

## GTH-Preisträger 2016

### Alexander-Schmidt-Preis 2016

Prämiert wurde die folgende Arbeit: Tiede A, Klamroth R, Scharf RE, Trappe RU, Holstein K, Huth-Kuhne A, Gottstein S, Geisen U, Schenk J, Scholz U, Schilling K, Neumeister P, Miesbach W, Manner D, Greil R, von Auer C, Krause M, Leimkuhler K, Kalus U, Blumtritt JM, Werwitzke S, Budde E, Koch A, Knobl P. *Prognostic factors for remission of and survival in acquired hemophilia A (AHA): results from the GTH-AH 01/2010 study*. Blood 2015; 125: 1091–1097; (► Abb. 1).

### GTH-AH-01/2010-Studie

Die GTH-AH-01/2010-Studie zur erworbenen Hämophilie schloss 102 Patienten aus 29 Zentren in Deutschland und Österreich ein. Ziel war die Etablierung prognostischer Faktoren für Remission und Überleben von Patienten mit erworbener Hämophilie. Zu diesem Zweck wurde zunächst mit den teilnehmenden Zentren ein Konsens zur Durchführung der immun-suppressiven Therapie erarbeitet. Der Einschluss in die Studie musste innerhalb von 7 Tagen nach Start jedweder Therapie erfolgen, um den prospektiven Charakter der Untersuchung nicht zu gefährden und eine Selektion hin zu Patienten mit besserer Prognose zu vermeiden.

Eine FVIII:C-Aktivität von <1% bei Diagnosestellung erwies sich als signifikanter, unabhängiger Prädiktor der Zeit bis zur partiellen Remission (Ereignisrate 0,52 [95%-Konfidenzintervall 0,33–0,81],  $p < 0,01$ ) bzw. kompletten Remission (Ereignisrate 0,49 [0,29–0,85],  $p < 0,05$ ). Ein FVIII:C <1% bei Diagnosestellung war auch ein unabhängiger prognostischer Faktor für das Versterben an der Erkrankung (Ereignisrate 2,40 [1,10–5,22],  $p < 0,05$ ). Prädiktoren erhöhter Mortalität waren das Vorliegen einer malignen Erkrankung (2,91 [1,12–7,52],  $p < 0,05$ ) und ein schlechter Allgemeinzustand (WHO-PS >2, 3,38 [1,55–7,37],  $p < 0,01$ ). Diese Faktoren waren allerdings nicht mit dem Erreichen von PR und CR assoziiert. Alter und Grunderkrankung hatten keinen signifikanten Einfluss.

Überraschenderweise spielte die Höhe des Anti-FVIII-Autoantikörpers, gemessen als Inhibitor im funktionellen Bethesda-Test, keine entscheidende Rolle für das Erreichen der Remission oder das Überleben. Ursache ist wahrscheinlich die schlechte Standardisierung dieses komplexen Tests. In der primären Analyse wurden protokollgemäß die Daten aus den lokalen Laboratorien der Studienzentren verwendet. Wir haben die Messung im Zentrallabor wiederholt und fanden mit diesen Daten einen signifikanten Einfluss des Inhibitor-Titers auf das Erreichen der PR (Werwitzke et al. J Thromb Haemost 2016, im Druck).

A. Tiede, Hannover

### GTH-Nachwuchsförderpreise 2016

#### Nachwuchsförderpreis Thrombose

Venöse Thromboembolien sind eine häufige und lebensbedrohliche Komplikation bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Obwohl seit mehr als 100 Jahren bekannt ist, dass Tumorpatienten ein deutlich erhöhtes Thromboserisiko besitzen, sind aktuell Therapien von Tumor-assoziierten Gerinnungsstörungen nur unzureichend entwickelt und prädiktive Biomarker nicht etabliert. Eine prophylaktische Antikoagulation stellt bei Tumorpatienten eine besondere Herausforderung dar, da diese Patienten Therapie-assoziiert sowohl vermehrt Blutungen als auch Thrombosen erleiden.

Die Blutgerinnung bei venösen Thrombosen kann durch den Tissue-Faktor-getriebenen „extrinsischen“, oder dem Faktor XII-getriebenen „intrinsischen“, Weg gestartet werden. Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Faktor-XII-defiziente Mäuse in experimentellen Thrombosemodellen geschützt sind, jedoch ist die Blutstillung bei FXII-Mangel völlig normal. Wir konnten auch das anorganische Polymer Polyphosphat als physiologischen Aktivator von Faktor XII bei Thrombosen identifizieren. Die Bedeutung von Polyphosphat/Faktor XII bei thromboembolischen Erkrankungen bei Tumorpatienten war jedoch unbekannt. Mittels Gerinnungsanalysen in Patientenplasmen, Analyse von Tumormaterial, rekombinanten Proteinen und genetisch modifizierten Mausmodellen konnten wir zeigen, dass Polyphosphat/Faktor XII eine zentrale Rolle bei Prostata-tumor-assoziierten Thrombosen spielt. Sowohl ein hereditärer Faktor-XII-Mangel als auch eine pharmakologische Blockade dieses Gerinnungsfaktors oder von Polyphosphat reduzierte die Gerinnungsaktivierung in Patientenplasma und schützte Mäuse vor Prostata-tumor-induzierten Lungenembolien.

Im Gegensatz zu allen aktuell verfügbaren Antikoagulanzen, induzieren Polyphosphat/Faktor-XII-Inhibitoren keine Blutungsneigung und stellen somit eine Möglichkeit zur sicheren Antikoagulation für Tumorpatienten mit weitreichenden therapeutischen Implikationen dar.

K. Nickel, Hamburg

#### Abb. 1

Mit dem Alexander-Schmidt-Preis wurde Prof. Dr. Andreas Tiede aus Hannover ausgezeichnet.





**Abb. 2** Der Nachwuchsförderpreis Thrombose ging an Dr. Katrin Nickel aus Hamburg für die Arbeit *The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis* (Blood 2015; 126: 1379–1389).



**Abb. 3** Den Nachwuchsförderpreis Blutung erhielt M. D. Sylvia Kepa, Wien. Frau Prof. Pabinger nimmt den Preis stellvertretend in Empfang.

## Nachwuchsförderpreis Blutung

Ausgezeichnet wurde die Arbeit *Parameters influencing FVIII pharmacokinetics in patients with severe and moderate haemophilia* von Sylvia Kepa, Birgit Horvath, Sylvia Reitter-Pfoertner, Michael Schemper, Peter Quehenberger, Michael Grundbichler, Max Heistingner, Peter Neumeister, Christine Mannhalter, Ingrid Pabinger (Haemophilia 2015; 21: 343–350) (► Abb. 3).

Patienten mit Hämophilie A zeigen signifikante Unterschiede in der FVIII Pharmakokinetik (PK), weswegen eine individuell maßgeschneiderte Therapie sinnvoll ist um die Substitutionsbehandlung zu optimieren. Es gibt einige bekannte Parameter, die die FVIII Halbwertszeit beeinflussen können, aber nur 34 % der Variabilität wird dadurch erklärt. Ziel dieser Arbeit war es, neue Parameter, welche einen Einfluss auf den Abbau des FVIII haben und somit potentiell die FVIII PK beeinflussen können, wie das Low-density lipoprotein receptor related protein 1 (LRP1) und das Protein C (PC), zu untersuchen. Weiters wurden 4 Polymorphismen im Intron 6 im LRP1 Gen, welche den LRP1 Spiegel beeinflussen können, bestimmt. Die FVIII PK wurde bei 37 Patienten mit schwerer und 5 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A untersucht. Die mediane FVIII Recovery betrug  $2.4 \text{ dl}^{-1}/\text{Ukg}^{-1}$  und die mediane FVIII Halbwertszeit betrug 10 Stunden (Bereich: 6.2 bis 20.7 h). Pa-

tienten mit einem höheren BMI hatten eine signifikant höhere FVIII Recovery. Die FVIII Halbwertszeiten waren signifikant kürzer bei Patienten mit Blutgruppe 0. Regressionsanalysen ergaben jedoch dass nur der VWF, der auch mit der Blutgruppe assoziiert ist, und das Alter unabhängige Einflussfaktoren der FVIII Halbwertszeit waren. Ältere Patienten und Patienten mit höheren VWF Spiegel hatten eine signifikant längere FVIII Halbwertszeit. Die getesteten FVIII modulierenden Parameter LRP1 und PC waren nicht mit der FVIII PK assoziiert. Es wurde auch kein statistischer Zusammenhang zwischen den getesteten LRP1 Polymorphismen und der FVIII PK beobachtet, während aber die homozygoten Genotypen bei den Mutationen 26291C>T und 28475G>A höhere Spiegel an LRP1 gezeigt haben. Die FVIII Genmutation hatte keinen Einfluss auf die FVIII PK. Zusammenfassend zeigten unsere Daten einen großen individuellen Unterschied in der FVIII PK, weswegen eine pharmakokinetische Bestimmung in der klinischen Praxis angestrebt werden sollte.

Sylvia Kepa, Wien

## Hans-Egli-Forschungsstipendium

Das von Bayer gesponserte Hans-Egli-Forschungsstipendium ist zum fünften Mal von der Gesellschaft für Thrombose- und

Hämostaseforschung e. V. (GTH) auf ihrer 60. Jahrestagung in Münster vergeben worden. Die Förderung in Höhe von 30000 Euro ging an Dr. **Kerstin Brettschneider** vom Universitätsklinikum Frankfurt am Main, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin (► Abb. 4). Sie erhält das Stipendium für ihr Forschungsprojekt zur „Entwicklung von scFv-Fusionsproteinen zur selektiven Eliminierung FVIII-spezifischer B-Zellen“.

Mit dem von Bayer gesponserten Hans-Egli-Forschungsstipendium sollen speziell die Aktivitäten junger Wissenschaftler auf dem Gebiet der Hämophilie im deutschsprachigen Raum gefördert werden. **Kornelia Franken-Hiep**, Marketingleiterin Hämatologie bei Bayer: „Mit dem von uns unterstützten Hans-Egli-Forschungsstipendium werden seit 2012 jährlich junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die sich mit wegweisenden Forschungsideen im Bereich der angeborenen Blutungerkrankungen beschäftigen, gefördert. Wir wollen wir dazu beitragen, auch in Zukunft die Forschung auf diesem Gebiet gezielt voranzutreiben“.

red

Quelle: Pressemitteilung Bayer AG, Leverkusen

## Selektive Eliminierung FVIII-spezifischer B-Zellen

Die Entwicklung inhibitorischer Antikörper in Folge der FVIII-Substitutionsthera-



Abb. 4 Dr. Kerstin Brettschneider erhielt das Hans-Egli-Stipendium 2016.



Abb. 5 Über das Rudolf-Marx-Stipendium freute sich Priv.-Doz. Dr. med. Cihan Ay aus Wien (Mitte). Damit wurde die Arbeit zur Rolle des Tissue-Faktors bei der Influenza-A-Infektion ausgezeichnet.

pie stellt die bisher schwerwiegendste Komplikation der Behandlung von Hämophilie A-Patienten dar. Die bisher einzige etablierte Therapie zur Eradikation von FVIII-Inhibitoren ist die Immuntoleranztherapie (ITI). Hierbei erhält der Patient regelmäßig große FVIII-Mengen über einen längeren Zeitraum, die zu einer Toleranzinduktion führen können. Die Behandlung ist allerdings sehr kostenintensiv und in etwa 30% der Patienten nicht erfolgreich. Daraus resultiert die Gefahr erheblicher Gelenkschäden sowie lebensbedrohlicher, unkontrollierbarer Blutungen.

Ziel des durch das Hans-Egli-Forschungsstipendium geförderten Projektes ist die Entwicklung von bispezifischen scFv-Fusionsproteinen zur selektiven Eliminierung FVIII-spezifischer B-Zellen.

Die Anwendung solcher Fusionsproteine soll zur Kreuzvernetzung von FVIII-spezifischen B-Zellen mit CD8+ zytotoxischen T-Zellen und so zur Lyse der Zielzellen führen. Die bispezifischen Fusionsproteine sollen neben einem anti-CD8 scFv auch aus einer FVIII-Domäne (FVIII<sub>d</sub>) bestehen. Obwohl die Immunantwort gegen FVIII polyklonal ist, gelten vor allem die C2- und die A2-Domäne als immundominant. In den geplanten Experimenten werden daher zunächst ein A2-anti-CD8-scFv und ein C2-anti-CD8-scFv entwickelt. Ziel ist hier also die Eradikation von A2- bzw. C2-spezifischen Inhibitoren durch Elimini-

erung der entsprechenden Gedächtnis-B-Zellen.

Die Arbeitsgruppe von **Michael Bachmann** (TU Dresden) konnte bereits zeigen, dass die Verwendung eines CD8-bindenden bispezifischen Antikörpers zur selektiven Lyse von Tumorzellen durch zytotoxische T-Zellen eingesetzt werden kann. Das Projekt wird außerdem in Kooperation mit Michael Bachmann durchgeführt. Die Anwendung von FVIII<sub>d</sub>-anti-CD8-scFvs könnte damit eine spezifische Alternative bzw. Ergänzung zur ITI darstellen, ohne das gesamte B-Zell-basierte Immunsystem zu eliminieren.

K. Brettschneider, Frankfurt am Main

## Rudolf-Marx-Stipendium

Das Rudolf-Marx-Stipendium erhielt diesjährig Priv.-Doz. **Cihan Ay** aus Wien (► Abb. 5). Von März bis September wird er bei Prof. Nigel Mackman an der Universität von North Carolina (USA) zur Rolle des Tissue-Faktors bei der Influenza-A-Infektion forschen.

Spezielles Augenmerk gilt der Koagulations-Kaskade bei der Aufrechterhaltung der Lungen-Hämostase während der Infektion und der Analyse von Koagulations-Biomarkern im Plasma von Maus und Mensch.

Die Gerinnungskaskade wird während Virusinfektionen aktiviert. Das kann ein

Teil des Verteidigungssystems sein, um die Ausbreitung des Pathogens zu beschränken. Die Infektion des Influenza-A-Virus (IAV) ist mit der Aktivierung der Koagulation assoziiert und mit erhöhtem Risiko für thrombotische Ereignisse.

In der angestrebten Studie wird die Rolle des Gewebefaktors (TF) und der Thrombozyten bei der IAV-Infektion in Mäusen untersucht. Männliche Low-TF-Mäuse, die 1% des normalen TF-Niveaus zeigen, werden verwendet, um die Wirkung der gesamten TF-Verminderung auf die Entwicklung der IAV-Infektion zu untersuchen. Um die lokale Wirkung auf den Fortschritt der IAV-Infektion ohne TF zu studieren, werden TF<sup>lox/lox</sup>/SPC<sup>Cre</sup>-Mäuse verwendet. Bei ihnen fehlt das TF-Gen in Epithelzellen der Lunge.

Alle Mäuse werden intranasal mit H1N1/PR8 infiziert. Änderungen im Körpergewicht und Überleben werden bis zu 14 Tage nach der Infektion analysiert. Broncho-alveolar lavage (BAL) wird gesammelt und hinsichtlich pulmonaler Blutungen und Thrombose sieben Tage nach Virusinfektion analysiert, speziell hinsichtlich Hämoglobin, Proteinniveau und TF-Aktivität.

Wir glauben, dass unsere Ergebnisse die aktuelle klinische Praxis verbessert und zur sorgfältigeren Überwachung von IVA-Patienten bezüglich thrombotischer Ereignisse und tödlicher Lungenembolien führt.

C. Ay, Wien



## Rechtzeitig bewerben

### Hans-Egli-Forschungsstipendium 2017

Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen bis zum Alter von 40 Jahren sind aufgerufen, sich um das Hans-Egli-Forschungsstipendium 2017 zu bewerben. Für Bewerber mit Kindern erhöht sich die Altersgrenze um zwei Jahre pro Kind. Der Einsendeschluss ist am 30.11.2016.

Gefördert wird ein Forschungsprojekt mit einem der folgenden Schwerpunkte:

- diagnostische Forschung zu Hämophilie A und B sowie anderen angeborenen Blutungs-erkrankungen
- Erforschung und Bewertung neuer Therapiemöglichkeiten
- Erforschung der Inhibitorentwicklung und -therapie
- Forschung zu Einflüssen des Älterwerdens bei betroffenen Patienten, insbesondere bei Hämophilen
- Untersuchungen zu Einflüssen von Komorbiditäten bei Patienten mit angeborenen Blutungs-erkrankungen
- Untersuchungen zu gesundheitsökonomischen Aspekten des Krankheitsbildes.

Bewerbungen können in elektronischer Form an den Leiter der GTH-Geschäftsstelle, Prof. Dr. **Andreas Tiede**, unter der E-Mail-Adresse [mail@gth-online.org](mailto:mail@gth-online.org) eingereicht werden.

red

### Hans Egli (1922–2007)

Prof. Dr. med. Hans Egli zählt zu den Pionieren der Hämostaseologie in Deutschland. Sein Wirken beeinflusste ganz entscheidend die Möglichkeiten der Behandlung von Patienten mit angeborenen Blutungs-erkrankungen. Insbesondere die Einführung der Heimselbstbehandlung in Deutschland Anfang der 1970er Jahre hat er maßgeblich vorangetrieben. Damit eröffnete er den Patienten völlig neue Perspektiven für ein weitgehend selbstbestimmtes Leben. Hans Egli war unter anderem Gründungsdirektor des jetzigen Instituts für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin der Universität Bonn und Gründungsmitglied der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung (DAB), aus der 1982 die GTH hervorging. Besondere Verdienste hat sich Hans Egli in der Förderung und Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern im Bereich der Hämostaseologie und Transfusionsmedizin erworben.

Quelle: Pressemitteilung Bayer AG, Leverkusen

## Impressum

Verantwortlich für den Inhalt:  
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e. V.  
Prof. Dr. med. Andreas Tiede, PhD (Sekretär)  
Geschäftsstelle:  
Feodor-Lynen-Str. 5, 30625 Hannover  
E-Mail: [mail@gth-online.org](mailto:mail@gth-online.org)

