsorte Haut und Schleimhäute

Federici AB. *Haemophilia* 2002; 8: 607; Lak M. *Br J Haematol* 2000; 111: 1236 ;

Silwer J. *Acta Paediatr Scand* 1973; 238: 1;

Leebeek FWG & Eikenboom JCJ. *N Engl J Med* 2016; 375: 2067

## Einleitung

- Quantifizierung der Blutungsneigung mit validiertem Fragebogen: ISTH Bleeding Assessment Tool (ISTH-BAT)
- 14 Fragen zu spontanen und provozierten Blutungsmanifestationen (je Frage 0-4 P., max. 56)
- Normalbereich Männer  $\leq 3$  P., Frauen  $\leq 5$  P., Kinder  $\leq 2$  P.
- Bessere Korrelation mit Behandlungsbedarf als Laborparameter
- Screening-Tools für Menometrorrhagien (z. B. Philipp-Score)

Rodeghiero F. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 2063; Elbatarny M. *Haemophilia* 2014; 20: 831;

Philipp CS. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 163

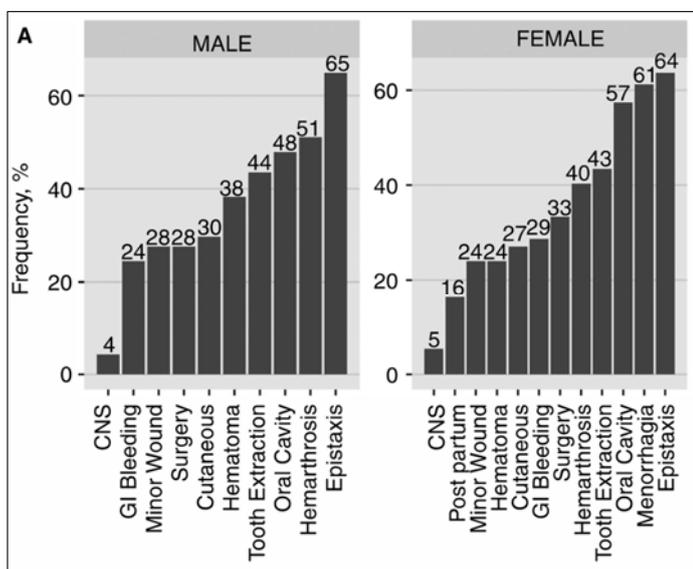
## Studienaufbau

- VWS 3 mit stark vermindertem VWF; sehr selten (ca. 1:1 Mio.); Blutungssymptomatik unzureichend charakterisiert
- 3WINTERS-IPS \* untersucht 223 Pat. mit VWS 3 aus 22 Zentren in 9 Ländern vgl. mit VWS 1 (MCMDM-1VWD \*\*)
- Einschluss VWF <3 IU/dL, rezessiver Erbgang, dok. Blutungsneigung
- Retrospektive Erfassung des Blutungsphänotyps mittels MCMDM-1VWD-Fragebogen; spontane Blutungen von Geburt bis Einschluss und provozierte bis Diagnosestellung

\* 3WINTERS-IPS = type 3 von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study

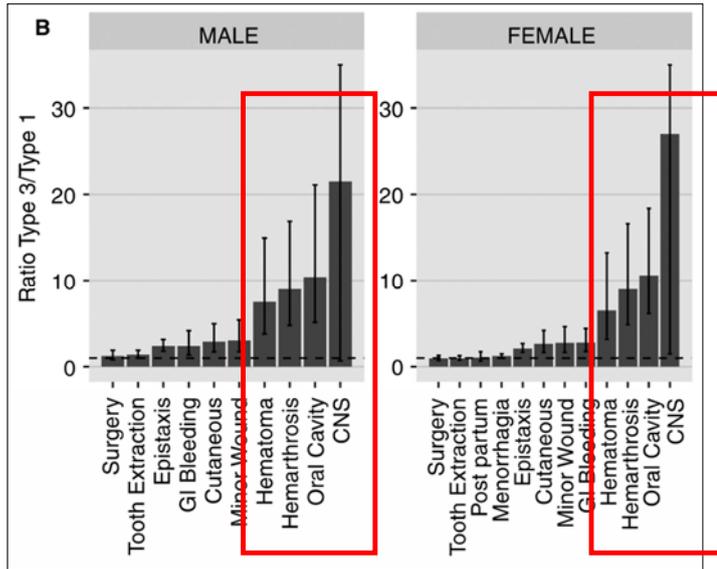
\*\* MCMDM-1VWS = Molecular and Clinical Markers for the Diagnosis and Management of type 1 von Willebrand disease

## Ergebnisse



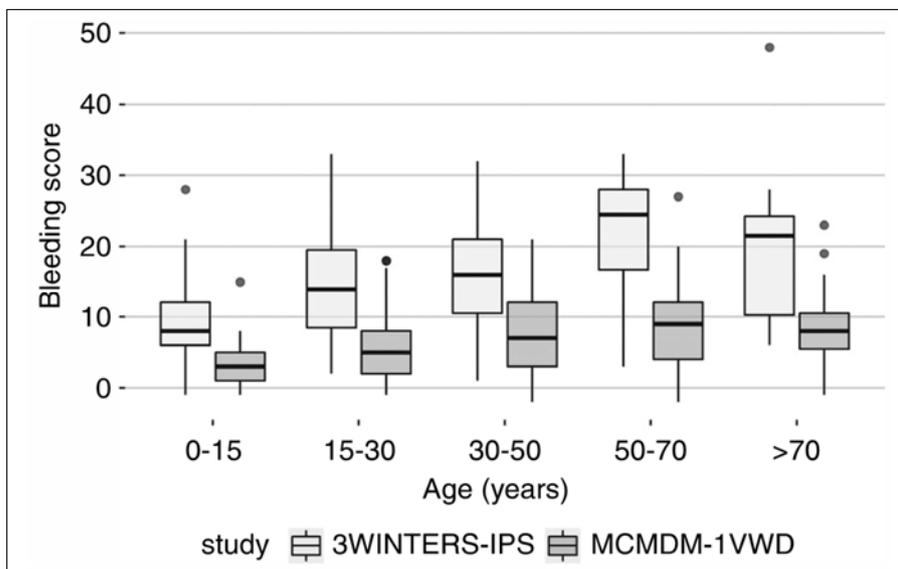
Häufigste Blutungsmanifestationen  
 Epistaxis, Menorrhagien (f),  
 Hämarthros (m)

## Ergebnisse



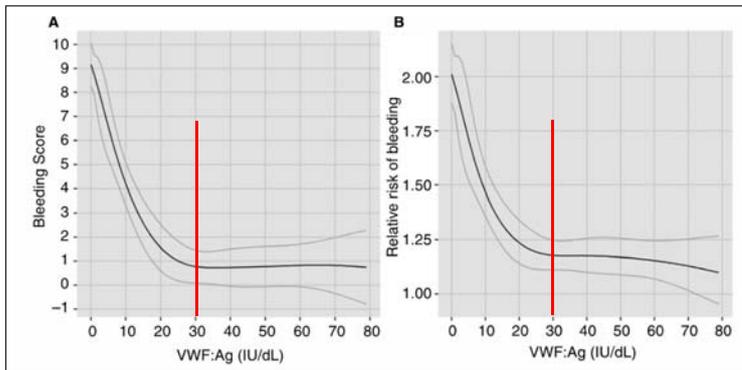
Bestimmte Blutungsmanifestationen deutlich häufiger beim VWS 3 als VWS 1 (v. a. ZNS-Blutungen, enorale Blutungen, Hämarthros, tiefe Hämatome)

## Ergebnisse



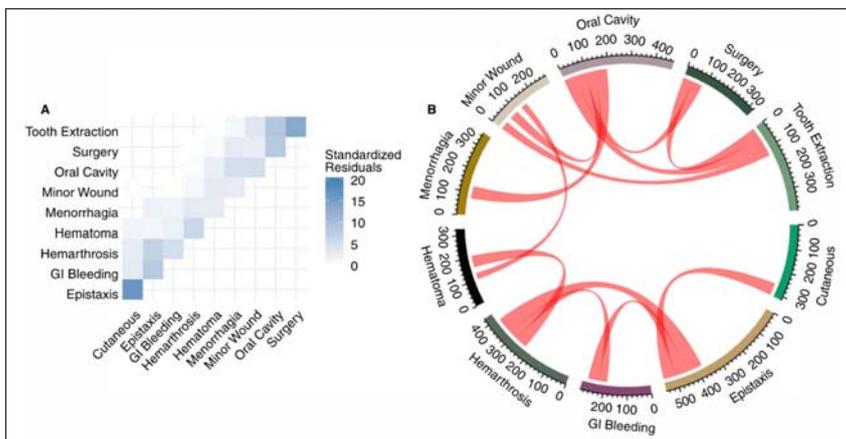
Höhere Blutungsscores in allen Altersgruppen beim VWS 3

## Ergebnisse



VWF:Ag bei Diagnose und Blutungsphänotyp: Auswertung VWS 3 + VWS 1 (3WINTERS-IPS + MCMDM-1VWD; n=178) → Zunahme Blutungsneigung bei VWF:Ag <30 IU/dL

## Ergebnisse



VWS 3: Cluster von Blutungsmanifestationen; starke Assoziation für

- Hämarthros, GI-Blutung, Epistaxis
- enorale Blutung, Blutung nach Eingriff und nach Zahnextraktion

## Fazit

- Die umfangreiche multizentrische Studie belegt quantitative und qualitative Unterschiede des Blutungsphänotyps beim VWS 3 vgl. mit VWS 1
- Best. Blutungsmanifestationen sind beim VWS 3 deutlich häufiger (ZNS-, enorale Blutungen, Hämarthros, tiefe Hämatome); Cluster
- Datenpooling 3WINTERS-IPS + MCMDM-1VWD zeigt Assoziation von Blutungsschwere und VWF-Spiegel mit Zunahme  $<30$  IU/dL
- Kritikpunkte: milderer vs. schwerer Phänotyp; Mutationen nicht bekannt ( $>40\%$  aus Iran); MCMDM-1VWD-Scoring evtl. nicht ideal

## Rekombinanter von-Willebrand-Faktor: Real-World-Daten

Desprez D. et al.

Efficacy and safety of a recombinant von Willebrand factor treatment in patients with inherited von Willebrand disease.

Haemophilia 2021; 27: 270-6.

## Einleitung

Optionen zur Therapie und Prophylaxe von Blutungen

<u>VWS-Typ</u>	<u>Therapeutikum</u>	<u>Alternative</u>
1	TXA, DDAVP	VWF/FVIII-Konzentrat
2A	VWF/FVIII-Konzentrat	(DDAVP)
2B	VWF/FVIII-Konzentrat	
2M	VWF/FVIII-Konzentrat	(DDAVP)
2N	VWF/FVIII-Konzentrat	(DDAVP)
3	VWF/FVIII-Konzentrat	Thrombozyten

Sharma R & Flood VH. *Blood* 2017; 130: 2386; Berntorp E. *Haemophilia* 2012; 18 (Suppl. 6): 1

## Einleitung

pd-VWF-Konzentrate

- Meist VWF + FVIII in variablem Verhältnis → potentiell thrombogen
- Verminderung grösster Multimere durch ADAMTS13-Wirkung
- Theoretische Risiken Pathogen-Transmission, Spenderverfügbarkeit
- rVWF seit 2018 in Frankreich verfügbar
- FVIII-frei, nicht ADAMTS13-exponiert
- Phase I/III-Studien → längere Halbwertszeit vgl. mit pd-VWF;  
 Wirksamkeit und Sicherheit anhand kleiner Pat.-Zahl untersucht

Mannucci PM. *N Engl J Med* 2004; 351: 683; Mannucci PM. *Blood* 2013; 122: 648; Gill JC. *Blood* 2015; 126: 2038;  
 Peyvandi F. *J Thromb Haemost* 2019; 17: 52

## Studienaufbau

- Retrospektive Auswertung des rVWF-Einsatzes bei 63 Eingriffen an 55 Pat. mit angeborenem VWS aus 7 französischen Zentren
- Rekrutierung 2018-20; Einschluss bei Vorhandensein ausreichender Daten und geeigneter Indikation
- rVWF-Verabreichung nicht standardisiert; Beurteilung hämostatischer Wirkung gemäss ISTH-Kriterien (excellent, good, moderate, poor)
- Lokales Monitoring (VWF:Ag, VWF Akt., FVIII)

Srivastava A. *Haemophilia* 2013; 19: e1.

	Patients
Age (year)	44 (18-77)
Median (range)	
Weight (kg)	78 (50-125)
Median (range)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27 (18-52)
Median (range)	
Male / Female	25 (45) / 30 (55)
n (%)	
ISTH BAT	5 (1-12)
Median (range)	
VWD Type n (%)	
Type 1	22 (40)
Type 2A	16 (29)
Type 2 M	13 (24)
Type 2B	2 (3.5)
Type 3	2 (3.5)
Blood Group n (%)	
O	22 (40)
A	29 (52)
B	3 (5)
AB	1 (2)
Co-morbidity n (%)	
Cancer	7 (13)
Cardiovascular	27 (49)

### Pat.-Charakteristika

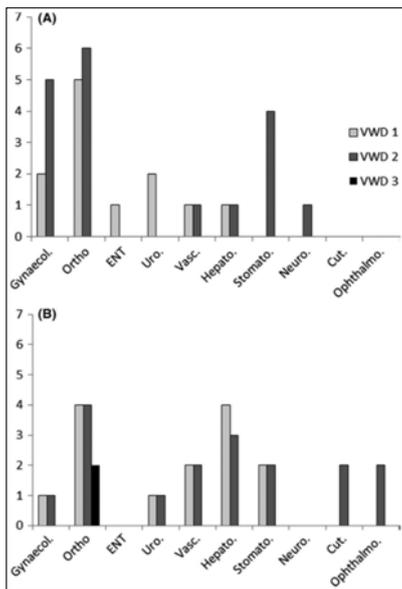
#### Mediane VWF-Aktivität

- VWS 1 = 0.29 IU/mL (<0.10-0.44)
- VWS 2 = 0.10 IU/mL (0.05-0.38)
- VWS 3 = <0.01 IU/mL

#### Medianer FVIII (Baseline)

- VWS 1 = 0.60 IU/mL (0.36-1.13)
- VWS 2 = 0.52 IU/mL (0.25-2.32)
- VWS 3 = 0.02 IU/mL (0.01-0.04)
- 13 Pat. mit FVIII <40 IU/dL (1-39)

# Ergebnisse



- 30 major- und 33 minor-Eingriffe
- 26 bei VWS 1 (12 major, 14 minor)
- 35 bei VWS 2 (18 major, 17 minor)
- 2 minor bei VWS 3

	Major surgery n = 30	Minor surgery n = 33	Total n = 63
Total dose rVWF IU/kg	108 (22-340)	37 (12-288)	63 (12-340)
Preoperative loading dose rVWF IU/kg	36 (12-62)	35 (19-56)	36 (12-62)
Maintenance dose rVWF IU/kg	26 (14-36)	34 (16-68)	30 (14-68)
ED	3 (1-14)	1 (1-8)	2 (1-14)
According VWD types	Type 1: 3 (1-14) Type 2: 4 (2-11)	Type 1: 1 (1-2) Type 2: 2 (1-4) Type 3: 4 (1-8)	

- Ladedosis 36 (12-62) IU/kg (minor 32 [12-44] bei VWS 1, 37 [22-45] bei VWS 2, 40 [36-44] bei VWS 3; major 35 [19-43] bei VWS 1, 43 [27-62] bei VWS 2)
- Gesamtdosis 63 (12-340) IU/kg (minor 33 [12-68] bei VWS 1, 45 [21-140] bei VWS 2, 166 [44-288] bei VWS 3; major 80 [35-185] bei VWS 1, 124 [22-340] bei VWS 2)

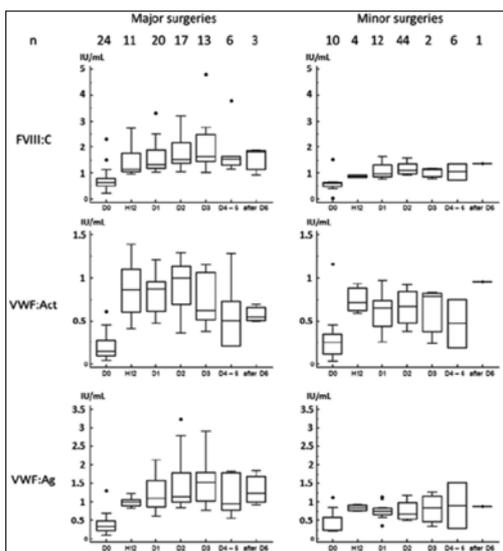
# Ergebnisse

	Dose on day of surgery	Dose on postoperative				
		Day 1	Day 2	Day 3	Days 4 to 6	Day 7 until the end of treatment
Minor surgery	35 (12-70)	35 (16-68)	34 (24-36)	25 (22-36)	36	38 (36-40)
Major surgery	45 (19-85)	27 (12-42)	24 (12-42)	22 (12-32)	22 (10-64)	30 (12-128)

## Dosierverlauf rVWF (IU/kg)

- 9 präoperative FVIII-Gaben (3 bei basalem FVIII >40 IU/dL)
- 2 rVWF-Gaben 12 h präoperativ
- TXA-Einsatz nur bei 18 Eingriffen
- Thromboembolieprophylaxe nach 12 Eingriffen

# Ergebnisse



- FVIII- und VWF-Plasmaspiegel über die Substitutionsdauer bei 25 major- und 13 minor-Eingriffen
- rVWF-Recovery 2.43 IU/mL/IU/kg und VWF-Talspiegel 0.54 (0.21-1) IU/mL (major)
- Keine Kumulation von VWF oder FVIII

## Ergebnisse

Hämostatische Wirksamkeit gemäss ISTH-Kriterien

- 52 (83%) excellent
- 9 (14%) good
- je 1 (1.5%) moderate bzw. poor (schwieriger Eingriff mit generell hohem Blutungsrisiko)

Keine peri- oder postoperativen Adverse Events, insbes.  
keine venösen oder arteriellen Thromboembolien

## Fazit

- Die Studie bestätigt anhand retrospektiver Real-World-Daten die Wirksamkeit und Sicherheit von rVWF für Eingriffe bei Pat. mit VWS verschiedener (Sub-) Typen
- Möglicherweise kann rVWF dabei aufgrund günstiger PK und hoher Multimerisierung niedriger dosiert und weniger häufig verabreicht werden
- Kritikpunkt: nicht standardisierter Einsatz von rVWF und TXA

# Altersabhängiger Anstieg des VWF- und FVIII-Spiegels bei Patienten mit VWS

Biguzzi E. et al.

Increasing levels of von Willebrand factor and factor VIII with age in patients affected by von Willebrand disease.

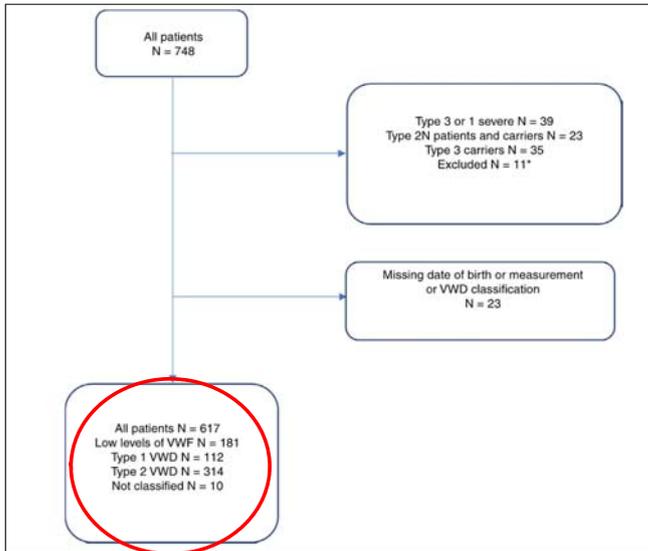
J Thromb Haemost 2021; 19: 96-106.

Altersabhängiger Anstieg von VWF und FVIII

## Einleitung

- VWF- und FVIII-Spiegel von verschiedenen Faktoren beeinflusst, u.a. ABO-Blutgruppe, Schwangerschaft oder Inflammation
- Einfluss des Alters bei Gesunden und Pat. mit VWS aus mehreren Studien bekannt
- Einfluss auf den Blutungsphänotyp nur in einer Studie untersucht → mehr Blutungen bei Comorbiditäten

## Studienaufbau



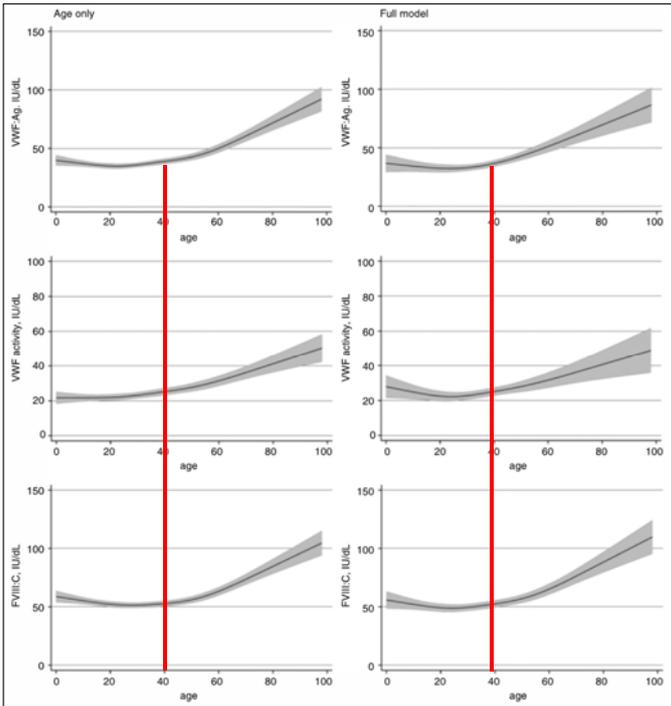
- Retrospektive Evaluation von VWF und FVIII an ital. Zentrum 1970-2018
- 617 Pat. mit VWS oder tiefem VWF (VWF 30-50%)
- Erfassung von Comorbiditäten
- Ausschluss bei Schwangerschaft, Eingriff, Blutung, Substitution usw.

## Resultate

	All (n = 617)	Low Levels VWF (n = 181)	Type 1 VWD (n = 81)	Type 1 Vicenza (n = 31)	Type 2 VWD (n = 314)
Sex female, no. (%)	354 (57)	117 (65)	51 (63)	17 (55)	163 (52)
Blood group 0, no. (%)	265 (63)	106 (77)	37 (70)	10 (48)	109 (53)
Age at first measurement, y, median (interquartile range)	28 (14-42)	27 (18-40)	26 (14-37)	26 (12-41)	30 (11-46)
VWF antigen at first measurement, IU/dL, mean (SD)	39 (23)	47 (13)	27 (13)	15 (16)	40 (26)
VWF activity at first measurement, IU/dL, mean (SD)	23 (18)	42 (8)	20 (11)	8 (5)	15 (16)
FVIII:C at first measurement, IU/dL, mean (SD)	55 (24)	68 (21)	47 (26)	30 (22)	52 (21)
Time between first and last measurement, y, mean (SD)	16 (11)	15 (9)	15 (10)	15 (11)	17 (12)
No. of repeated measurements, median (IQ range)	3 (1-6)	2 (1-5)	2 (1-5)	4 (1-6)	3 (1-7)
Comorbidities (cancer, diabetes, high blood pressure), no. (%)	82 (22)	17 (9)	9 (11)	8 (26)	48 (23)

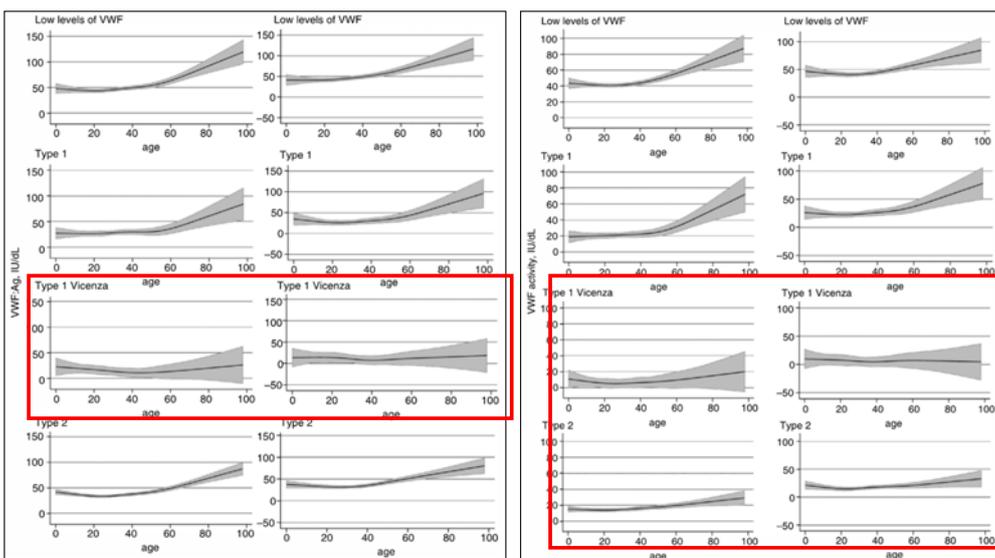
- Im Mittel Follow-up 16 J. und 3 Messungen
- Medianes Alter bei erster Messung 28 J. (14-42)
- Initiale VWF-Aktivität 23 IU/dL (alle Pat.)

Altersabhängiger Anstieg von VWF und FVIII



- VWF:Ag, VWF Akt., FVIII (alle Pat.):
- Milder Anstieg ab 20. LJ
  - Linearer Anstieg ab 40. LJ

Altersabhängiger Anstieg von VWF und FVIII



Kein Anstieg beim VWS Vicenza (VWF:Ag + VWF Akt. + FVIII)  
 und VWS 2 (VWF Akt.)

## Resultate

Parameter	WVS 1	WVS 2	WVS Vicenza
VWF:Ag	↑	↑	↑
VWF:Act	↑	↑	↔
FVIII	↑	↑	↑

Anstieg von VWF:Ag, VWF Aktivität und FVIII pro Dekade bei Pat. mit tiefem VWF, WVS 1, WVS Vicenza und WVS 2

## Fazit

- Die Studie bestätigt den Anstieg von VWF und FVIII mit dem Alter
- Sichtbar ab 20. LJ, linear ab 40. LJ; unterschiedlich in den (Sub-) Typen des WVS
  - tiefer VWF und WVS 1 → Anstieg VWF:Ag, VWF Akt. und FVIII
  - WVS Vicenza → kein Anstieg
  - WVS 2 → Anstieg VWF:Ag und FVIII, nicht aber VWF Akt.
- Comorbiditäten hier nicht als Ursache des Anstiegs identifiziert
- Relevant für hämostatische Interventionen (VWF-Konz. +/- FVIII?)
- Kritikpunkte: Einfluss auf Blutungsphänotyp mangels Informationen offen; keine genetischen Informationen; Wechsel der Assays im Verlauf; wenige Pat. mit Alter <20 J.

Vortrag von:

Andreas Greinacher

Vakzine-induzierte thrombotische  
Thrombozytopenie