

Therapie angeborener thrombozytärer Erkrankungen

**Interdisziplinäre S2k-Leitlinie
der Ständigen Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für
Thrombose- und Hämostaseforschung**

Langversion

Versions-Nummer 3

AWMF Register-Nummer

086-004

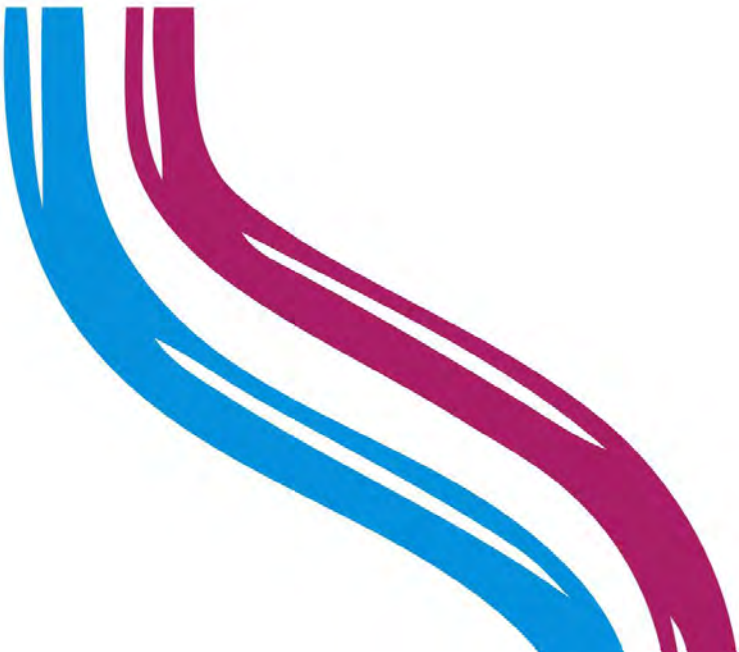
ICD10-Code

Thrombozytopathie D69.1

Thrombozytopenie D69.4

Stand

Oktober 2025



Autor:innen

Gesamtverantwortliche:

Jennifer Gebetsberger, Ralf Knöfler, Werner Streif

Abschnittsverantwortliche:

Abschätzung des Blutungsrisikos: Jennifer Gebetsberger, Werner Streif

Allgemeine Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe im Alltag: Jennifer Gebetsberger, Ralf Knöfler, Manuela Krause, Werner Streif

Tranexamsäure: Werner Streif, Carlo Zaninetti

Desmopressin: Werner Streif, Ralf Knöfler

Thrombozytenkonzentrate: Karina Althaus, Susanne Holzhauer, Günalp Uzun

Rekombinanter Faktor VIIa: Ingvild Birschmann, Ivonne Wieland, Barbara Zieger

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten: Tamam Bakchoul, Christof Dame

Allogene Stammzelltransplantation: Markus Schmugge, Harald Schulze, Gabriele Strauß

Gentherapie: Manuela Krause, Michael Krause

Management bei invasiven Eingriffen und Operationen: Jennifer Gebetsberger, Werner Streif

Akute Blutungssituation: Jennifer Gebetsberger, Werner Streif

Behandlung spezieller Blutungen und Blutungssituationen: Jennifer Gebetsberger, Susan Halimeh, Werner Streif

Zukünftige Therapiemöglichkeiten: Karina Althaus, Kerstin Jurk, Beate Kehrel

Koautor:innen

Oliver Andres, Matthias Ballmaier, Frauke Bergmann, Karin Beutel, Christoph Bidlingmaier, Holger Cario, Johanna Gebhart, Wolfgang Eberl, Johannes Holzapfel, Sebastian Hütker, Oliver Meyer, Martin Olivieri, Florian Prüller, Verena Wiegering, Freimut Schilling

Was gibt es Neues?

In der aktuellen Fassung der Leitlinie wurden umfassende inhaltliche Überarbeitungen und Erweiterungen vorgenommen, um den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und klinischen Anforderungen besser gerecht zu werden. Neben redaktionellen Präzisierungen und aktualisierten Literaturangaben wurden insbesondere neue praxisrelevante Inhalte aufgenommen und die Struktur der Leitlinie optimiert.

Wesentliche Neuerungen im Überblick:

- **Einführung neuer Kapitel:**

Ergänzt wurden neue eigenständige Kapitel zur *Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patient:innen mit thrombozytärer Erkrankung* (Kapitel 4), *Management bei invasiven Eingriffen und Operationen* (Kapitel 7) sowie *Behandlung spezieller Blutungssituationen* (Kapitel 9). Letzteres beinhaltet erstmals strukturierte Empfehlungen zur Behandlung von Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung sowie Menorrhagie.

- **Akuttherapie und Notfallsituationen:**

Ein neu eingeführtes Kapitel zur *Akuten Blutungssituation* (Kapitel 8) bietet einen strukturierten Überblick über die therapeutischen Optionen im Notfall. Es werden lokale als auch systemische Therapiemöglichkeiten dargestellt.

- **Erweiterte Empfehlungen zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten:**

Die Empfehlungen zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten wurden überarbeitet, mit spezifischen Hinweisen zur Produktwahl (z. B. pathogeninaktivierte Präparate) und besonderen klinischen Konstellationen (z. B. bei Schwangerschaft oder Refraktärität).

- **Ergänzung zur Anwendung von rekombinantem Faktor VIIa:**

Die Anwendung rekombinanten Faktors VIIa wurde detaillierter dargestellt, inklusive der *Off-Label*-Situation, Plazentagängigkeit sowie der empfohlenen Dosierungen in spezifischen Settings.

- **Berücksichtigung von Alloimmunisierung:**

Neu aufgenommen wurden Informationen zur Entwicklung von Antikörpern gegen Thrombozytenantigene (HLA, GPIIb/IIIa etc.) und deren Bedeutung für die Therapieplanung, insbesondere bei Glanzmann-Thrombasthenie und in der Schwangerschaft.

- **Stärkere Praxisorientierung:**

Am Ende jedes Kapitels, wo immer möglich und sinnvoll, wurden übersichtliche Handlungsempfehlungen ergänzt, um die praktische Anwendbarkeit der Leitlinie im klinischen Alltag zu verbessern.

Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick

Kapitel Allgemeine Maßnahmen Seiten 26-28	➤ Acetylsalicylsäure (ASS) soll vermieden werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sollen nur nach strenger Indikation verabreicht werden (Ausnahme: Hypermenorrhoe). Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Eine Impfung soll Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen nicht vorenthalten werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Kontrollen des Hämoglobin- und Eisenhaushaltes sollen abhängig von der Blutungsneigung erfolgen. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Ein Eisenmangel soll ausgeglichen werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Eine gute Zahn- und Mundhygiene soll die Blutungsprophylaxe unterstützen. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Jede:r Patient:in soll einen Notfallausweis erhalten, der regelmäßig überprüft und bei Bedarf aktualisiert werden soll. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
---	---

Kapitel Tranexamsäure Seiten 29-32	➤ Tranexamsäure soll als Basismedikation zur Blutungsprophylaxe und –behandlung bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen verwendet werden. Konsensstärke: 96.4 %; NEU (2025) ➤ Bei Blutungen im Mundbereich sollen Spülungen mit Tranexamsäure angewendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
--	---

Kapitel Desmopressin Seiten 32-34	➤ Die Gefahr der Flüssigkeitsretention soll beachtet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
---	--

Kapitel Thrombozyten- konzentrate Seiten 34-38	➤ Thrombozytenkonzentrate sollen restriktiv und nach strenger Indikation verabreicht werden, um unter anderem das Risiko einer Immunisierung zu minimieren. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
--	---

Kapitel Rekombinanter Faktor VIIa Seiten 39-41	➤ Bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann und schwerer Blutung soll eine Therapie mit rekombinantem Faktor VIIa erfolgen. Konsensstärke: 96.7 %; NEU (2025)
--	---

Kapitel Management bei invasiven Eingriffen und Operationen Seiten 50-54	➤ Vor invasiven Eingriffen und Operationen soll ein Behandlungsplan erstellt werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Neben systemisch wirksamen Therapieoptionen sollen auch lokale Maßnahmen zum Einsatz kommen. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
--	--

Kapitel Akute Blutungs- situationen Seiten 54-57	➤ Neben einer systemisch wirksamen Therapie sollen lokale Maßnahmen, wie die Kompression, frühzeitig eingesetzt werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Tranexamsäure soll bei akuten Blutungen frühzeitig eingesetzt werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Eine Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa soll bei Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen oder fehlender/rascher Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten erfolgen. Konsensstärke: 96.2 %; NEU (2025) ➤ Bei lebensbedrohlichen oder auf andere Therapiemaßnahmen refraktäre, klinisch relevante Blutungen soll die Gabe von Thrombozytenkonzentrat erfolgen. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Die Indikation zur Thrombozytenkonzentrat-Gabe soll bei akuten Blutungen unter Berücksichtigung der damit verbundenen Risiken grundsätzlich streng gestellt werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
--	--

Kapitel Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung Seite 58	➤ Bei akuten Blutungen und Epistaxis sollen intranasale Gaben von Desmopressin aufgrund des unsicheren Ansprechens vermieden werden. Konsensstärke: 90 %; NEU (2025)
--	---

Kapitel Menorrhagie Seiten 58-63	➤ Menorrhagien bei Mädchen und Frauen mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen sollen von einem interdisziplinären Team von Endokrinologen/Gynäkologen und Hämostaseologen behandelt werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
--	---

INHALTSVERZEICHNIS

Was gibt es Neues?	2
Die wichtigsten Empfehlungen auf einen Blick	3
I. Leitlinieninformation.....	9
1. Mitglieder der Konsensusgruppe.....	9
1.1. Leitlinienkoordinator:innen/Ansprechpartner.....	9
1.2. Weitere beteiligte Leitlinienautor:innen und Mandatstragende beteiligter Fachgesellschaften	9
2. Beteiligte Fachgesellschaften	13
3. Methodische Begleitung.....	14
4. Andere Beteiligte	14
5. Leitliniendokumente	14
6. Redaktionelle Unabhängigkeit	14
6.1. Finanzierung der Leitlinie	14
6.2. Umgang mit Interessenskonflikten	14
II. Leitlinienverwendung.....	15
1. Geltungsbereich.....	15
1.1. Zielorientierung der Leitlinie	15
1.2. Patientenzielgruppe	16
1.3. Versorgungsbereich	16
1.4. Anwenderzielgruppen/Adressaten	16
2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierung	16
III. Leitlinienmethodik.....	17
1. Grundlagen.....	17
2. Zeitliche Abfolge der Leitlinienerstellung	17
3. Übersicht zum methodischen Vorgehen bei der Leitlinien-Aktualisierung	19
4. Strukturierte Konsensfindung und Konsensstärke	19
5. Handlungsempfehlungen	20
1. Problemstellung	21
2. Patient:innenperspektive	21
3. Einleitung	22

4.	Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patient:innen mit thrombozytärer Erkrankung .	23
4.1.	Klinische Anamnese und Blutungs-Score	23
4.2.	Labordiagnostik.....	24
4.3.	Kontextabhängige Bewertung.....	24
4.3.1.	Relevante Einflussfaktoren	24
4.3.2.	Blutungsneigung nach Art der zugrundeliegenden thrombozytären Erkrankung	25
4.4.	Interdisziplinäre Betreuung und individuelle Therapieplanung	26
5.	Allgemeine Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe im Alltag.....	26
5.1.	Medikamente mit Einfluss auf die Thrombozyten	26
5.2.	Impfungen	27
5.3.	Hämoglobin und Eisenhaushalt.....	27
5.4.	Alltagsvorsorge und Kommunikation	28
6.	Verfügbare Therapien thrombozytärer Erkrankungen	28
6.1.	Tranexamsäure (TXA)	29
6.1.1.	Anwendung und Dosierung von TXA	29
6.1.2.	Kontraindikationen und Nebenwirkungen von TXA.....	32
6.2.	Desmopressin (DDAVP)	32
6.2.1.	Anwendung und Dosierung von DDAVP	33
6.2.2.	Kontraindikationen und Nebenwirkungen von DDAVP	33
6.3.	Thrombozytenkonzentrate (TK).....	34
6.3.1.	Herstellung und Eigenschaften	35
6.3.2.	Transfusion	36
6.3.3.	Wahl des Thrombozytenkonzentrates und immunhämatologische Aspekte	36
6.3.3.1.	Antikörperentwicklung und Immunisierungsrisiken	36
6.3.3.2.	Auswahl und Matching	37
6.3.4.	Dosierung	38
6.3.5.	Nebenwirkungen.....	38
6.3.6.	Monitoring	38
6.4.	Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa).....	39
6.4.1.	Hintergrund und Indikation	39
6.4.2.	Anwendung und Dosierung von rFVIIa	39
6.4.3.	Wirksamkeit von rFVIIa	40
6.4.4.	Nebenwirkungen von rFVIIa	41
6.5.	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO- RA).....	42
6.5.1.	Off-Label Anwendung von TPO-RA bei angeborenen Thrombozytopathien	43
6.5.1.1.	MYH9-assoziierte Erkrankungen.....	43
6.5.1.2.	Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS).....	43

6.5.1.3.	Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT)	44
6.5.1.4.	ANKRD26-bedingte Thrombozytopenie	44
6.6.	<i>Splenektomie</i>	45
6.7.	<i>Allogene Stammzelltransplantation (SZT)</i>	45
6.7.1.	Indikationsspezifische Aspekte	45
6.7.2.	Transplantationsassoziierte Risiken	46
6.8.	<i>Gentherapie</i>	47
6.8.1.	Hintergrund	47
6.8.2.	Klinische Gentherapie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom	48
6.8.3.	Vorklinische Entwicklung bei weiteren angeborenen Störungen der Thrombozyten ..	49
6.8.4.	Ausblick und Herausforderungen	50
7.	Management bei invasiven Eingriffen und Operationen	50
7.1.	<i>Vorbereitung von invasiven Eingriffen und Operationen</i>	51
7.1.1.	Hämoglobin und Eisenhaushalt	51
7.1.2.	Hämostatische Maßnahmen	51
7.2.	<i>Lokale Maßnahmen bei invasiven Eingriffen und Operationen</i>	52
7.3.	<i>Nachsorge</i>	53
8.	Akute Blutungssituation	54
8.1.	<i>Initiales Management</i>	54
8.1.1.	Einschätzung der Blutungsschwere bei kritisch kranken Kindern	55
8.2.	<i>Lokale Maßnahmen</i>	55
8.3.	<i>Systemische Therapie</i>	55
8.4.	<i>Monitoring und Nachsorge</i>	56
9.	Behandlung spezieller Blutungen und Blutungssituationen	57
9.1.	<i>Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung</i>	58
9.2.	<i>Menorrhagie</i>	58
9.2.1.	Basisdiagnostik und supportive Maßnahmen	59
9.2.2.	Nicht-hormonelle Therapien	60
9.2.2.1.	Tranexamsäure	60
9.2.2.2.	Mefenaminsäure	60
9.2.2.3.	Desmopressin	60
9.2.2.4.	Pflanzliche Präparate	60
9.2.3.	Hormonelle Therapie	61
9.2.3.1.	Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)	62
9.2.3.2.	Gestagenmonopräparate (POP)	62
9.2.3.3.	Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga	62
9.2.3.4.	Sulproston	63

9.2.3.5. Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinsystem (LNG-IUS)	63
9.2.4. Eskalationstherapie.....	63
10. Ausblick auf zukünftige Therapiemöglichkeiten	64
Abkürzungsverzeichnis	67
Tabellenverzeichnis.....	71
Abbildungsverzeichnis.....	71
Verzeichnis der Handlungsempfehlungen.....	71
Literatur	73
Erklärung über Interessenskonflikte	87
<i>Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten</i>	<i>87</i>

I. Leitlinieninformation

1. Mitglieder der Konsensusgruppe

1.1. Leitlinienkoordinator:innen/Ansprechpartner

Die hier genannten Koordinator:innen haben maßgeblich zu der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung, -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachfragen zu den in der Leitlinie behandelten Themen sind zunächst ausschließlich an sie zu adressieren.

Tabelle 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautor:innen.

Werner Streif	Ralf Knöfler
Medizinische Universität Innsbruck (MUI); Department für Kinder- und Jugendheilkunde; Anichstr. 35; A-6020; Innsbruck	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; Technische Universität Dresden; Fetscherstr. 74; 01307; Dresden
werner.streif@i-med.ac.at	ralf.knoefler@ukdd.de
Jennifer Gebetsberger	
Medizinische Universität Innsbruck (MUI); Department für Kinder- und Jugendheilkunde; Anichstr. 35; A-6020; Innsbruck	
jennifer.gebetsberger@i-med.ac.at	

1.2. Weitere beteiligte Leitlinienautor:innen und Mandatstragende beteiligter Fachgesellschaften

In den nachstehenden Tabellen werden die Leitlinienautor:innen und Mandatstragende beteiligter Fachgesellschaften an der Aktualisierung 2025 (Tabelle 2) gelistet.

Tabelle 2: Leitlinienautor:innen der Aktualisierung 2025. Die mit einem Stern (*) gekennzeichneten Personen sind Mandatstragende beteiligter Fachgesellschaften.

Autor:in	Institut und Ort	Fachgesellschaft (*Mandatsträger:in)
Althaus, Karina	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin; UKT Tübingen; Otfried-Müller-Straße 4/1; 72076; Tübingen	DGTI, GTH, ISTH
Andres, Oliver	Universitätsklinikum Würzburg, Kinderklinik und Poliklinik; Josef-Schneider-Straße 2; 97080; Würzburg	DGKJ, DGPI, DGPM, GNPI, GPOH, GTH, SGKJ
Bakchoul, Tamam	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin; UKT Tübingen; Otfried-Müller-Straße 4/1; 72076; Tübingen	DGTI*, EHA, GTH, ISTH
Ballmaier, Matthias	Medizinische Hochschule Hannover; Carl-Neuberg-Str.1; 30625; Hannover	GTH
Bergmann, Frauke	Amedes MVZ wagnerstibbe für Laboratoriumsmedizin; Georgstr. 50; 30159; Hannover	BDDH, DGHO*, GTH
Beutel, Karin	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, eine Kooperation der München Klinik und des Klinikums rechts der Isar TUM; Kölner Platz 1; 80804; München	DGKJ, DGPI, GPOH*, GTH
Bidlingmaier, Christoph	Kinderarztpraxis Mitten in Laim; Agnes-Bernauer-Str.83; 80687; München/Laim	BDDH, BVKJ*, DGAAP*, DGKJ, DHG, GTH, SGKJ
Birschmann, Ingvild	Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen; Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum; Medizinische Fakultät OWL (Universität Bielefeld); Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin; Georgstr. 11; 32545; Bad Oeynhausen	DGKL*, DGTI, GTH
Cario, Holger	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Universitätsklinikum Ulm; Eythstr. 24; 89075; Ulm	GPOH*
Dame, Christof	Klinik für Neonatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Augustenburger Platz 1; 13353; Berlin	DGKJ, GNPI*
Eber, Stefan	M1 Privatklinik; Frauenplatz 7; 80339; München	APOH, BVKJ, DGAAP*
Eberl, Wolfgang	Klinikum Braunschweig; Salzdahlumer Str. 90; 38126; Braunschweig	DGKJ, GPOH, GTH

Feistritzer, Clemens	Universitätsklinik für Innere Medizin V Innsbruck; Anichstr. 35; A-6020; Innsbruck	GTH, ÖGIM, OeGHO*
Gebetsberger, Jennifer	Department für Kinder- und Jugendheilkunde; Medizinische Universität Innsbruck; Anichstr. 35; A- 6020; Innsbruck	GTH
Gebhart, Johanna	Klinik für Innere Medizin I; Abteilung für Hämatologie und Hämostaseologie; Medizinische Universität Wien; Spitalgasse 23; A-1090; Wien	GTH, ISTH, OeGHO*, ÖGIM*
Grottke, Oliver	Universitätsklinikum Aachen; Pauwelsstr. 30; 52074 Aachen	DGAI*
Halimeh, Susan	Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr; Universitätsklinikum Essen; Kinderklinik III; Königstr. 13; 47051; Duisburg	ASH, GTH, ISTH, WFH
Heubner, Lars	Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie; Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; Technische Universität Dresden; Fetscherstr. 74; 01307; Dresden	DGAI*
Holzapfel, Johannes	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Schwäbisches Kinderkrebszentrum; Universitätsklinikum Augsburg; Stenglinstr. 2; 86153; Augsburg	GPOH
Holzhauer, Susanne	Charité Berlin, Pädiatrische Hämatologie/Onkologie; Virchow Klinikum; Mittelallee 6a; 13353; Berlin	GPOH, GTH, ISTH
Hütker, Sebastian	Praxis Dr. Hütker; Praxis für Kinder- und Jugendmedizin; Goetheplatz 2; 88214; Ravensburg	BVKJ, DGKJ, GTH, GPOH
Jurk, Kerstin	Centrum für Thrombose und Hämostase; Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Langenbeckstr. 1; 55131; Mainz	GTH, ISTH
Kehrel, Beate	Werlhof Institut MVZ GmbH; Schillerstr. 23; 30159; Hannover	GTH, ISTH
Knöfler, Ralf	Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus; Technische Universität Dresden; Fetscherstr. 74; 01307; Dresden	BDDH, DGKJ*, GPOH, GTH
Krause, Manuela	DKD Heliosklinik Wiesbaden; Hämostaseologie; Aukammallee 33; 65191; Wiesbaden	BDDH*, DGIM*, GTH

Krause, Michael	Zentrum für Blutgerinnungsstörungen Leipzig; Strümpellstr. 42; 04289; Leipzig	BDDH*, DGTI, GTH
Meyer, Oliver	Blutspendedienst der Landesverbände des DRK in Niedersachsen, Sachsen- Anhalt, Thüringen, Oldenburg und Bremen gGmbH; Eldagsener Str. 38; 31832; Springe	ASH; BDT; DGHO, DGTI
Möhnle, Patrick	Abteilung für Transfusionsmedizin, Zelltherapeutika und Hämostaseologie; Klinik für Anaesthesiologie; LMU Klinikum München; Ziemssenstr. 1; 80336; München	DGAI*, GTH
Olivieri, Martin	Abteilung für Pädiatrische Hämostaseologie; Kinderintensivstation KIPS; Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital; LMU Kinderklinikum München; Lindwurmstr. 4; 80337; München	DGKJ*, DHG, DIVI, DSG*, GRC, GTH
Prüller, Florian	LKH-Universitätsklinikum Graz; Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik; Auenbruggerplatz 15; A-8036; Graz	ÖGLMKC*
Schilling, Freimut	Luzerner Kantonspital- Kinderspital Zentralschweiz; Spitalstr. 16; CH-6000; Luzern	GPOH, GTH, SSPHO
Schmugge, Markus	Hämatologie; Universitäts-Kinderspital Zürich; Lenggstr. 30; CH-8008; Zürich	SHN*, SSPHO*
Schulze, Harald	Universitätsklinikum Würzburg; Josef- Schneider-Str. 2 Haus D15; 97080; Würzburg	GPOH, GTH
Strauß, Gabriele	Helios Klinikum Berlin-Buch; Kinder- & Jugendheilkunde; Schwanebecker Chaussee 50; 13125; Berlin	DGKJ, GPOH, GTH
Streif, Werner	Department für Kinder- und Jugendheilkunde; Medizinische Universität Innsbruck; Anichstr. 35; A- 6020; Innsbruck	GTH, ÖGKJ*
Uzun, Günalp	Zentrum für Klinische Transfusionsmedizin; Otfried-Müller- Str. 4/1; 72076; Tübingen	DGTI, GTH
Wermes, Cornelia	Hämozentrum; Hezilostraße 6; 31134; Hildesheim	DHG*, GTH
Wiegering, Verena	Päd. Hämatologie und Onkologie; Unikinderklinik der Goethe-Universität Frankfurt am Main; Theodor-Stern-Kai 7; 60596; Frankfurt	DGKJ, GPOH, GTH

Wieland, Ivonne	Päd. Hämatologie und Onkologie; Medizinische Hochschule Hannover; Carl-Neuberg-Str.1; 30625; Hannover	DGH, DGKJ, GPOH, GTH
Zaninetti, Carlo	Universitätsmedizin Greifswald – KdöR; Institut für Transfusionsmedizin; Sauerbruchstr.; 17475; Greifswald	DGTI, GTH
Zieger, Barbara	Universitätsklinikum Freiburg; Kinder- und Jugendklinik; Breisacherstr. 62; 79106; Freiburg	DGKJ, GTH

2. Beteiligte Fachgesellschaften

Die federführende Fachgesellschaft der vorliegenden Leitlinie ist die Ständige Kommission Pädiatrie der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH e.V.).

Zur Teilnahme eingeladen wurden folgende Fachgesellschaften, von denen Vertreterinnen und Vertreter entsandt wurden.

- Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen (BDDH)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen (BVKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Ambulante Allgemeine Pädiatrie (DGAAP)
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI)
- Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM)
- Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (DGKJ)
- Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
- Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin (DGTI)
- Deutsche Schlaganfall Gesellschaft (DSG)
- Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI)
- Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)
- Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie (OeGHO)
- Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM)
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ)
- Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC)
- Schweizerisches Hämophilie Netzwerk (SHN)
- Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (SSPHO)

Den Vertreter:innen aller Fachgesellschaften wurde die Leitlinie zur Beurteilung und Verabschiedung vorgelegt.

3. Methodische Begleitung

Die Methodische Begleitung erfolgte durch Frau Simone Witzel seitens der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF).

4. Andere Beteiligte

Folgende Patient:innen-Organisationen wurden involviert:

- Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG); Vertreterin: Cornelia Wermes
- Interessensgemeinschaft Hämophiler (IGH); Vertreter: Christian Schepperle
- ITP Allianz; Vertreterin: Rosa Sonja Alesci
- NOAH Albinismus Selbsthilfegruppe e.V.; Vertreterin: Sabine Schweers
- Österreichische Hämophilie Gesellschaft (ÖHG); Vertreter: Thomas Schindl

Die positiven Stellungnahmen dieser Organisationen liegen vor und Vertreter:innen dieser Gruppen wurden zur Konsensuskonferenz eingeladen. Die aktualisierte Leitlinie wurde ihnen vorgelegt und formal verabschiedet.

5. Leitliniendokumente

Dieses Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für nicht medizinische Interessengruppen (Patient:innen, Laien) oder spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) zu erleichtern, liegt auch eine Kurzversion vor.

6. Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1. Finanzierung der Leitlinie

Die Arbeit an dieser Leitlinie erfolgte ehrenamtlich. Die Kosten für die methodische Begleitung durch die AWMF wurden von der GTH e.V. übernommen, die jedoch zu keinem Zeitpunkt direkten Einfluss auf die Erstellung oder den Inhalt der Leitlinie genommen hat. Es erfolgte keine Finanzierung von Seiten der pharmazeutischen Industrie.

6.2. Umgang mit Interessenskonflikten

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.2 vom 22.05.2025) ist für die Erstellung dieser Leitlinie für jede inhaltlich beteiligte Person eine Interessenserklärung nötig. Die Angaben zu den Interessenskonflikten wurden über das AWMF Interessenportal online erhoben und von den Leitlinienkoordinator:innen Jennifer Gebetsberger und Werner Streif hinsichtlich eines thematischen Bezugs zur Leitlinie überprüft. Zudem haben die drei Leitlinienkoordinator:innen sich gegenseitig bewertet. Ein geringer Interessenskonflikt führte zu einer Limitierung von Leitungsfunktionen (Tabelle 3). Ein moderater Interessenkonflikt

hatte eine Stimmenthaltung zur Konsequenz. Ein hoher Interessenskonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum betreffenden Thema.

Vor der Konsenskonferenz wurden die Interessenskonflikte mit den betroffenen Autor:innen besprochen und offen dargelegt.

Tabelle 3: Interessenskonfliktmanagement Konkretisierung laut AWMF Kommission Leitlinien (Version 2.2 vom 22.05.2025).

<i>Ausprägung Interessenskonflikt</i>	<i>Umstände für diese Kategorie</i>	<i>Konsequenz</i>
<i>Kein</i>	-	-
<i>Gering</i>	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie	Limitierung von Leitungsfunktion (Koordination/AG Leitung)
<i>Moderat</i>	Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/ Wiss. Beirat/ als Gutachter; Managementverantwortung industriefinanzierte Studie; Aktienbesitz einzelner Firmen	Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen
<i>Hoch</i>	Eigentumsinteresse; Arbeitsverhältnis bei der Industrie; hoher Aktienbesitz einzelner Firmen	Keine Teilnahme an Beratungen und keine Abstimmungen

Eine tabellarische Zusammenfassung der Interessenskonflikte und deren Konsequenzen aller Leitlinienautor:innen befindet sich im Anhang der Leitlinie (ab Seite 87).

II. Leitlinienverwendung

1. Geltungsbereich

1.1. Zielorientierung der Leitlinie

Die Leitlinie betrifft die Therapie angeborener Erkrankungen der Thrombozyten bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Insbesondere die Entscheidungskriterien zur Auswahl und Einsatz geeigneter therapeutischer Maßnahmen in Abhängigkeit von der klinischen Präsentation und Ursache der Thrombozytenstörung, assoziierten Thrombozytopenie, Alter und Geschlecht sind Gegenstand des Konsensus. Die Leitlinie richtet sich an Fachärzte/Fachärztinnen für Kinder- und Jugendmedizin, Innere Medizin,

Transfusionsmedizin, Laboratoriumsmedizin und dient zur Information für alle in Kliniken und Praxen tätige Ärzte und Ärztinnen, die in die Versorgung von Patient:innen mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen involviert sind.

1.2. Patientenzielgruppe

Patient:innen mit Blutungsneigung bei Verdacht auf oder bestätigten angeborenen Erkrankungen der Thrombozyten.

1.3. Versorgungsbereich

Es werden alle Versorgungsbereiche der betriebsärztlichen, ambulanten und stationären Versorgung (Klinik, Praxis) der o.g. Patient:innenzielgruppen angesprochen.

1.4. Anwenderzielgruppen/Adressaten

Die Leitlinie richtet sich an

- Fachärzt:innen der Kinder- und Jugendheilkunde, Inneren Medizin, Anästhesie- und Intensivmedizin, Transfusionsmedizin und Labormedizin,
- Klinische Chemiker:innen sowie weitere Fachärzt:innen, die in die Diagnostik und insbesondere in die Therapie angeborener thrombozytärer Erkrankungen eingebunden sind.

Darüber hinaus dient die Leitlinie zur Information für

- Patient:innenorganisationen und Selbsthilfegruppen,
- Pflegefachpersonen, die an der Versorgung von Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen beteiligt sind,
- Wissenschaftler:innen, die im Bereich der Hämostaseologie, Thrombozytenforschung oder klinischen Studien tätig sind, sowie
- interessierte Fachkreise, die mit der Behandlung von Patient:innen mit angeborenen Blutungsneigungen befasst sind.

2. Gültigkeitsdauer und Aktualisierung

Datum der letzten inhaltlichen Überarbeitung und Status

Die vorherige Version dieser S2k Leitlinie war bis 04/2025 gültig. Die Anmeldung für die Aktualisierung erfolgte am 05.11.2024. Die letzte inhaltliche Überarbeitung erfolgte am 21.10.2025. Die Gültigkeit der aktualisierten Leitlinie beträgt maximal 5 Jahre (20.10.2030). Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an die Leitlinienkoordinator:innen gesendet werden.

Aktualisierungsverfahren

Eine Überprüfung des Aktualisierungsbedarfs erfolgt kontinuierlich. Gegebenenfalls wird von der Leitliniengruppe ein Aktualisierungsverfahren vorzeitig eingeleitet. Bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Gültigkeitsdauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden. Verantwortlich für die Aktualisierung der Leitlinie sind Ralf Knöfler (ralf.knoefler@ukdd.de) und Werner Streif (werner.streif@i-med.ac.at).

III. Leitlinienmethodik

1. Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.2 vom 22.05.2025) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Stufe definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, welche durch eine nicht-repräsentative Expert:innengruppe erstellt wird. Seit 2004 wird die Stufe S2 in die systematische evidenzbasierte (S2e) und die strukturelle konsensbasierte Unterstufe (S2k) untergliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: S2k

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)- Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinie“. Version 2.2 vom 22.05.2025: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>

2. Zeitliche Abfolge der Leitlinienerstellung

Die vorangegangene Leitlinienversion wurde am 2. April 2020 angemeldet und war bis 1. April 2025 gültig. Die Aktualisierung wurde bei der AWMF am 5. November 2024 angemeldet. Im Zuge der Aktualisierung wurden insgesamt fünf Leitliniengruppentreffen und eine Konsensuskonferenz durchgeführt. Die Leitliniengruppentreffen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt: 19. - 20. November 2023 in Hannover, 27. Februar 2024 in Wien, 13. - 14. Oktober 2024 in Luzern, 18. Februar 2025 in Lausanne, 1. Juli 2025 online via Webex. Bei diesen Treffen wurden die Kapitelüberarbeitungen besprochen und diskutiert. Das formale Konsensusfindungsverfahren fand am 16. September 2025 online via Webex statt. Hier wurden Empfehlungen unter neutraler Moderation von Frau Simone Witzel (AWMF) diskutiert und verabschiedet (Kapitel 4 „Strukturierte Konsensfindung und Konsensstärke“).

Abschließend wurde allen Mitgliedern die aktualisierte Leitlinie in ihrer finalen Form zur Beurteilung und Verabschiedung vorgelegt. Im Anschluss wurde die vollständige Leitlinie von den Vorständen aller beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen begutachtet und verabschiedet. Durch die AWMF erfolgte eine externe formale Beurteilung.

Tabelle 4: Teilnehmer:innen der Leitliniengruppentreffen und der Konsensuskonferenz, die im Rahmen der Leitlinienaktualisierung stattgefunden haben.

Name	Hannover, 19./20.11. 2023	Wien, 27.02. 2024	Luzern, 13./14.10. 2024	Lausanne, 18.02. 2025	Online, 01.07. 2025	Online, 16.09. 2025
Alesci, R. Sonja				✓		
Althaus, Karina	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Andres, Oliver	✓		✓		✓	✓
Bakchoul, Tamam	✓	✓				
Ballmaier, Matthias	✓		✓		✓	✓
Bergmann, Frauke	✓	✓	✓			
Beutel, Karin			✓	✓		✓
Bidlingmaier, Christoph			✓	✓	✓	✓
Birschmann, Ingvild	✓					
Cario, Holger		✓	✓		✓	✓
Dame, Christof	✓		✓		✓	✓
Eber, Stefan						✓
Eberl, Wolfgang	✓	✓	✓			✓
Feistritzer, Clemens						✓
Gebetsberger, Jennifer		✓	✓	✓	✓	✓
Gebhart, Johanna		✓		✓		✓
Halimeh, Susan			✓			✓
Heubner, Lars						✓
Holzapfel, Johannes			✓		✓	✓
Holzhauser, Susanne	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hütker, Sebastian		✓	✓	✓	✓	✓
Jurk, Kerstin	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Kehrel, Beate	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Knöfler, Ralf	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Krause, Manuela	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Krause, Michael		✓		✓	✓	✓
Meyer, Oliver	✓		✓			✓
Möhnle, Patrick						✓
Olivieri, Martin			✓	✓	✓	
Prüller, Florian	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Schepperle, Christian				✓		✓
Schilling, Freimut		✓		✓	✓	✓
Schmugge, Markus			✓	✓		✓
Schulze, Harald	✓		✓		✓	✓
Strauß, Gabriele	✓					✓

Streif, Werner	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Uzun, Günalp	✓	✓	✓		✓	✓
Wermes, Cornelia						✓
Wiegering, Verena						✓
Wieland, Ivonne	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Witzel, Simone						✓
Zaninetti, Carlo		✓	✓	✓		✓
Zieger, Barbara	✓	✓	✓	✓		

3. Übersicht zum methodischen Vorgehen bei der Leitlinien-Aktualisierung

- Formulierung von Schlüsselfragen
- Sichtung existierender Leitlinien zum Thema
- Literaturrecherche
- Auswahl relevanter Literatur
- Überarbeitung und Aktualisierung der Leitlinie
- Formulierung der Empfehlungen
- Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

4. Strukturierte Konsensfindung und Konsensstärke

Im Rahmen der strukturierten Konsensfindung wurde für die vorliegende Leitlinienaktualisierung ein zweistufiges Verfahren gewählt:

Online Delphi-Verfahren vor der Konsensuskonferenz:

Die ausformulierten Handlungsempfehlungen wurden vorab im Rahmen eines digitalen, anonymisierten Delphi-Verfahrens über Google Forms allen stimmberechtigten Mitgliedern zur Bewertung vorgelegt. Den Teilnehmenden standen die Abstimmungsoptionen „Ich stimme zu“, „Ich stimme nicht zu“ (mit Möglichkeit zur Eingabe eines begründeten Änderungsvorschlags) sowie „Enthaltung“ bzw. „Enthaltung aufgrund eines Interessenkonflikts“ zur Verfügung. Ziel dieses Verfahrens war es, eine strukturierte, transparente Rückmeldung bereits im Vorfeld zu ermöglichen und die Konsensuskonferenz im Interesse aller Beteiligten so effizient wie möglich zu gestalten.

Konsensuskonferenz mit selektiver Abstimmung:

Die anschließende Konsensuskonferenz wurde unter neutraler Moderation nach dem NIH-Konsensusverfahren durchgeführt. Diskutiert und abgestimmt wurden ausschließlich jene Empfehlungen, die im Delphi-Verfahren keine Zustimmung von > 95 % („starker Konsens“) erreicht hatten. Der Ablauf der Konsensuskonferenz war wie folgt:

- Präsentation der betreffenden Empfehlungen durch die Leitlinienkoordinator:innen.
- Möglichkeit zu Rückfragen und Einbringen begründeter Änderungsvorschläge.
- Abstimmung der Empfehlungen des Erstentwurfs oder der Änderungsvorschläge.

- Bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen.
- Endgültige Abstimmung.

Abschließend wurde abhängig von der Anzahl der Stimmberechtigten eine Stärke des Konsens (Tabelle 5) ermittelt.

Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke.

Klassifikation der Konsensstärke	Prozentuale Übereinstimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	≤ 50 % der Stimmberechtigten

5. Handlungsempfehlungen

Zur Vereinfachung und besseren Übersicht wurden Handlungsempfehlungen abgeleitet, welche sich in drei Abstufungen mit jeweils unterschiedlichen Stärken der sprachlichen Ausdrucksweise unterscheiden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Handlungsempfehlungen.

Symbolik	Empfehlungsstärke	Ausdruck
↑↑ / ↓↓	Starke Empfehlung	Soll / Soll nicht
↑ / ↓	Einfache Empfehlung	Sollte / Sollte nicht
⇔	Offene Empfehlung	Kann erwogen/ verzichtet werden

1. Problemstellung

Angeborene Störungen der Thrombozyten (inherited platelet disorders, IPD) stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen dar, die mit komplexen Erkrankungen („Syndrome“) assoziiert sein können oder isoliert als Ursache einer hämorrhagischen Diathese auftreten. Die Diagnose von IPD ist häufig schwierig zu stellen und oftmals gelingt keine Zuordnung zu einem definierten Krankheitsbild. Angeborene Störungen der Thrombozyten können mit einer Erniedrigung der Thrombozytenzahl auf unter 100.000/ μ l einhergehen [1]. Klinische Folge einer Störung der Thrombozyten ist in den meisten Fällen eine vermehrte Blutungsneigung. Je nach zugrundeliegender Störung kann die Blutungsneigung leicht, moderat, oder schwerwiegend, mit spontanen Blutungen sein. Kofaktoren, wie Medikamente, Operationen oder andere Herausforderungen der Hämostase können zu klinisch relevanten Blutungen und Blutverlust führen. Typische Symptome von Störungen der Thrombozyten sind Schleimhautblutungen, Epistaxis, Menorrhagien, Hämatome, Petechien sowie Blutungen bei invasiven Eingriffen und Operationen.

Zur Diagnosestellung wird ein stufenweises Vorgehen empfohlen. Diesbezüglich ist auf die vorliegende S2k Leitlinie der AWMF „Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien“ (Register-Nr. 086-003) zu verweisen [2]. Die Diagnose der zugrundeliegenden Störung ist für die sinnvolle Auswahl und den Einsatz prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen wichtig.

Trotz der Heterogenität der angeborenen Störungen der Thrombozyten sind die therapeutischen Möglichkeiten zur Blutungsprophylaxe und -behandlung begrenzt. Die richtige Auswahl und der korrekte Einsatz dieser Maßnahmen entscheiden wesentlich über Behandlungserfolg und mögliche Komplikationen.

2. Patient:innenperspektive

Die Leitlinie wurde zur Unterstützung bei der Durchführung einer Blutungsprophylaxe und -behandlung angeborener Störungen der Thrombozyten entwickelt.

Ziele dieser Leitlinie sind:

1. Patient:innen sollen von der Behandlung profitieren.
2. Die Behandlung soll orts- und zeitnah verfügbar sein.
3. Die Behandlung soll nur so viele Eskalationsschritte umfassen, wie klinisch erforderlich sind.
4. Patient:innen sollen umfassende Informationen über rationale und evidenzbasierte Therapieoptionen zur Verfügung stehen.
5. Die Leitlinie soll die Entwicklung lokaler standardisierter Vorgehensweisen (SOPs) unterstützen.

3. Einleitung

Angeborene Störungen der Thrombozyten sind eine komplexe Gruppe von Erkrankungen, die meist mit einer milden bis moderaten Blutungsneigung einhergehen [3-5]. Sie können isoliert oder im Rahmen von komplexen systemischen Erkrankungen (syndromal) auftreten [6]. Bei allen angeborenen Thrombozytenstörungen kann es zu einer Blutungsneigung kommen, deren Schweregrad stark variieren kann. Einige Erkrankungen, wie die Thrombasthenie Glanzmann oder das Bernard-Soulier-Syndrom, manifestieren sich meistens bereits im Neugeborenen- oder frühen Kindesalter.

Die Blutungsneigung bei angeborenen Störungen der Thrombozyten ist grundsätzlich schwer vorhersehbar. Sie wird durch Alter, Geschlecht, und andere Faktoren moduliert. Bei Patientinnen kann sich die Blutungsneigung mit der Menarche durch Meno-/ Metrorrhagien manifestieren. Auch Schwangerschaft und Geburt stellen relevante hämostatische Herausforderungen dar, die das Blutungsrisiko bei Patientinnen mit Thrombozytenstörungen erheblich beeinflussen können. Bei männlichen Betroffenen wird von einer Abnahme der klinischen Blutungsneigung mit zunehmendem Alter berichtet – systematische Daten dazu sind jedoch limitiert. Im Erwachsenenalter treten Blutungen häufig im Zusammenhang mit hämostatischen Herausforderungen auf, insbesondere bei invasiven Eingriffen, Operationen oder Traumata. In vielen Fällen wird die Diagnose einer angeborenen Thrombozytenstörung erst in dieser Lebensphase gestellt.

Die vorliegende Leitlinie soll die Blutungsprophylaxe und -behandlung von Patient:innen mit angeborenen Störungen der Thrombozyten strukturieren und erleichtern. Eine rationale Therapieentscheidung setzt eine fundierte Beurteilung der zugrunde liegenden Störung voraus [7]. In diesem Zusammenhang wird auf die S2k Leitlinie „Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen - Thrombozytopathien (AWMF Register-Nr. 086-003) verwiesen.

Soweit sinnvoll und erforderlich, werden Unterschiede im Therapiebedarf und Maßnahmen je nach Lokalisation, Alter und Geschlecht berücksichtigt.

Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe und -behandlung werden in dieser Leitlinie differenziert nach Art der Intervention und individueller Risikokonstellation dargestellt. Die therapeutischen Optionen umfassen lokale und systemische Maßnahmen, medikamentöse Strategien einschließlich antifibrinolytischer und hormoneller Therapien, den gezielten Einsatz von Thrombozytentransfusionen sowie weitere supportive Ansätze. Ergänzend werden das Management bei invasiven Eingriffen und Operationen, der Umgang mit akuten Blutungssituationen sowie die Behandlung spezieller Blutungslokalisationen in eigenständigen Kapiteln behandelt. Die Leitlinie folgt dabei einem risikoadaptierten und interdisziplinären Therapieansatz.

Diese Leitlinie ersetzt nicht die individuelle Therapieentscheidung durch ärztlich erfahrenes Fachpersonal. Insbesondere bei komplexen Krankheitsbildern müssen begleitende medizinische Besonderheiten berücksichtigt und Behandlungsstrategien entsprechend angepasst werden.

Die Leitlinie beinhaltet ausdrücklich nicht die Behandlung von Patient:innen unter antithrombotischer/ thrombozytenfunktionshemmender Medikation.

4. Abschätzung des Blutungsrisikos bei Patient:innen mit thrombozytärer Erkrankung

Die Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos stellt einen wesentlichen Aspekt der Betreuung von Patient:innen mit angeborenen Störungen der Thrombozyten dar. Sie ist entscheidend für die Indikationsstellung einer Therapie (Kapitel 6 „Verfügbare Therapien thrombozytärer Erkrankungen“), für die perioperative Planung (Kapitel 7 „Management bei invasiven Eingriffen und Operationen“) sowie für die Geburtsvorbereitung. Da klinischer Phänotyp, Labordiagnostik und Genetik nicht immer konsistent korrelieren, ist eine mehrdimensionale Bewertung erforderlich.

4.1. Klinische Anamnese und Blutungs-Score

Die strukturierte Erhebung der Blutungsanamnese bildet das Fundament der Risikoeinschätzung. Hierzu gehören:

- Spontanblutungen (z. B. Epistaxis, Hämatome, Menorrhagien),
- Blutungen nach Traumata, Operationen oder zahnärztlichen Eingriffen,
- familiäre Häufung von Blutungsereignissen,
- Behandlung bei früheren Eingriffen (z. B. Einsatz von Antifibrinolytika oder Transfusionen).

Zur standardisierten Quantifizierung der Blutungsneigung empfehlen sich folgende Instrumente:

- **ISTH-Bleeding Assessment Tool (BAT):** international validiert, insb. zur Differenzierung milder Blutungsphänotypen [8].
- **Pediatric Bleeding Questionnaire (PBQ):** speziell für Kinder [9].
- **Pictorial Blood Loss Assessment Chart (PBAC):** semi-quantitatives Tool zur Erfassung des menstruellen Blutverlusts [10].

4.2. Labordiagnostik

Für eine detaillierte Abklärung wird auf die S2k-Leitlinie der AWMF zur Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen - Thrombozytopathien (Registernummer 086-003) verwiesen.

Sowohl funktionelle und strukturelle Analysen (z. B. Lichttransmissionsaggregometrie, Durchflusszytometrie, Elektronenmikroskopie), als auch molekulargenetische Untersuchungen können Hinweise auf eine zugrundeliegende thrombozytäre Erkrankung liefern. Dennoch lässt sich die klinische Blutungsneigung nicht allein aus diesen Ergebnissen ableiten.

Normale Laborwerte schließen eine relevante Blutungsneigung nicht aus. Ebenso kann ein auffälliger Laborbefund bei fehlender Blutungssymptomatik in der Praxis nur einen eingeschränkten prädiktiven Wert besitzen.

4.3. Kontextabhängige Bewertung

Die Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patient:innen mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen ist entscheidend für die Wahl der Therapie, die perioperative Planung sowie die Betreuung in besonderen Situationen wie Geburt oder Traumaversorgung. Da klinischer Phänotyp, Labortestergebnisse und genetische Befunde nicht immer konsistent korrelieren, ist eine kontextabhängige, mehrdimensionale Bewertung erforderlich.

4.3.1. Relevante Einflussfaktoren

Die individuelle Blutungsrisikoabwägung berücksichtigt sowohl patientenspezifische als auch prozedurbezogene Aspekte:

- Art, Dauer und Lokalisation eines geplanten Eingriffs (z. B. Schleimhaut-, urogenitale oder stomatologische Eingriffe)
- Lebensphasen mit potenziell veränderten Anforderungen an das Blutungsmanagement (z. B. Menarche, Schwangerschaft, Geburt)
- Begleitmedikation (z. B. nicht-steroidale Antirheumatika, NSAR; Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI)
- körperliche Aktivität und Verletzungsrisiko (z. B. Kontaktsport, Sturzgefahr)
- bisherige Blutungsereignisse, inklusive Ansprechen auf vorangegangene Therapien
- psychosoziale Faktoren und individuelle Therapiepräferenz

Für geplante Eingriffe empfiehlt sich ein stufenweises Vorgehen, bei dem zunächst die Anamnese und der bisherige Verlauf von Blutungssymptomen gewichtet werden. Peri- und postinterventionelle Blutungen bei vorangegangenen Eingriffen stellen einen relevanten Anhaltspunkt für die Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos dar. Je nach Risikoprofil

können blutungsprophylaktische Maßnahmen, wie die Gabe von Tranexamsäure, Desmopressin und/oder die Transfusion von Thrombozyten sinnvoll sein (Kapitel 7 „Management bei invasiven Eingriffen und Operationen“).

4.3.2. Blutungsneigung nach Art der zugrundeliegenden thrombozytären Erkrankung

Die Art der zugrundeliegenden thrombozytären Erkrankung beeinflusst das Ausmaß der Blutungsneigung erheblich.

Klassifizierte Thrombozytenstörungen mit (annähernd) normaler Thrombozytenzahl

- Variable mukokutane Blutungsneigung
- Notwendige Planung einer gerinnungssupportiven Therapie bei Eingriffen und bei der Geburt

Angeborene Thrombozytopenien

- Variabel ausgeprägte Blutungsneigung in Abhängigkeit vom Ausmaß der Thrombozytenfunktionsstörung
- Gegebenenfalls *Off-Label*-Einsatz von TPO-Rezeptor-Agonisten erwägen

Komplexe, angeborene Thrombozytenstörungen („Syndrome“)

- Komplexes Risikoprofil durch gleichzeitige Organsystembeteiligung (z. B. pulmonale oder neurologische Symptome, Immundefekt, Prädisposition für maligne Erkrankungen)
- Notwendigkeit einer engmaschigen interdisziplinären Betreuung

Nicht klassifizierte oder unklare Thrombozytenstörungen

- Meist milder bis moderater Phänotyp ohne molekulargenetisch gesicherte Diagnose
- Therapie bei klinisch relevanter Blutung
- Prophylaxe bei invasiven Eingriffen mit relevantem Blutungsrisiko oder vorangegangenen peri- oder postinterventionellen Blutungen

Die differenzierte Bewertung der individuellen Blutungsneigung in Abhängigkeit der thrombozytären Erkrankung kann helfen, therapeutische Maßnahmen gezielter einzusetzen und gleichzeitig eine Übertherapie bei milden Verläufen zu vermeiden. Dies gilt insbesondere für den Einsatz der Thrombozytentransfusion zur Blutungstherapie und Blutungsprophylaxe, denn neben den bekannten Transfusionsrisiken besteht je nach Entität auch ein hohes Immunisierungsrisiko (Kapitel 6.3.3.1).

4.4. Interdisziplinäre Betreuung und individuelle Therapieplanung

Die Einschätzung des Blutungsrisikos bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen stellt eine komplexe Herausforderung dar, die eine kontextabhängige Bewertung erfordert. Gerade bei unklarer Diagnostik oder erhöhtem klinischen Risiko ist die frühzeitige Einbindung eines hämostaseologisch erfahrenen Zentrums essenziell.

Therapieentscheidungen sollten nicht allein auf Basis laborchemischer Befunde getroffen werden, sondern stets unter Berücksichtigung

- der individuellen Blutungsanamnese,
- des IPD-Subtyps,
- geplanter Eingriffe oder hämostatischer Herausforderungen sowie
- des bisherigen Therapieansprechens.

Handlungsempfehlungen 1: Abschätzung des Blutungsrisikos

⇓ ➤ **Die Therapieentscheidungen sollten nicht allein auf Basis laborchemischer Befunde getroffen werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

5. Allgemeine Maßnahmen zur Blutungsprophylaxe im Alltag

Bei Personen mit einer angeborenen Thrombozytenstörung können bereits im Alltag Maßnahmen helfen das Risiko für Blutungen zu verringern.

5.1. Medikamente mit Einfluss auf die Thrombozyten

Einige häufig eingesetzte Medikamente können die Thrombozytenfunktion wesentlich beeinflussen. Dazu gehören:

- Acetylsalicylsäure (ASS)
- Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR)
- Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

ASS-haltige Medikamente sollen bei angeborenen Thrombozytenstörungen vermieden werden. Für NSAR und SSRI ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung angezeigt.

Eine tabellarische Übersicht zu Medikamenten, Kontrastmitteln, Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln mit potenziellem Einfluss auf die Thrombozytenfunktion findet sich in der S2k-Leitlinie „Diagnose von Thrombozytenfunktionsstörungen – Thrombozytopathien“ (Registernummer 086-003, Tabelle 9) [11-14].

5.2. Impfungen

Impfungen erfolgen grundsätzlich gemäß den nationalen Empfehlungen. Auch bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen wird die intramuskuläre Applikation in der Regel bevorzugt, sofern sie laut Fachinformation vorgesehen ist. Eine routinemäßige Umstellung auf die subkutane Applikation ist nicht empfohlen.

Bei erhöhter Blutungsneigung kann die intramuskuläre Applikation unter Berücksichtigung hämostaseologischer Begleitmaßnahmen erfolgen:

- Injektion in muskelstabilere Regionen (z. B. M. vastus lateralis statt M. deltoideus bei kleinen Kindern),
- Verwendung einer dünnen Kanüle (z. B. 23G oder dünner),
- Kompression der Injektionsstelle für mind. 5-10 min,
- klinische Nachbeobachtung (v. a. bei vorausgegangenen Blutungskomplikationen).

Eine subkutane Applikation kann nur dann erwogen werden, wenn sie in den Fachinformationen ausdrücklich zugelassen ist. Die aktuellen Empfehlungen können auf den Homepages des Österreichischen Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

(<https://broschuerenservice.sozialministerium.at/Home/Download?publicationId=506>)

sowie des Robert Koch Instituts (RKI; <https://www.rki.de>) abgerufen werden.

5.3. Hämoglobin und Eisenhaushalt

Ein normaler Hämoglobinwert unterstützt die Hämostase/Gerinnungsbildung. Insbesondere bei chronischem Blutverlust – etwa bei Menorrhagie – kann eine Eisenmangelanämie das Risiko für Transfusionen und Transfusionskomplikationen (Kapitel 6.3 Thrombozytenkonzentrate (TK)) erhöhen.

Es ist ratsam im Einzelfall neben dem üblichen Blutbild auch die Retikulozytenzahl und neben dem Ferritin auch weitere Parameter des Eisenstoffwechsels, wie das Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent (RET-He), den löslichen Transferrinrezeptor, das Transferrin und die Transferrinsättigung zu bestimmen. Die alleinige Bestimmung des Ferritins ist wegen inflammatorischer Einflussfaktoren oft nicht ausreichend aussagekräftig. Ein Eisenmangel soll immer ausgeglichen werden. Hier wird zusätzlich auf die S1-Leitlinie „Eisenmangelanämie“ (AWMF Registernummer: 025-021) verwiesen.

Für konkrete Zielwerte im Rahmen elektiver Eingriffe siehe Kapitel 7 „Management bei invasiven Eingriffen und Operationen“.

5.4. Alltagsvorsorge und Kommunikation

Im Alltag kann durch gezielte Vorsorge die Blutungswahrscheinlichkeit gesenkt werden. Dazu zählen:

- Regelmäßige und sorgfältige Zahn- und Mundhygiene,
- eine ausgewogene Ernährung mit Blick auf den Eisenbedarf,
- ein persönlicher Notfallausweis, der Diagnose, besondere Therapieaspekte (z. B. Verzicht auf bestimmte Medikamente) und Kontaktinformationen des betreuenden Zentrums enthält.

Der Notfallausweis soll regelmäßig überprüft und bei Bedarf aktualisiert werden. Informationen können bei ärztlichen Kontakten, Notfallsituationen oder Krankenhausaufenthalten die Versorgung erleichtern.

Handlungsempfehlungen 2: Allgemeine Maßnahmen



- **Acetylsalicylsäure (ASS) soll vermieden werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
- **Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) sollen nur nach strenger Indikation verabreicht werden (Ausnahme: Hypermenorrhoe).**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
- **Eine Impfung soll Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen nicht vorenthalten werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
- **Kontrollen des Hämoglobin- und Eisenhaushaltes sollen abhängig von der Blutungsneigung erfolgen.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
- **Ein Eisenmangel soll ausgeglichen werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
- **Eine gute Zahn- und Mundhygiene soll die Blutungsprophylaxe unterstützen.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
- **Jede:r Patient:in soll einen Notfallausweis erhalten, der regelmäßig überprüft und bei Bedarf aktualisiert werden soll.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

6. Verfügbare Therapien thrombozytärer Erkrankungen

Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen stehen eine Reihe von therapeutischen Optionen zur Verfügung. Die Auswahl der geeigneten Therapie richtet sich nach der zugrundeliegenden Störung, deren klinischer Ausprägung sowie dem jeweiligen Anlass – etwa einem geplanten Eingriff oder einer akuten Blutungssituation.

Eine medikamentöse Prophylaxe kommt in erster Linie im Rahmen geplanter invasiver Maßnahmen zum Einsatz (siehe Kapitel 7 „Management bei invasiven Eingriffen und Operationen“). Auf spezifische Situationen wie die Behandlung akuter Blutungen oder die Therapie besonderer Blutungslokalisationen, z.B. Menorrhagie, wird im Kapitel 8 „Akute Blutungssituation“ bzw. im Kapitel 9 „Behandlung spezieller Blutungen und Blutungssituationen“ eingegangen [15-18].

Im Folgenden werden die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sowie deren indikationsbezogener Einsatz bei angeborenen thrombozytären Störungen dargestellt.

6.1. Tranexamsäure (TXA)

Tranexamsäure (TXA) ist ein synthetisches Antifibrinolytikum, das die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin hemmt und somit die Fibrinolyse unterbindet [19]. Sie stellt eine zentrale Basistherapie zur Blutungsprophylaxe und -behandlung dar [20], insbesondere bei Schleimhautblutungen wie Epistaxis, Zahnfleischbluten oder Menorrhagie [21].

Der Evidenzgrad für die Wirksamkeit von TXA bei angeborenen Thrombozytenstörungen ist insgesamt begrenzt. Retrospektive Daten weisen darauf hin, dass TXA als Monotherapie bei Störungen der Thrombozyten eine geringere Wirksamkeit zeigt als Desmopressin - allein oder in Kombination mit TXA [22]. Eine gute Wirksamkeit wurde bei Storage-Pool-Erkrankungen sowie beim Quebec-Syndrom beschrieben [23].

Bei Thrombozytopenien ohne zusätzliche Thrombozytenfunktionsstörung liegen retrospektive klinische Daten sowie experimentelle Hinweise vor, insbesondere bei MYH9-assoziierten Erkrankungen, die die Wirkung belegen [22, 24].

Ein allgemein anerkannter Labortest zur direkten Beurteilung der Wirksamkeit von TXA existiert bislang nicht [25, 26].

6.1.1. Anwendung und Dosierung von TXA

TXA kann topisch (z.B. als mit TXA getränkte Wundkompressen und Tamponaden, als Mundspülung, und als von Apotheken herzustellende Nasensprays/-salben), peroral oder intravenös angewendet werden. Aufgrund ihrer breiten Anwendbarkeit eignet sich TXA sowohl zur systemischen als auch lokalen Therapie – insbesondere bei Schleimhautblutungen wie anteriorer Epistaxis oder Blutungen im Mundraum.

Topische Anwendungen stellen bei wiederholten, milden Blutungen eine unkomplizierte und wirksame Ergänzung zur systemischen Therapie dar. TXA ist gut verträglich und lässt sich mit allen anderen in dieser Leitlinie beschriebenen Maßnahmen kombinieren.

Zur lokalen Anwendung im Mundbereich kann TXA als **Mundspülung** eingesetzt werden (*Off-Label-Use*). Die lokale Anwendung stellt eine wirksame Maßnahme zur Kontrolle von Blutungen im Mundbereich dar, da sie durch lokales Plasminogen und t-PA vermittelte

fibrinolytische Aktivität gezielt hemmen kann. Eine systematische Resorption über die Mundschleimhaut kann jedoch nicht ausgeschlossen werden und sollte insbesondere bei Risikopatient:innen mitbedacht werden.

Eine gängige Rezeptur besteht aus einer 0,5 %igen Lösung, z.B. 500 mg TXA auf 100 ml Spüllösung. Hierfür kann die intravenöse Injektionslösung verwendet und mit trinkbarer Flüssigkeit (z.B. Wasser oder NaCl 0,9 % Lösung) verdünnt werden. Die Mundspülung wird alle 6-8 Stunden über mehrere Tage angewendet, bis die Schleimhautheilung abgeschlossen ist. Bei anschließendem Verschlucken ist die aufgenommene Menge in die Gesamtdosis einzurechnen.

Zur Behandlung von Epistaxis ist eine TXA-haltige **Nasensalbe** sinnvoll (*Off-Label-Use*). Hierfür empfiehlt die Interessensgemeinschaft Hämophilie e.V. (IGH):

Rp. TXA 2 x 500 mg (gemörserte oder aufgelöste Tabletten)
 Bepanthen weiche Nasensalbe
 Ad 10,0 m. f. ungt.
 Anwendung: 2 x täglich für 10 Tage

Von Autor:innen wurden auch gute Erfahrungen mit folgenden Rezepturen gemacht:

TXA-haltige Nasensalbe

Rp.	TXA	1,125 g
	Aqua ad Inject	9 g
	Glycerol 85 %	0,5 g
	Mittelkettige Triglyzeride	1,9 g
	Oleum citri	0,01 g
	Wollwachsalkoholsalbe	10 g

TXA-haltiger Nasenspray (D.S. TXA 5 % 10 g)

Rp.	TXA-Injektionslösung 500 mg/5 ml	5 ml
	EDTA-haltige Benzalkoniumchlorid- Stammlösung 0,1 %	1 g
	Trometamol	0,029 g
	Wasser für Injektionszwecke ad	10 g

Zur Vorbereitung von invasiven Eingriffen hat sich die präoperative perorale und intravenöse Gabe (stets als Kurzinfusion über 15 bis 30 min) zur Blutungsprophylaxe und -behandlung bewährt (siehe Tabelle 7) [27].

Tabelle 7: Dosisempfehlungen für Tranexamsäure (TXA), modifiziert nach diversen Fachinformationen (kindermedika.at, db.swisspeddose.ch, kinderformularium.de)

Patient	Tranexamsäure		
	Applikation	Aufsättigungsdosis	Erhaltungsdosis
Kinder	peroral	15-25 mg/kg KG am Vorabend oder 1,5-2 x Dosis am Tag des Eingriffs	15-25 mg/kg KG 2-3 (-4) x tgl.
	intravenös	6-10(-15) mg/kg KG am Vorabend/ am Tag des Eingriffs	6-10(-15) mg/kg KG 3 x tgl.
Jugendliche und Erwachsene ≥ 50 kg	peroral	1,0-1,5 g am Vorabend oder 1,5-2 g Dosis am Tag des Eingriffs	1,0-1,5 g 3-4 x tgl.
	intravenös	0,5-1,0 g am Vorabend/ am Tag des Eingriffs	0,5-1,0 g 3 x tgl.

Daten zur kontinuierlichen intravenösen Gabe von TXA stammen insbesondere aus dem kardio- und neurochirurgischen Bereich sowie der Behandlung nach schwerem Trauma [19, 28, 29]. Die Anwendung ist sinnvoll, wenn eine stabile Wirkspiegelkonzentration angestrebt wird. In früheren Studien und Übersichten wurde meist ein Bolus von 10 mg/kg, gefolgt von einer Dauerinfusion mit 1 mg/kg/h empfohlen und eingesetzt [19]. Neuere pharmakologische Analysen, pharmakokinetische Modellierungen und klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass zum Erlangen einer stabilen Zielkonzentration von 20 µg/ml vor allem höhere Dauerinfusionsraten von ≥ 5 mg/kg/h bei vergleichbarer initialer Dosis von 10-15 mg/kg/h sinnvoll sind [28]. Höhere Initialdosierungen (bis 30 µg/kg) sind möglich, gehen jedoch wegen der höheren Peak-Konzentration mit einem entsprechend höheren Nebenwirkungsrisiko einher.

Hervorzuheben ist allerdings, dass alle publizierten Empfehlungen primär zur Prophylaxe und Behandlung von Patient:innen ohne bekannte Thrombozytenfunktionsstörung bei chirurgischen Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko sowie zur Behandlung von Traumapatient:innen entwickelt wurden. Daher sind diese Empfehlungen zur Prophylaxe und Behandlung von Patient:innen mit angeborenen Störungen der Thrombozyten sowie außerhalb des Kontexts der genannten Eingriffe nur eingeschränkt übertragbar.

Sonderfall: Beim Quebec-Syndrom kommt es zu einer Überexpression von Urokinase-Typ Plasminogenaktivator in den Thrombozyten mit konsekutivem proteolytischem Abbau mehrerer α -Granula-Proteine und Hyperfibrinolyse im Blutgerinnsel. Therapeutisch scheint daher bei Patient:innen mit dieser Thrombozytopathie der Einsatz von TXA zur Blutungsprophylaxe und -stillung besonders empfehlenswert [23].

6.1.2. Kontraindikationen und Nebenwirkungen von TXA

Bei renaler Funktionsstörung ist eine Dosisreduktion gemäß Herstellerangaben erforderlich. Bei Patient:innen mit hohem Thromboserisiko oder Epilepsie hat eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung zu erfolgen. Die Therapiedauer richtet sich nach Art und Dauer des Eingriffs bzw. der Blutungssituation.

Gelegentliche Nebenwirkungen umfassen gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall. Insbesondere bei zu rascher intravenöser Gabe können Hypotonie, Schwindel oder Krampfanfälle auftreten. Allergische Reaktionen kommen sowohl systemisch als auch in Form von Hautausschlägen vor. Bei Langzeitbehandlungen wurden in Einzelfällen visuelle Nebenwirkungen wie temporäre Sehstörungen und extrem selten Farbsehstörungen beschrieben [20, 30].

Sonderfall: Bei Nierenblutungen/Blutung der ableitenden Harnwege (Hämaturie) besteht die Gefahr der Bildung abflussbehindernder Blutgerinnsel. In diesen Fällen ist der Einsatz von TXA nur mit besonderer Vorsicht zu erwägen. Falls eine Anwendung dennoch erfolgt, wird eine konsequente klinische Beobachtung inklusive regelmäßiger Sonographie der Harnwege/Harnblase empfohlen.

Handlungsempfehlungen 3: Tranexamsäure

↑↑	➤ Tranexamsäure soll als Basismedikation zur Blutungsprophylaxe und –behandlung bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen verwendet werden. Konsensstärke: 96.4 %; NEU (2025) ➤ Bei Blutungen im Mundbereich sollen Spülungen mit Tranexamsäure angewendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
↑	➤ Tranexamsäure sollte bei Blutung der ableitenden Harnwege nur unter strenger Kontrolle angewendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
↔	➤ Tranexamsäure kann lokal und systemisch angewendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Tranexamsäure kann in Kombination mit anderen Maßnahmen angewendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

6.2. Desmopressin (DDAVP)

Desmopressin (Desamino-1-Cystein-8-D-Argininvasopressin, DDAVP) ist ein synthetisches Analogon des Vasopressins und wirkt selektiv am Argininvasopressinrezeptor-2. Es besitzt antidiuretische Eigenschaften, jedoch keinen vasokonstriktorischen Effekt. DDAVP erhöht den Spiegel des von-Willebrand-Faktors (VWF) und des Gerinnungsfaktors VIII, was zu einer transient verbesserten Hämostase führen kann [31], und verstärkt durch Förderung der

intrazellulären Ca^{2+} -Mobilisation zusätzlich die Bildung prokoagulanter Thrombozyten [32, 33]. Ein allgemein anerkannter Labortest zur direkten Beurteilung der klinischen Wirksamkeit von DDAVP existiert bislang nicht.

Bei vielen Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen kann DDAVP zur präoperativen Prophylaxe oder Behandlung milder Schleimhautblutungen eingesetzt werden [34, 35]. Die klinische Wirksamkeit variiert jedoch deutlich je nach zugrundeliegendem Krankheitsbild. Positive klinische Erfahrungen wurden unter anderem bei Storage-Pool-Erkrankungen, dem Aspirin-like Defekt [36] und nicht klassifizierten Störungen der Thrombozyten beschrieben. Die Datenlage ist allerdings begrenzt und die Entscheidung zum Einsatz erfolgt in der Praxis individuell unter Berücksichtigung der klinischen Vorgeschichte und etwaiger erfolgreicher Vorbehandlungen.

6.2.1. Anwendung und Dosierung von DDAVP

DDAVP kann intravenös, intranasal oder subkutan verabreicht werden. Die Anwendung erfolgt meist als Einmaldosis, da es bei wiederholter Gabe rasch zu einem Wirkverlust kommt. Der Wirkverlust wird insbesondere bei niedrigen Ausgangskonzentrationen oder einem Verbrauch von endogenem FVIII und/oder vWF beobachtet [37, 38]. Die Kombination von DDAVP mit TXA ist sinnvoll [39]. Durch Gabe von TXA kann der oft in den ersten 20-60 min beobachteten gesteigerten Fibrinolyse (durch initiale tPA-Ausschüttung nach DDAVP Gabe) entgegengewirkt werden [40].

Die Überwachung der Flüssigkeitszufuhr, der Serumelektrolytwerte, sowie die tägliche Gewichtsmessung (Wassereinlagerung), sind insbesondere bei kleinen Kindern und bei wiederholten Gaben - zur Vermeidung von Hyponatriämie durch Wasserretention - wichtig.

Tabelle 8: Dosisempfehlung für die einmalige Desmopressin (DDAVP) Gabe

Patient		Desmopressin Therapie		
		intranasal	intravenös	präoperative Prophylaxe intravenös
Lebensalter (Jahre)	≤ 12	150 µg (1 Sprühstoß)	0,3 – 0,4 µg/kg	60 min vor dem Eingriff
	> 12	300 µg (2 Sprühstöße)	über 30 min	
Körper-Gewicht (kg)	≤ 50	150 µg (1 Sprühstoß)		0,3 – 0,4 µg/kg
	> 50	300 µg (2 Sprühstöße)		über 30 min

6.2.2. Kontraindikationen und Nebenwirkungen von DDAVP

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von DDAVP zählen Kopfschmerzen, Gesichtsrötung (Flush), Übelkeit sowie eine gesteigerte Wasserretention infolge der antidiuretischen Wirkung. Wird die Flüssigkeitszufuhr nicht entsprechend begrenzt, kann es zu Hyponatriämie

kommen, in deren Folge schwerwiegende Komplikationen wie Krampfanfälle und Bewusstseinsverlust mit Hirnödemen auftreten können.

Besondere Vorsicht ist bei der Anwendung von DDAVP bei bestimmten Risikogruppen geboten. Dazu zählen Kindern unter 3 Jahren, da in dieser Altersgruppe das Risiko für Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts erhöht ist und bei Kleinkindern eine ungenügende Wirkung beim DDAVP-Einsatz beschrieben wurde [41]. Auch für Patient:innen mit Anfallsleiden/ Epilepsie, schweren Nierenfunktionseinschränkungen und koronarer Herzkrankheit ist DDAVP nicht geeignet.

Für Schwangere liegen laut Fachinformation bislang keine Hinweise auf fetale oder neonatale Schädigungen vor.

Darüber hinaus bestehen konkrete Kontraindikationen oder eine eingeschränkte Wirksamkeit bei bestimmten thrombozytären Erkrankungen:

- Bei Rezeptordefekten wie der Thrombasthenie Glanzmann und dem Bernard-Soulier-Syndrom konnte keine relevante Wirksamkeit nachgewiesen werden.
- Bei der Plättchentyp-von-Willebrand-Erkrankung (Pseudo-vWE) wird die Anwendung von DDAVP kontrovers eingeschätzt, da es zu einer unerwünschten Bindung des gesteigerten VWF an thrombozytäre GPIIb-Rezeptoren führen kann, was eine spontane Aggregation und Thrombozytopenie auslösen kann [42].

Handlungsempfehlungen 4: Desmopressin

↑↑	➤ Die Gefahr der Flüssigkeitsretention soll beachtet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
↑	➤ Desmopressin sollte jeweils nur einmalig angewendet werden. Konsensstärke: 80.8 %; NEU (2025)
	➤ Desmopressin sollte vor allem bei Storage Pool Erkrankungen, beim Aspirin-like Defekt und unbekannten/ nicht-klassifizierten Erkrankungen der Thrombozyten verwendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
↓	➤ Desmopressin sollte bei Kindern unter drei Jahren und Patient:innen mit Anfallsleiden nicht angewendet werden. Konsensstärke: 96.6 %; NEU (2025)

6.3. Thrombozytenkonzentrate (TK)

Thrombozytentransfusionen werden zur Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei thrombozytären Erkrankungen eingesetzt. Die Indikationsstellung richtet sich nach Thrombozytenzahl und -funktion, Blutungssymptomatik, Blutungsrisiko und der Grunderkrankung. Grundsätzlich wird bei klinisch stabilen Patient:innen ohne aktive Blutung ein restriktiver Transfusionsansatz verfolgt. Bei blutenden Neugeborenen oder bei Situationen

mit erhöhtem Blutungsrisiko können abweichende Transfusionsgrenzen erforderlich sein. In Studien zeigte sich, dass ein liberaler Einsatz von TK bei Frühgeborenen mit einer erhöhten Rate an Morbidität und Mortalität assoziiert war [43, 44].

Die Erstlinientherapie bei Patient:innen mit Thrombozytenstörungen und Blutungen ist häufig die Gabe von TKs. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Patient:innen Antikörper gegen humane Leukozytenantigene (HLA), bei Thrombasthenie Glanzmann gegen das Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GPIIb/IIIa) [45], oder - je nach zugrundeliegender Erkrankung - gegen weitere thrombozytäre Oberflächenantigene entwickeln können. Dies kann zu einer Thrombozytenrefraktärität führen, wodurch zukünftige Transfusionen unwirksam werden und die langfristige Therapie erschwert wird [46].

Bei milden oder moderaten Blutungen erfolgt in der klinischen Praxis in der Regel keine Behandlung mit TK, um das Risiko der Alloimmunisierung zu minimieren.

In Deutschland gelten die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Hrsg.: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020). Diese können für andere Länder wie Österreich oder die Schweiz orientierend herangezogen werden, besitzen dort jedoch keine rechtlich bindende Wirkung.

6.3.1. Herstellung und Eigenschaften

TK können entweder aus Vollblut oder mittels Thrombozytapherese hergestellt werden. Das sogenannte Apherese-TK enthält die maschinell gewonnenen Thrombozyten eines Einzelspenders, während ein Pool-TK die gepoolten Thrombozyten von vier bis sechs Spendern beinhaltet. Beide Konzentrate enthalten im Durchschnitt $2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten, die in ca. 300 ml Plasma oder Additivilösung mit etwa 30 % Restplasma suspendiert sind. Geringe Mengen an Erythrozyten und Leukozyten sind in der Regel enthalten.

In DACH-Ländern erfolgt die Leukozytendepletion aller zellulären Blutprodukte routinemäßig gemäß geltenden Standards, wodurch das Immunisierungsrisiko reduziert wird.

Moderne Maßnahmen zur Transfusionssicherheit – einschließlich optimierter Spenderselektion und hochsensitiver Nukleinsäuretests zum Nachweis einer Kontamination – haben das Risiko transfusionsübertragbarer Infektionen erheblich gesenkt.

Zur Reduktion transfusionsassoziierter Infektionsrisiken kann eine Pathogeninaktivierung erfolgen. Dabei wird durch die Applikation photosensibler Substanzen, wie z.B. Amotosalen-HCL in Kombination mit UVA-Licht oder alternativ durch Bestrahlung mit UVC-Licht die Replikation von DNA und RNA irreversibel blockiert. Diese Verfahren zielen darauf ab, das Risiko der Übertragung von Pathogenen erheblich zu verringern.

6.3.2. Transfusion

Die Transfusion erfolgt über ein handelsübliches Transfusionsbesteck (170- bis 230-µm-Filter). Bereits geöffnete Beutelsysteme dürfen aufgrund des Risikos einer bakteriellen Kontamination nicht erneut verwendet oder eingelagert werden. Nach Transfusion zirkulieren ca. 60-70 % der Thrombozyten im Blutkreislauf, während der verbleibende Anteil überwiegend in der Milz sequestriert wird.

6.3.3. Wahl des Thrombozytenkonzentrates und immunhämatologische Aspekte

Die Auswahl des geeigneten TK richtet sich nach dem klinischen Bedarf, der Immunisierungslage der Patient:innen sowie den transfusionsmedizinischen Standards. Ein besonderer Fokus liegt auf dem Umgang mit Antikörperbildung und Refraktärität, die bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen häufiger auftreten.

6.3.3.1. Antikörperentwicklung und Immunisierungsrisiken

Bei Patient:innen mit angeborenen Störungen der Thrombozyten – insbesondere bei Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-Syndrom – besteht ein hohes Risiko für die Entwicklung von Allo- und Isoantikörpern. Bei Thrombasthenie Glanzmann wurden entsprechende Antikörper bei 20-30 % der Betroffenen dokumentiert [47]. Diese Antikörper richten sich insbesondere gegen HLA-Klasse-I-Antigene sowie gegen thrombozytäre Oberflächenproteine, beispielsweise das Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GPIIb/IIIa) [45]. Eine wiederholte Exposition gegenüber TK gilt als wichtiger Faktor bei der Entwicklung von Antikörpern [46]. Die Reduktion unnötiger Transfusionen kann daher zur Minimierung des Immunisierungsrisikos beitragen [48].

Die Evidenz für ein präventives HLA-Matching bei elektiven Thrombozytentransfusionen ist gering [49]. Aufgrund der erhöhten Wahrscheinlichkeit für die Bildung von HLA-Antikörpern und der eingeschränkten therapeutischen Alternativen bei schweren Blutungen wird dieses Vorgehen jedoch in bestimmten klinischen Situationen berücksichtigt [50]. Eine strukturierte Bestimmung von HLA- und HPA- Antikörpern zu definierten Zeitpunkten – beispielsweise präoperativ, im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung oder etwa zwei bis drei Monate nach einer Thrombozytentransfusion – kann helfen, immunologische Risiken frühzeitig zu erfassen [51]. Eine immunvermittelte Refraktärität besteht auch besonders häufig bei Patient:innen mit Migrationshintergrund aus Regionen mit unzureichender Leukozytendepletion oder verbreiteter Warmbluttransfusion.

Bei nachgewiesenem Vorliegen solcher Antikörper ist die Dokumentation im Rahmen eines medizinischen Notfallausweises hilfreich, um die Transfusionsstrategie im Akutfall gezielt anzupassen.

Sonderfall: Patient:innen mit einer Thrombasthenie Glanzmann Typ I mit vollständigem Fehlen des Fibrinogenrezeptors (Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$, GPIIb/IIIa, CD41/CD61) haben das höchste

Risiko zur Entwicklung eines Thrombozyten-Isoantikörper. In solchen Fällen wird die Transfusion von TK als Ultima Ratio betrachtet. Obwohl der Einsatz von rekombinantem FVIIa (rFVIIa) derzeit auf Patient:innen mit Antikörpern/ Refraktärität oder bei Nichtverfügbarkeit von Thrombozyten beschränkt ist, kann die primäre Gabe von rFVIIa auf Thrombasthenie Glanzmann Patient:innen ohne Antikörper/ Refraktärität bei Blutungen erwogen werden. Der vorrangige Einsatz von rFVIIa könnte bei Patient:innen mit vollständigem Fehlen des Rezeptors die mit Thrombozytentransfusionen verbundenen Risiken minimieren [52]. Es liegen jedoch keinerlei Daten zur Gleichwertigkeit vor, weshalb bei lebensbedrohlichen Blutungen die Thrombozytentransfusion indiziert sein kann.

6.3.3.2. Auswahl und Matching

Der Therapieeffekt von Apherese- und Poolkonzentraten gilt als vergleichbar. Wenn möglich, wird die Berücksichtigung der ABO-Kompatibilität empfohlen [53] (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020).

Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Transfusion ist eine serologische Abklärung auf HLA- und thrombozytenspezifische Antikörper (HPA) hilfreich, um eine optimale Auswahl des Thrombozytenspenders zu ermöglichen.

Bei Patient:innen mit nachgewiesener HLA-Immunisierung oder HPA-Antikörpern sind gezielte Maßnahmen zur Spenderauswahl notwendig:

- HLA-Klasse-I-Antikörper: Einsatz von HLA-kompatible Apherese-TK
- Kombination aus HLA- und HPA-Antikörper: Auswahl HLA- und HPA-kompatibler Apherese-TK mit gezielter Spenderauswahl erforderlich (Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, Gesamtnovelle 2020).

Bei Patient:innen mit abnormaler immunologischer Abwehr kann es durch Transfusionen zu einer transfusionsinduzierten Graft-versus-Host-Krankheit (TA-GvHK) kommen, insbesondere wenn der Spender homozygot für einen HLA-Haplotyp des Empfängers ist [54]. Dieses Risiko ist unter Blutsverwandten ersten oder zweiten Grades erhöht. In solchen Konstellationen kann das Immunsystem des Empfängers die Zellen des Spenders nicht als fremd erkennen, dagegen erkennen die transfundierten Zellen den fremden HLA-Haplotyp in den Geweben des Empfängers und werden immunologisch stimuliert. Bei unverwandten Spendern wird das Risiko, dass der Spender homozygot für einen Empfängerhaplotyp ist („One-Way-HLA-Match“), auf 1:500 geschätzt [54]. Alle HLA-ausgewählten TK, bei denen ein erhebliches Risiko für eine TA-GvHK besteht, werden vor Transfusion bestrahlt. Alternativ können auch mit Amotosalen plus UVA oder mit UVC lichtpathogeninaktivierte TK eingesetzt werden. Diese Verfahren gelten in der Schweiz und Deutschland als ausreichend zur Prävention der TA-GvHK und ersetzen dort die gamma-Bestrahlung. In der Schweiz wird seit November 2011 bundesweit ausschließlich das Amotosalen/UVA-Verfahren verwendet.

Hinweis zu potentiellen Stammzellspendern: Um das Risiko einer Immunisierung gegen zukünftige Stammzelltransplantate zu minimieren, ist es sinnvoll, potenzielle hämatopoetische Stammzellspender nicht als Thrombozytenspender einzusetzen.

6.3.4. Dosierung

Eine therapeutische Einheit ($2-4 \times 10^{11}$ Thrombozyten) für Erwachsene entspricht einer Apherese-Spende oder einem Pool-TK aus vier bis sechs Einzelspenden. Bei Kindern richtet sich die Dosierung nach dem Körpergewicht:

- Bei einem Körpergewicht ≤ 15 kg werden üblicherweise 10-20 ml TK pro kg transfundiert.
- Bei einem Körpergewicht > 15 kg entspricht die Dosierung in der Regel der Standarddosis für Erwachsene.

Transfundierte Thrombozyten können bei Patient:innen mit angeborenen Störungen der Thrombozyten eine eingeschränkte hämostatische Aktivität aufweisen [55]. In solchen Fällen kann zur Kontrolle einer Blutung die Gabe mehrerer Transfusionen erforderlich sein [22]. Bei refraktären Blutungen ist zu prüfen, ob alternative therapeutische Ansätze möglich sind.

Sonderfall: Besteht der Verdacht auf eine immunvermittelte Refraktärität – etwa bei raschem posttransfusionellen Thrombozytenabfall trotz HLA-kompatibler Produkte – kann der Einsatz von intravenösem Immunglobulin G (IVIG) und/oder Glukokortikoiden erwogen werden.

6.3.5. Nebenwirkungen

Zu den möglichen Nebenwirkungen von TK zählen Unverträglichkeitsreaktionen, wie z.B. urtikarielle Hautveränderungen, posttransfusionelle Purpura, anaphylaktoide Reaktionen und bakterielle Infektionen bei Produktkontamination.

6.3.6. Monitoring

Bei einer akuten Blutung ist das Sistieren der Blutung die wichtigste Kontrolle des therapeutischen Effekts. Bei assoziierter Thrombozytopenie hilft die Beurteilung des Thrombozytenanstiegs (Inkrement). Bei der Thrombasthenie Glanzmann und dem Bernard-Soulier-Syndrom kann zur Ermittlung des Transfusionsbedarfs auch der entsprechende Nachweis von CD41/CD61- respektive CD42-positiven transfundierten Thrombozyten mittels Durchflusszytometrie zur Therapiekontrolle verwendet werden. Auch die Thromboelastographie kann Einblicke in die hämostatische Wirksamkeit von Thrombozytentransfusionen bei Patient:innen mit qualitativen Thrombozytenstörungen geben [56].

Handlungsempfehlungen 5: Thrombozytenkonzentrate



- **Thrombozytenkonzentrate sollen restriktiv und nach strenger Indikation verabreicht werden, um unter anderem das Risiko einer Immunisierung zu minimieren.**

Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

6.4. Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

6.4.1. Hintergrund und Indikation

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) ist im DACH-Raum aktuell in zwei Wirkstoffvarianten verfügbar:

- **Eptacog alfa** ist in Deutschland, Österreich und der Schweiz zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patient:innen mit Hämophilie A oder B mit Inhibitoren, bei angeborenem Faktor-VII-Mangel sowie bei schweren postpartalen Blutungen. Zusätzlich besteht eine Zulassung für die Behandlung und perioperative Prophylaxe bei Thrombasthenie Glanzmann mit Thrombozytenantikörpern und dokumentierter Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen. In Deutschland und Österreich ist der Einsatz auch bei Nichtverfügbarkeit von TK möglich.
- **Eptacog beta** wurde 2022 in der Europäischen Union zugelassen (auch für Deutschland und Österreich, nicht jedoch für die Schweiz). Die Zulassung umfasst die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A oder B mit Inhibitoren, jedoch keine spezifische Indikation für die Behandlung von Thrombozytenfunktionsstörungen.

In der klinischen Praxis wird rFVIIa auch bei verschiedenen angeborenen Thrombozytenfunktionsstörungen eingesetzt, darunter Bernard-Soulier-Syndrom mit/ohne Antikörper [57-62], Storage-Pool-Erkrankungen inkl. Hermansky-Pudlak [57, 61, 63-65], Wiskott-Aldrich Syndrom [66] sowie weiteren seltenen Formen [67-69]. Oftmals wird rFVIIa auch verwendet, um TK-Transfusionen zu vermeiden [70]. Diese Anwendungen stellen einen *Off-Label*-Einsatz dar.

6.4.2. Anwendung und Dosierung von rFVIIa

Der genaue Wirkungsmechanismus von rFVIIa ist unbekannt. Man geht davon aus, dass rFVIIa die Gerinnungsbildung durch eine Aktivierung der Thrombozyten, die Bildung von Thrombin und eine Fibrinablagerung unterstützt [71].

Wenn durch allgemeine und lokale Maßnahmen keine Blutstillung zu erwarten ist oder erreicht werden kann, ist frühzeitig nach Beginn der Blutung der Einsatz von rFVIIa sinnvoll [72, 73]. Nach Maßgabe der UKHCDO-Leitlinie wird bei nicht-lebensbedrohlichen, gut beurteilbaren Blutungen, wenn durch allgemeine und lokale Maßnahmen keine Blutstillung erreicht wird, die Anwendung von rFVIIa für Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-

Syndrom vor der unselektierten Thrombozytentransfusion präferiert, insbesondere bei Frauen und Mädchen im gebärfähigen Alter [51, 74, 75].

Die Gabe erfolgt als intravenöse Bolusinjektion. Die empfohlene Dosis für **Eptacog alfa** leitet sich aus den Daten des internationalen Glanzmann-Thrombasthenie-Registers (GTR) sowie Fallserien ab [45, 76]. Laut Hersteller-Fachinformation beträgt die Dosierung 90 µg/kg KG (Dosierungsbereich 80-120 µg), verabreicht alle 2 Stunden (1,5-2,5 Stunden), mit mindestens 3 Dosen.

6.4.3. Wirksamkeit von rFVIIa

Die Empfehlungen bezüglich einer Gabe von rFVIIa basieren vor allem auf den Daten des GTR, der Herstellersicherheitsdatenbank sowie Fallberichten und -serien [77]. Erhebung von Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus Registern und Post-Marketing-Surveillance-Studien (PMS) sind und bleiben grundlegend, um Dosis und Kriterien für den Einsatz von rFVIIa besser zu definieren.

Zwischen 2007 und 2011 wurden im GTR 829 nicht-chirurgische Blutungsereignisse bei 218 Thrombasthenie Glanzmann Patient:innen dokumentiert. 15 % wurden mit rFVIIa allein, 13 % mit rFVIIa + Antifibrinolytika, 38 % mit TK ± Antifibrinolytika, 26 % mit Antifibrinolytika allein und 8 % mit rFVIIa + TK ± Antifibrinolytika behandelt. Lediglich in 2,2 % kam es zum Therapieversagen, ohne Unterschied zwischen den Behandlungsregimen. Bei 91 % der mit rFVIIa allein behandelten Blutungen konnte eine Blutstillung und mindestens 6 Stunden lang eine Hämostase erreicht werden (83 % rFVIIa + Antifibrinolytika, 79 % TK ± Antifibrinolytika, 85 % Antifibrinolytika allein und 73 % rFVIIa + TK ± Antifibrinolytika) [45].

Patient:innen mit schweren Blutungen und Patient:innen mit (bzw. ohne) Inhibitoren in der Vorgeschichte und/oder Refraktärität gegenüber Thrombozyten erhielten eine höhere Anzahl von rFVIIa-Dosen und kumulativen Dosen und hatten eine längere Behandlungsdauer als Patient:innen mit mäßigen Blutungen und keiner derartigen Vorgeschichte.

rFVIIa allein oder in Kombination mit Antifibrinolytika und Thrombozyten waren in der GTR bei nicht-chirurgischen Blutungen nicht mit thromboembolischen Ereignissen (TE) verbunden [45].

Ein zweiter Studienarm auf Basis der GTR-Daten umfasste die Dokumentation von Thrombasthenie Glanzmann Patient:innen im Rahmen von operativen Eingriffen (96 Patient:innen mit 206 Eingriffen). Bei kleinen Eingriffen betrug die Wirksamkeit der Behandlung bei Patient:innen mit Antikörpern und Refraktärität 89 % für rFVIIa, 100 % für rFVIIa + Antifibrinolytika, 67 % für TK ± Antifibrinolytika und 100 % für rFVIIa + TK ± Antifibrinolytika [76].

In einer Subgruppenanalyse [78] wurden Daten aus dem GTR, verschiedenen Publikationen (01. Januar 1999 bis 01. Dezember 2017) und der Herstellersicherheitsdatenbank hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit von rFVIIa bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann

ohne Refraktärität oder Antikörper gegen Thrombozyten analysiert. Hierbei wurde gezeigt, dass der rFVIIa allein für die Behandlung oder Prophylaxe von Blutungen wirksam war.

Als mögliche Voraussetzung für eine optimale Wirksamkeit einer rFVIIa-Therapie wird in der aktuellen Querschnitts-Leitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten (Gesamtnovelle 2020) ein Fibrinogenwert von ≥ 1 g/l, eine Thrombozytenzahl $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (besser $\geq 100.000/\mu\text{l}$) und ein pH-Wert $\geq 7,2$ beschrieben. Allerdings leiten sich diese Vorgaben aus den Empfehlungen zur Behandlung unkontrollierter Blutungen ab und sind nicht spezifisch für angeborene Thrombozytenfunktionsstörungen validiert [79, 80].

Ob die Empfehlung o.g. Thrombozytenzahl auch für das Bernard-Soulier-Syndrom gilt, ist schwer zu beurteilen, da oft keine Thrombozytenzahlen berichtet werden oder beim erfolgreichen Einsatz von rFVIIa, insbesondere im Blutungsfall, oft auch Thrombozytentransfusionen erfolgten [58, 81]. Es wurden aber auch erfolgreiche Behandlungen mit rFVIIa ohne Thrombozytentransfusionen berichtet, z.B. im Rahmen geplanter chirurgischer Eingriffe (eher minor oder dental), aber auch bei Blutungen wie Nasenbluten bzw. Menorrhagie [57, 60, 81]. Allerdings erfolgte in der SPATA-Studie (weltweit, retrospektiv, multizentrisch) bei 17 Patient:innen mit biallelischem und 34 mit monoallelischem Bernard-Soulier-Syndrom bei keinem chirurgischen Eingriff eine perioperative Behandlung mit rFVIIa [22].

6.4.4. Nebenwirkungen von rFVIIa

Rekombinanter FVIIa wird insgesamt als gut verträglich eingestuft. Nebenwirkungen einer Therapie mit rFVIIa sind thromboembolische Ereignisse, geringe Wirksamkeit und allergische Reaktionen. Insgesamt ist die Anzahl dieser Nebenwirkungen in den untersuchten Daten und Studien gering [78].

In einer retrospektiven Sicherheitsanalyse aus Daten des GT-Registers und des HTRS (Hemostasis and Thrombosis Research Society)-Registers wurden Nebenwirkungen unter Gabe von rFVIIa in 0.19 % bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann dokumentiert [82]. Als zusätzliche Risikofaktoren für das Erleiden einer thromboembolischen Komplikation bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann bei Behandlung mit rFVIIa wird ein Alter über ≥ 65 Jahren genannt [82].

Handlungsempfehlungen 6: Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)

- | | |
|----|---|
| ↑↑ | ➤ Bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann und schwerer Blutung soll eine Therapie mit rekombinantem Faktor VIIa erfolgen.
Konsensstärke: 96.7 %; NEU (2025) |
| ↑ | ➤ Bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen und schweren Blutungen sollte die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa nach Anwendung anderer Therapiemöglichkeiten erfolgen.
Konsensstärke: 96.4 %; NEU (2025) |

↔ ➤ **Rekombinanter Faktor VIIa kann mit Tranexamsäure und/oder Thrombozytentransfusionen kombiniert werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

6.5. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO- RA)

Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA), auch Thrombopoetin (TPO)-Analoge genannt, binden je nach Präparat an unterschiedliche Domänen des Thrombopoietin-Rezeptors (TPO-R) [83]. Dies führt zu einer verstärkten Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten im Knochenmark und somit zu einem Anstieg der Anzahl zirkulierender Thrombozyten.

TPO-RA sind für die Behandlung von angeborenen thrombozytären Erkrankungen nicht zugelassen und wurden bisher nur in Einzelfällen oder in kleinen Fallserien *Off-Label* eingesetzt. Für Kinder sind die beiden TPO-RA Romiplostim (> 12. Lebensmonat) und Eltrombopag (> 6. Lebensmonat) von der European Medicines Agency (EMA) zur Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) zugelassen. Eine Zulassung für Avatrombopag für Kinder zur Behandlung der ITP wird in Kürze erwartet.

Romiplostim ist ein Fc-Peptid-Fusionprotein (14 Aminosäuren-Peptid), das subkutan appliziert wird und extrazellulär an die Zytokin-bindende Domäne des TPO-R bindet und dadurch mit endogenem TPO um die Bindung am TPO-R konkurriert [84]. Eine übliche Dosierung von Romiplostim ist die Einmalgabe von 1 µg/kg/Woche s.c., mit wöchentlicher Dosissteigerung um 1 µg/kg bis zum ausreichenden Anstieg der Thrombozytenzahl (> 50 000/µl) bzw. einer Maximaldosis von 10 µg/kg/Woche [85, 86].

Eltrombopag ist ein „allosteric small molecule“, welches oral verabreicht wird und selektiv an die transmembranöse und juxtamembranöse Domäne des TPO-R bindet [83]. Da Eltrombopag nicht an die Zytokin-bindende Domäne des TPO-R bindet, ist eine synergistische Wirkung von Thrombopoietin (TPO) und Eltrombopag denkbar [87]. Eine tägliche orale Gabe von 1x 0,7 mg/kg/d (max. 2 mg/kg/d) ist bei Kindern im Alter von 1-5 Jahren üblich. Im Alter von 6-17 Jahren wurden in den klinischen Studien 25 mg/d (max. 75 mg/d) p.o. eingenommen [88]. Bei Erwachsenen liegt die übliche Anfangsdosis bei 50 mg/d p.o., mit Anpassung je nach Ansprechen und Thrombozytenzahl bis maximal 75 mg/d [88].

Avatrombopag ist wie Eltrombopag ein small molecule / non-peptide TPO-RA, das an die transmembranöse Domäne des TPO-R bindet und oral appliziert wird, aber im Gegensatz zu Eltrombopag nicht mit Nahrungsbestandteilen interagiert oder als Chelat-Bildner wirkt [83]. Avatrombopag wurde in klinischen Studien in einer Dosierung von 1x 10 mg/d (Alter < 6 Jahre bzw. Gewicht < 30 kg) oder 1x 20 mg (Alter > 6 Jahre bzw. Gewicht ≥ 30 kg) (max. 1x 40 mg/d) p.o. eingenommen [89-92].

6.5.1. *Off-Label* Anwendung von TPO-RA bei angeborenen Thrombozytopathien

6.5.1.1. MYH9-assoziierte Erkrankungen

Die *Off-Label* Behandlung mit Romiplostim wurde bisher bei einem Patienten mit Makrothrombozytopenie beim Fechtner-Syndrom [93] und einer Patientin mit einer anderen Missense-Mutation (c.5507A>G) des MYH9-Gens beschrieben (OMIM #160775) [94]. Die Romiplostim-Dosierung lag bei 10 µg/kg/Woche bzw. bei 5 µg/kg/Woche.

Ferner wurde über zwölf Patienten mit MYH9-assoziierten Thrombozytopenien ($< 50 \times 10^9/l$) berichtet, die über drei Wochen mit Eltrombopag (Startdosis 50 mg/d) behandelt wurden; in 8 Fällen konnten eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/l$ bzw. eine Verdreifachung des Ausgangswertes der Thrombozytenzahl erreicht werden. Bei drei Patienten wurde immerhin noch eine Verdopplung des Ausgangswertes erzielt; ein Patient sprach nicht auf die Behandlung an [95]. Zudem wurden 20 Patienten mit MYH9-assoziiierter Thrombozytopenie beschrieben, bei denen es durch die Behandlung mit Eltrombopag (50-75 mg/d) zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl kam [96, 97]. In einem Case Report wurde zudem eine an den Anstieg der Thrombozytenzahl assoziierte Abnahme der Blutungsneigung berichtet [98]. In der Literatur finden sich sieben weitere Fallberichte, davon zwei im Kindesalter, einer erfolgreichen Therapie mit Eltrombopag bei MYH9-assoziiierter Thrombozytopenie [99-106].

Das Konzept der *Off-Label* MYH9-assoziiierter Thrombozytopenien mit TPO-RA wird unterstützt durch den Bericht einer erfolgreichen Behandlung eines jungen Erwachsenen (MYH9 Variante c.4550 G > T) mit Avatrombopag (Startdosis 40 mg/d, im Verlauf reduziert auf 20 mg/d), der auf die Vorbehandlung mit Eltrombopag nicht ansprach [107].

6.5.1.2. Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)

Eine retrospektive Analyse zur Effektivität und Sicherheit einer *Off-Label* Behandlung mit Romiplostim (1x 9 µg/kg/Woche für wenigstens 4 Wochen) zeigte einen Anstieg der Thrombozytenzahl bei 67 Kindern (Alter 1-3 Jahre) mit genetisch bestätigtem Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS). Nach durchschnittlich 8 Monaten (Range 1-12 Monate) wurde eine vollständige Remission (Thrombozytenzahl $>100 \times 10^9/l$) in 33 % und eine partielle Remission (Thrombozytenzahl $>50 \times 10^9/l$) in 27 % der Fälle gezeigt. In den übrigen Fällen war das Risiko für eine Hämorrhagie auf 21 % gesenkt [108].

Neben drei Einzel-Fallberichten [109-111] wurden acht Patienten mit WAS zusammengefasst, die über eine Dauer zwischen 22 und 209 Wochen *Off-Label* mit Eltrombopag (20-75 mg/d) behandelt wurden. Bei fünf Patienten konnte unter der Behandlung ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf $>50 \times 10^9/l$ bzw. eine Verdopplung des Ausgangswertes erreicht werden. Bei sechs Patienten kam es zu einer Abnahme der Blutungssymptome. Bei zwei Patienten wurde die Therapie wegen Ineffektivität abgebrochen. Einer dieser Patienten wurde dann erfolgreich mit Romiplostim behandelt [112]. In einer weiteren Studie wurden neun

WAS-Patienten *Off-Label* mit Eltrombopag (50-75 mg/d) behandelt, von denen fünf auf die *Off-Label* Behandlung ansprachen und einer als Non-Responder bewertet wurde [97].

6.5.1.3. Kongenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT)

Über eine Familie mit einer seltenen Form der kongenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT), verursacht durch eine homozygote Mutation (pR119C) im Thrombopoietin (THPO) Genlocus (CAMT2; OMIM #620481) und gekennzeichnet durch niedrige TPO Spiegel, wurde über eine erfolgreiche *Off-Label* Behandlung mit Romiplostim (Startdosis 1 µg/kg/Woche) berichtet [113].

Die angeborene Thrombozytopenie bei einem Kind mit CAMT2 als Folge einer homozygoten c.-323C>T Mutation im THPO-Genlocus konnte erfolgreich *Off-Label* mit Eltrombopag (1,4 mg/kg/day) behandelt werden: Stabilisierung der Thrombozytenzahl um $40 \times 10^9/l$ nach einem Monat und $> 100 \times 10^9/l$ nach 6 Monaten [114]. Ferner wurde ein Kind mit einer CAMT aufgrund einer homozygoten MPL (p.R464G) Mutation im TPO-R (CAMT1) nach zunächst erfolgloser Romiplostim Therapie mit Eltrombopag (50 mg/d) behandelt, worunter sich die Thrombozytenzahl um $30 \times 10^9/l$ stabilisierte [115].

6.5.1.4. ANKRD26-bedingte Thrombozytopenie

Ein Fallbericht beschreibt die erfolgreiche *Off-Label* Behandlung einer ANKRD26-bedingten Thrombozytopenie, auch als Thrombozytopenie 2 (THC2) bezeichnet, mit Eltrombopag (50 mg/d) [116]. In einer weiteren Studie wurden neun Patienten mit Eltrombopag behandelt: Bei fünf von ihnen war die zuvor bestehende milde Blutungssymptomatik nicht mehr vorhanden, während ein Patient als Non-Responder eingestuft wurde [97]. Bei zwei Kindern mit THC2 (Mutationen c.-140C>G bzw. c.-127A>T in der 5'-nicht-translatierten Region des ANKRD26 Genlocus) zeigte eine achtwöchige *Off-Label* Behandlung mit Eltrombopag (25 mg/d) im ersten Lebensjahr keinen Effekt [117]. Bei einem jungen Erwachsenen mit Verdacht auf ANKRD26-assoziierte Thrombozytopenie wurde über die erfolgreiche *Off-Label* Anwendung von Avatrombopag berichtet [118].

Handlungsempfehlungen 7: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)

- | | |
|---|--|
| ⇔ | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten können <i>Off-label</i> bei MYH9-assoziiierter Thrombozytopenie und beim Wiskott-Aldrich-Syndrom angewendet werden.
Konsensstärke: 96 %; NEU (2025) ➤ Bei der CAMT-2 und bei der ANKRD26-bedingten Thrombozytopenie kann eine <i>Off-Label</i> Behandlung mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erwogen werden.
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Aufgrund fehlender Evidenz zur Wirksamkeit und zu unerwünschten Wirkungen der verschiedenen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten kann |
|---|--|

derzeit keine Empfehlung zur Auswahl eines spezifischen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten für die jeweilige Indikation und die Dauer der Behandlung ausgesprochen werden.

Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

6.6. Splenektomie

Eine Splenektomie spielt bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen keine therapeutische Rolle.

6.7. Allogene Stammzelltransplantation (SZT)

Nachdem die Indikation zur Stammzelltransplantation (SZT) vor einigen Jahren noch sehr zurückhaltend nur bei starker Blutungsneigung gestellt wurde, rückt die SZT inzwischen bereits bei Diagnose bestimmter Entitäten wie dem Wiskott-Aldrich-Syndrom, der congenitalen amegakaryozytären Thrombozytopenie (CAMT) sowie bei Thrombozytopenien mit RUNX1-, ANKR26- und ETV6-Mutationen als mögliche Behandlungsoption in den Fokus. Die Abgrenzung gegenüber CAMT-ähnlichen Erkrankungen, z.B. durch Mutationen im Thrombopoietin-Gen, ist in diesem Zusammenhang bedeutsam, da bei diesen Formen keine Wirksamkeit einer SZT zu erwarten ist.

6.7.1. Indikationsspezifische Aspekte

- Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-Syndrom:

Bei der Thrombasthenie Glanzmann stellen schwerwiegende oder lebensbedrohliche Blutungen sowie eine Allosensibilisierung gegen TK wesentliche Indikationen für eine SZT dar. Ähnliches gilt für das Bernard-Soulier-Syndrom bei Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen [4]. Für die Thrombasthenie Glanzmann gibt es mittlerweile neben Einzelfallberichten auch Fallserien erfolgreicher SZTs. Bei Patient:innen mit schweren Blutungskomplikationen und Problemen bei der Versorgung mit kompatiblen TK kann daher die SZT eine sinnvolle Behandlungsoption darstellen [119].

- Wiskott-Aldrich Syndrom:

Beim Wiskott-Aldrich Syndrom ist die SZT in mehreren Studien als primäre Therapieoption untersucht worden. Eine retrospektive Analyse von Albert *et al.* zeigte ein fast 90 %iges Überleben unabhängig vom Stammzellspender, mit einem signifikanten Überlebensvorteil, wenn die SZT vor dem 5. Lebensjahr durchgeführt wurde [120]. Noch besser ist das Langzeit-Outcome, wenn die Transplantation vor dem 2. Lebensjahr erfolgt, idealerweise bereits bei Diagnosestellung, bevor es zu einer Progression der Erkrankung kommt. Neben der Thrombozytopenie stellen hier insbesondere die ausgeprägte Immundefizienz sowie autoimmune Symptome eine frühe Transplantationsindikation dar.

- Congenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie (CAMT):

Bei der CAMT, einem Knochenmarkversagen, gibt es, außer der supportiven Gabe von Blutprodukten, keine kurative Behandlungsalternative zur SZT. Überlebensraten von > 93 % bei HLA-identen Spendern und bessere Transplantationsergebnisse im Kleinkindalter sind dokumentiert [121].

- Komplexe, angeborene Thrombozytenstörungen:

Beim Chediak-Higashi-Syndrom wird eine SZT in der Literatur insbesondere bei fehlender zytotoxischer T-Zell-Funktion im frühen Krankheitsverlauf beschrieben, da in diesen Fällen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose (HLH) besteht [4]. Auch beim MDS1- und EVI1-Komplex-Lokus-assoziierten Syndrom (mit kongenitaler Radio-Ulnar-Synostose und amegakaryozytärer Thrombozytopenie mit Progression zur Panzytopenie) stellt die SZT die einzige kurative Option dar [122, 123].

- RUNX1-, ANKRD26- und ETV6-Mutationen:

Bei Patient:innen mit angeborener meist moderater Thrombozytopenie und erhöhtem Malignitätsrisiko, insbesondere bei Keimbahnmutationen in RUNX1 (familiäre Thrombozytopenie mit AML-Neigung), ANKRD26 (Thrombozytopenie Typ 2) oder ETV6 (Thrombozytopenie Typ 5), wird die SZT bei Progression zu einer Knochenmarksaplasie mit regelmäßigem Transfusionsbedarf, Auftreten eines myelodysplastischen Syndroms (MDS) oder einer akuten myeloischen Leukämie (AML) erforderlich [124]. Diese Erkrankungen erfordern ein regelmäßiges Monitoring (jährliche Blutbilduntersuchungen, ev. Knochenmark-Punktion und Next Generation Sequencing für zusätzliche somatische Mutationen). Der Transplantationserfolg hängt maßgeblich vom Remissionsstatus zum Zeitpunkt der SZT ab.

6.7.2. Transplantationsassoziierte Risiken

Die Entscheidung für eine SZT erfolgt stets unter Berücksichtigung der mit dem Eingriff verbundenen Risiken. Zu den häufigsten Risiken zählen:

- Graft-versus-Host-Disease (GvHD) – akut oder chronisch, je nach Spenderkompatibilität;
- Infektionen – insbesondere in der frühen Posttransplantationsphase unter Immunsuppression;
- Organtoxizitäten – z. B. pulmonale, hepatische oder renale Komplikationen durch die Konditionierung;
- Transplantatversagen – primär oder sekundär;
- Langzeitfolgen – Wachstumsverzögerung, Fertilitätsverlust, sekundäre Malignome bei Kindern.

Diese Risiken sind stets im Kontext der vorhandenen alternativen Behandlungsmöglichkeiten und der zugrunde liegenden Erkrankung zu beurteilen – insbesondere bei nicht-progredienten Verläufen [125].

Handlungsempfehlungen 8: Allogene Stammzelltransplantation

↑ ➤ Bei angeborenen Störungen der Thrombozyten mit starker Blutungsneigung/ Immundefekten/ Knochenmarkversagen sollte die Option einer Stammzelltransplantation bereits im Kleinkindalter evaluiert werden.
Konsensstärke: 87.5 %; NEU (2025)

6.8. Gentherapie

Die allogene Stammzelltransplantation (SZT) stellt bislang die einzige klinisch verfügbare kurative Therapie für einigen Formen angeborener Störungen der Thrombozyten mit sehr schweren Blutungssymptomen dar. Da die SZT mit relevanten Risiken verbunden ist, geht man seit längerem davon aus, dass sich die Genkorrektur als Behandlung für schwere Formen von angeborenen Thrombozytenstörungen als potenzielle Alternative etablieren könnte.

6.8.1. Hintergrund

Abhängig von der Zielgröße des Gens stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung (siehe Abbildung 1):

1. Beim **Gen-Transfer** wird die gesunde Form (WT, *Wild-Type*) des Krankheitsgens mithilfe eines viralen Vektors (z.B. AAV, Lentiviren) in das Genom der Empfängerzellen integriert.
2. Die gezielte **Gen-Editierung** (Genomchirurgie) mittels des Einsatzes von CRISPR/Cas9 (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats/CRISPR-associated protein 9*) ermöglicht eine gezielte Korrektur der krankheitsverursachenden Mutation.
3. Beim **Genom-Transfer** unter Verwendung eines bakteriellen künstlichen Chromosoms (BAC, *Bacterial Artificial Chromosome*) wird das mutierte Gen einschließlich regulatorischer Sequenzen und Introns durch eine funktionelle Kopie mittels homologer Rekombination ersetzt.
4. Die **Chromosom-Transplantation** erlaubt den Austausch eines gesamten Chromosoms mit dem defekten Gen gegen ein gesundes Chromosom, wobei das mutierte Chromosom verloren gehen kann.

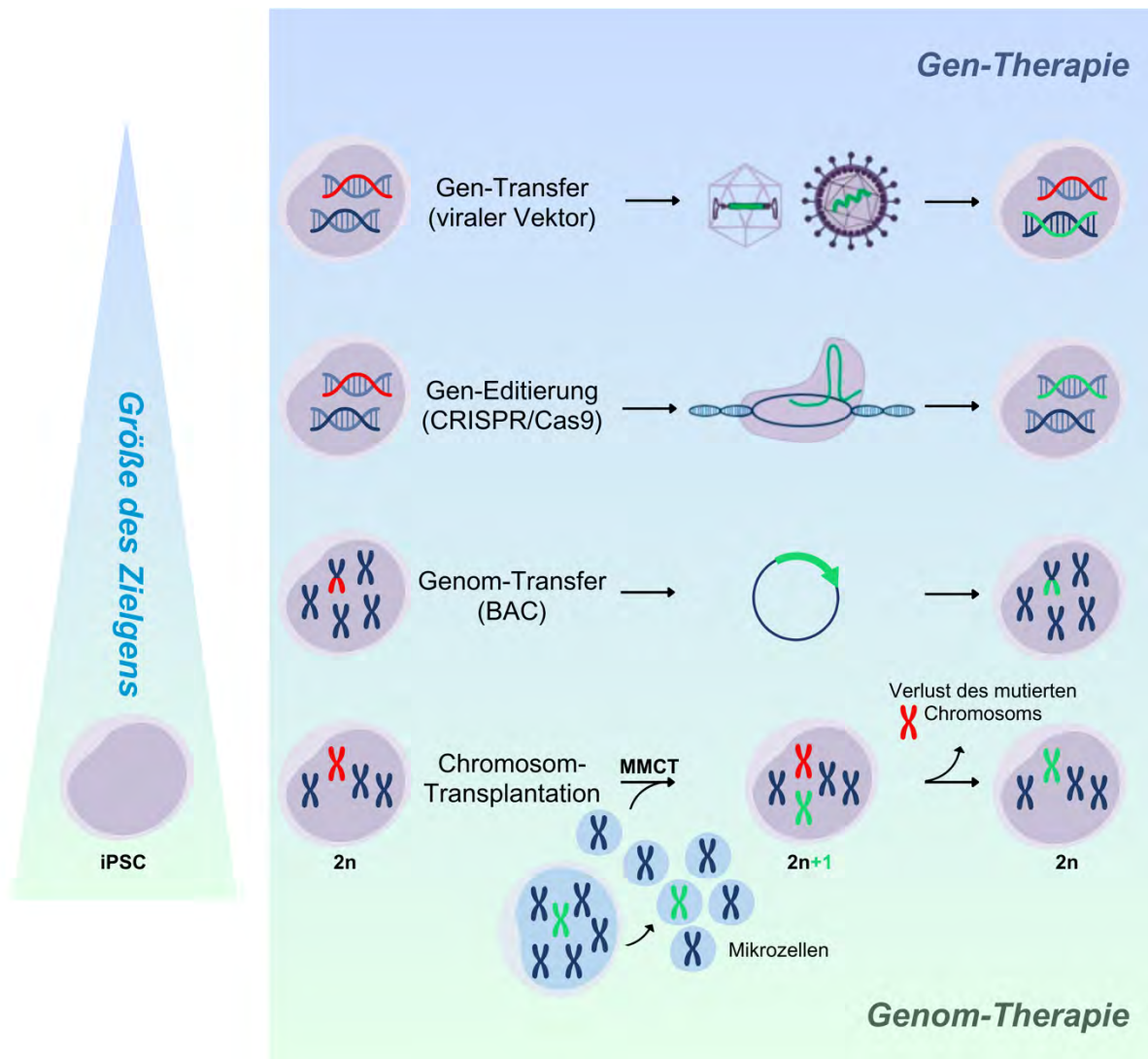


Abbildung 1: Übersicht über verschiedene Gen- und Genomtherapieansätze zur Behandlung erblicher Bluterkrankungen, abhängig von der Größe des genetischen Zielbereichs. Modifiziert nach Rao *et al.* 2022 [126].

Somit besteht durch den Einsatz der o.g. Techniken grundsätzlich die Möglichkeit der kurativen Behandlung angeborener Thrombozytenstörungen mit ausgeprägter Blutungsneigung.

Allerdings befinden sich diese Therapieformen größtenteils nach wie vor auf der tierexperimentellen bzw. vorklinischen Forschungsebene.

6.8.2. Klinische Gentherapie beim Wiskott-Aldrich-Syndrom

Die bislang einzige klinisch erprobte Gentherapieform bei IPD betrifft das Wiskott-Aldrich-Syndrom. Dabei werden autologe hämatopoetische Stammzellen mit einem selbstinaktivierenden lentiviralen Vektor, der das WAS-Protein kodiert, transduziert. In mehreren internationalen Zentren konnte durch diese Behandlung in allen Fällen (mit

Ausnahme eines Kindes) eine anhaltende Zelltransplantation erreicht werden (Tabelle 9), wobei sich die Thrombozytenzahl und -funktion, sowie Blutungsneigung und Immunität signifikant verbesserten, ohne dass eine relevante vektorbedingte Toxizität auftrat [127-131].

Tabelle 9: Gentherapie bei WAS: Weltweite Erfahrung mit dem w1.6W LV. Modifiziert von Ferrua *et. al* 2020 [131].

Zentrum (Quelle)	Konditionierungs- regime	Clinical Trials.gov Identifizier	Behandelte Patienten (n)	Überlebende Patienten (n)	Jahre Nachbeobachtung (Median und Bereich)*	Referenzen
London (A. Thrasher)	Busulfan 12 mg/kg (Ziel-AUC ~60) Fludarabin 120 mg/m ²	#NCT01347242	7	6†	3.5 (1.5-8.0)	Hacien-Bey Abina et al [128] und unveröffentlichte Daten‡
Paris (A. Magnani, M. Cavazzana)	Busulfan 12 mg/kg (Ziel-AUC ~82 %)§ Fludarabin 120 mg/m ² Anti-CD20 mAb (1 Patient^)	#NCT01347346	5	4¶	7.8 (6.0-8.8)	Hacien-Bey Abina et al [128] und unveröffentlichte Daten‡
Boston (S.- Y. Pai)	Busulfan 12 mg/kg (Ziel-AUC 70-85)# Fludarabin 120 mg/m ²	#NCT01410825	5	5	5.0 (2.7-6.1)	Labrosse et al [132] und unveröffentlichte Daten‡
Mailand	Busulfan 6.4-9.6 mg/kg (aktuelle Ziel- AUC 48 ± 10 %) Fludarabin 60 mg/m ² Anti-CD20 mAb	#NCT01515462 + EAP (HE/CUP)	17	16**	3.3 (0.1-8.8)	Ferrua et al [127]
Gesamt	-	-	34	31	-	-

AUC = Fläche unter der Kurve; EAP = Early Access Program; HE = Hospital Exemption; CUP = Compassionate Use Program.

Die Busulfan-AUC-Werte in der Tabelle sind in $\times 10^3$ ng $\times$ h/mL ausgedrückt.

* In überlebenden Patienten.

† Ein Patient verstarb 3 Jahre nach der Gentherapie aufgrund einer postinfluenza Sepsis (Splenektomie wurde in der frühen Kindheit durchgeführt, Jahre vor der Gentherapie).

‡ Unveröffentlichte Daten wurden freundlicherweise von A. Thrasher (UCL, London), Marina Cavazzana und Alessandra Magnani (Hôpital Necker-Enfants malades, Paris) bereitgestellt.

§ Die Ziel-Busulfan-Überwachung wurde bei 4 von 5 behandelten Patienten durchgeführt.

^ Mit Autoimmunität.

¶ Ein Patient verstarb 7 Monate nach der Gentherapie aufgrund einer vorbestehenden, arzneimittelresistenten Herpesvirus-Infektion.

Ein Patient hatte eine AUC von 48, dieser Wert wurde aber nicht gezielt eingestellt.

** Ein Patient verstarb 4,5 Monate nach der Gentherapie aufgrund einer zugrundeliegenden neurodegenerativen Erkrankung, die nicht mit der Gentherapie in Zusammenhang stand.

6.8.3. Vorklinische Entwicklung bei weiteren angeborenen Störungen der Thrombozyten

Für alle anderen angeborenen Störungen der Thrombozyten befindet sich die Gentherapie weiterhin auf der vorklinischen, experimentellen Forschungsebene [133]. Bisherige Studien

an Zellen, Mäusen und Hundemodellen haben die Wirksamkeit lentiviraler Vektoren bei der Expression des therapeutischen Transgens gezeigt, das auf die Korrektur schwerer angeborener Störungen der Thrombozyten wie Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-Syndrom abzielt [134-137]. Der nächste Schritt vor der klinischen Anwendung ist somit der Nachweis, dass ein modifizierter lentiviraler Vektor den defekten Phänotyp in menschlichen Zellen korrigieren kann. Dieses konnte 2023 erstmalig bei der Behandlung von humanen Stammzellen von Patient:innen mit einem Bernard-Soulier-Syndrom (Typ C) unter Verwendung einer lentiviral-basierten Gentherapie *ex vivo* gezeigt werden [138], wobei ergänzende präklinische Studien an Tiermodellen vom Bernard-Soulier-Syndrom (Typ C) zur *in vivo*-Überprüfung der Spezifität, Effektivität und Biosicherheit dieser Art der Gentherapie aktuell noch ausstehen. Des Weiteren konnte 2024 unter Verwendung autologer hämatopoetischer Stammzellen, die genetisch mit einem Lentivektor modifiziert wurden und unter der transkriptionellen Kontrolle eines Megakaryozyten-spezifischen Genpromotors stehen, der die ITGA2B oder ITGB3 Expression in Thrombozyten zur langfristigen Hämostasestabilisierung bei Thrombasthenie Glanzmann Patient:innen steuert, eine entsprechende Verbesserung des defekten Phänotyps aufgezeigt werden. Validierungstests, einschließlich Geninsertionsanalyse sowie Überprüfung der Integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ (GPIIb/IIIa) - Funktionalität stehen derzeit allerdings noch aus [139].

6.8.4. Ausblick und Herausforderungen

Trotz erheblicher Fortschritte in der Gentherapie ausgewählter angeborener Thrombozytenstörungen gibt es derzeit folgende Herausforderung:

- Übertragung der bisherigen Zellexperimente auf Tiermodelle
- Erfassung der Effektivität und Biosicherheit der jeweils angewandten Gentechnik
- Langzeitstabilität der Gentherapie
- Erfassung / Behandlung von Nebenwirkungen (u.a. bei Verwendung von Lentiviren)
- Zugänglichkeit der Patient:innen zu dieser Therapieform

Derzeit ist daher keine breite Anwendung dieser Verfahren absehbar, auch wenn die Fortschritte vielversprechend sind und langfristig eine Heilung ermöglichen könnten.

7. Management bei invasiven Eingriffen und Operationen

Eine medikamentöse Blutungsprophylaxe ist vor allem bei Patient:innen mit bekannter Thrombozytenstörung im Vorfeld invasiver Eingriffe relevant. Dabei kann zwischen systemischer medikamentöser Prophylaxe und lokalen Maßnahmen unterschieden werden.

7.1. Vorbereitung von invasiven Eingriffen und Operationen

Bei elektiven Eingriffen soll ein interdisziplinärer Behandlungsplan erstellt werden, der sich am individuellen Blutungsphänotyp, der Art der thrombozytären Störung, etwaigen Blutungskomplikationen bei früheren Eingriffen sowie dem Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs orientiert.

7.1.1. Hämoglobin und Eisenhaushalt

Vor operativen Maßnahmen wird eine stabile Hämoglobinkonzentration angestrebt, da die erythrozytäre Kapazität zur hämostatischen Gesamtleistung beiträgt. Ein perioperativer Hämoglobinwert ab etwa 8 g/dl (5,0 mmol/l) gilt als praktikabler Zielwert bei stabilen Verhältnissen und ohne zusätzliche Risikofaktoren. Bei kardiorespiratorischer Einschränkung oder ausgedehnter Eingriffsfläche kann ein höherer Zielwert indiziert sein.

Die Entscheidung über den perioperativen Hämoglobingrenzwert erfolgt unter Berücksichtigung folgender Parameter:

- geplanter Eingriff (Ausmaß, Lokalisation, Blutungsrisiko),
- klinischer Zustand und funktionelle Reserve,
- Vorhandensein chronischer Anämie oder Eisenmangel,
- Toleranz gegenüber moderater Hypoxie.

Zur funktionellen Einschätzung der Erythropoese eignen sich beispielsweise Retikulozytenzahl, RET-He oder löslicher Transferrinrezeptor (siehe Kapitel 5.3 „Hämoglobin und Eisenhaushalt“). Ein latenter oder manifester Eisenmangel wird idealerweise frühzeitig erkannt und – falls notwendig – durch orale Substitution behandelt. Bei eingeschränkter Erythropoese (z. B. bei chronischer Erkrankung, Niereninsuffizienz oder ausgeprägtem Eisenmangel) kann auch der Einsatz von intravenösem Eisen oder – in Einzelfällen – Erythropoese-stimulierenden Substanzen erwogen werden. Diese Maßnahmen werden individuell abgestimmt, idealerweise in Rücksprache mit Hämatolog:innen oder Transfusionsmediziner:innen.

7.1.2. Hämostatische Maßnahmen

Die Wahl der prophylaktischen Maßnahme richtet sich nach Art und Schwere der Störung:

- **Tranexamsäure** bildet häufig die Basis medikamentöser Prophylaxe.
- **Desmopressin** kommt bei milderer funktionellen Störungen unter strenger Berücksichtigung der Nebenwirkungen zum Einsatz.
- **Rekombinanter Faktor VIIa** bietet eine Therapieoption insbesondere bei Thrombasthenie Glanzmann und Bernard-Soulier-Syndrom.

- **Thrombozytentransfusionen** werden sparsam und nach strenger Indikation verabreicht.
- **TPO-Rezeptoragonisten** bieten bei angeborenen Thrombozytopenien die Möglichkeit einer präoperativen Erhöhung der Thrombozytenzahl.

Die individuelle Indikation für TK oder rFVIIa richtet sich nach Anamnese, Blutungsrisiko, Immunisierungsstatus und Art des Eingriffs. Tabelle 11 fasst die Optionen je nach klinischer Situation übersichtlich zusammen.

7.2. Lokale Maßnahmen bei invasiven Eingriffen und Operationen

Unabhängig von der Art der Thrombozytenstörung stellen lokale Maßnahmen eine effektive Ergänzung zur medikamentösen Blutungsprophylaxe dar [140-144]. Dazu gehören:

- mechanische Kompression (z.B. Tamponaden, Tourniquets),
- lokale Hämostyptika, wie z.B. Fibrinkleber, oxidierte Zellulose (Tabelle 10),
- dentalmedizinische Maßnahmen wie Bissplatten,
- ggf. topische Anwendung von Tranexamsäure.

Diese lokalen Maßnahmen sind, wenn immer möglich, einzusetzen. Der Wirksamkeit lokaler Hämostyptika hängt von mehreren Faktoren ab und ist nicht verlässlich vorhersagbar. Bei zahnärztlichen Eingriffen ist die Durchführung eines mandibulären Nervenblocks mit erhöhtem Blutungsrisiko assoziiert.

Auf potenzielle Folgen einer Tourniquetanlage und starker lokalen Kompression, mit dem Risiko der Entwicklung eines Kompartmentsyndroms und Infektionen wird auf die chirurgische Literatur verwiesen.

Tabelle 10: Lokale Hämostyptika

Kategorie	Beispiele / Substanzen	Hinweise
Mechanische Barrieren / Matrix		
Knochenwachs	– natürlich oder synthetisch	rein mechanischer Effekt; zur lokalen Applikation bei Blutung aus spongiösem Knochengewebe
Silikate	– Kaolin	aktiviert intrinsischen Weg
Gelatine (denaturiertes Kollagen)	– meistens porcine	schwammartige Matrix, resorbierbar
Kollagen	– meistens bovin oder equin	schwammförmig, unterstützt Thrombozytenaktivierung, resorbierbar

Kategorie	Beispiele / Substanzen	Hinweise
Oxidierter Zellulose	– aus pflanzlichen Fasern	resorbierbar, säurehaltig, bakterizid
Chitosan	– aus Schalentieren	elektrostatische Wirkung, auch bei Koagulopathie wirksam
Synthetische Kleber	– z. B. Polyethylenglykol (PEG), Cyanoacrylat	mechanischer Verschluss, wasserabweisend, ggf. hautreizend
Biologisch aktive Substanzen		
Thrombin	– Rekombinant (z. B. rhThrombin) – Human (aus Plasma) – Bovin (selten verwendet)	rhThrombin bevorzugt; bovines Thrombin mit Risiko für AK-Bildung; direkte Förderung der Fibrinbildung
Fibrinkleber	– Kombination aus humanem Fibrinogen, humanem Thrombin; kommerzielle Präparate erhalten zusätzlich Fibrinolysehemmer	lokale Unterstützung der physiologischen Gerinnung
Materialien in Entwicklung		
Polyphosphat-getränkte Seidenfäden	– Nahtmaterial	präklinische und erste klinische Daten, Kombination mechanische + prokoagulatorische Wirkung; v. a. für Oralchirurgie untersucht [145]
Polyphosphat-beschichtete Membranen	– für Oralchirurgie	präklinische Daten, mechanisch und biochemisch prokoagulatorisch wirksam [145]

7.3. Nachsorge

Nach invasiven oder operativen Eingriffen bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen ist eine strukturierte Nachsorge entscheidend, um früh Hinweise auf Nachblutungen oder eine insuffiziente hämostatische Kontrolle zu erfassen. Dies gilt unabhängig davon, ob primär systemische oder lokale Maßnahmen eingesetzt wurden.

Eine ausreichende klinische Überwachung nach Abschluss des Eingriffs ist insbesondere bei erhöhter Blutungsneigung, kürzlicher Thrombozytentransfusion, Anwendung von rFVIIa oder komplexen Eingriffsregionen wichtig und wird frühzeitig eingeplant.

Regelmäßige Kontrollen des Blutbildes und der Hämoglobinkonzentration können dabei helfen, einen schleichenden Blutverlust oder unerkannten Eisenmangel zu erkennen (siehe Kapitel 5.3 „Hämoglobin und Eisenhaushalt“). Die alleinige Messung des Ferritins ist unter

entzündlichen Bedingungen nicht zuverlässig interpretierbar. Unnötige diagnostische Blutabnahmen sind zu vermeiden, insbesondere bei Kindern oder Patient:innen mit bereits bestehender Anämie.

Zeigt sich im Verlauf eine unzureichende hämostatische Kontrolle, kann eine Re-Evaluation der bisherigen Maßnahmen erforderlich werden.

Handlungsempfehlungen 9: Management bei invasiven Eingriffen und Operationen

- ↑↑
- **Vor invasiven Eingriffen und Operationen soll ein Behandlungsplan erstellt werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)
 - **Neben systemisch wirksamen Therapieoptionen sollen auch lokale Maßnahmen zum Einsatz kommen.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

8. Akute Blutungssituation

Akute Blutungen stellen eine besondere Herausforderung bei Patient:innen mit angeborenen Thrombozytenstörungen dar. Das Spektrum reicht von leichten Schleimhautblutungen bis zu schwerwiegenden, potenziell lebensbedrohlichen Blutungen – etwa nach Trauma, gastrointestinalen Blutungen oder Blutungen in kritischen Organen, wie dem ZNS. Ein rasches, strukturiertes Vorgehen ist essenziell, um eine suffiziente Hämostase zu erreichen, weitere Komplikationen zu vermeiden und gegebenenfalls den Einsatz weiterer Maßnahmen (wie z.B. die chirurgische Blutstillung) zu unterstützen.

8.1. Initiales Management

Die Behandlung orientiert sich an der Blutungslokalisation, dem Ausmaß des Blutverlustes sowie der Grunderkrankung. Allgemeine Maßnahmen zur Stabilisierung der Kreislagsituation sind Grundlage jeder Therapie. Parallel erfolgt die spezifische hämostaseologische Behandlung.

Ein strukturierter Ansatz umfasst:

- Einschätzung von Blutungsstärke, Blutverlust und Hämodynamik,
- Beurteilung des Blutbildes (Hämoglobin und Thrombozyten),
- Beurteilung der plasmatischen Gerinnung/ Ausschluss eines kombinierten Gerinnungsdefekts,
- Differenzierung zwischen traumatisch-, eingriffs- und hämostatisch-bedingter Blutung,
- Prüfung auf begleitende Faktoren (z. B. Medikamente mit Thrombozytenwirkung, Infektionen).

8.1.1. Einschätzung der Blutungsschwere bei kritisch kranken Kindern

Zur klinischen Beurteilung von Blutungen in der pädiatrischen Intensivmedizin empfiehlt sich die Bleeding Assessment Scale in Critically Ill Children (BASIC) der TAXI-CAB-Initiative [146]. Diese klassifiziert Blutungen als *minimal*, *moderat* oder *schwer*.

Eine schwere Blutung liegt gemäß BASIC-Kriterien vor bei:

- Organfunktionsstörung,
- hämodynamischer Instabilität,
- Hb-Abfall > 20 % innerhalb von 24 Stunden,
- Blutverlust ≥ 5 ml/kg/h,
- funktionell relevanter Organblutung.

Diese Skala dient der standardisierten Bewertung, Therapieplanung und transfusionsmedizinischen Steuerung.

8.2. Lokale Maßnahmen

Unabhängig von der Grunderkrankung sind lokale hämostatische Maßnahmen integraler Bestandteil des akuten Managements. Dazu zählen:

- Kompression, Tamponade, ggf. Tourniquet-Anlage,
- chirurgische Blutstillung,
- topische Applikation von Hämostyptika oder Tranexamsäure,
- bei Bedarf interventionelle Verfahren (z. B. Embolisation bei arteriellen Blutungen, Ablatio uteri).

8.3. Systemische Therapie

Tabelle 11 fasst die Optionen je nach klinischer Situation übersichtlich zusammen.

Tranexamsäure (TXA) kann frühzeitig eingesetzt werden, insbesondere bei Schleimhautblutungen oder generalisierten Blutungen mit hyperfibrinolytischer Komponente. Eine Kombination mit weiteren Maßnahmen ist möglich und sinnvoll.

Desmopressin (DDAVP) kann bei diversen Thrombozytenfunktionsdefekten (siehe Kapitel 6.2 „Desmopressin (DDAVP)“) unter strenger Berücksichtigung der Nebenwirkungen erwogen werden. Die intranasale Applikation ist in der Akutsituation aufgrund der unsicheren Resorption nicht geeignet.

Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) stellt eine Option bei schwerwiegenden Blutungen dar, insbesondere bei nachgewiesener Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen oder

fehlender Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten. Der Einsatz erfolgt *Off-Label* – mit Ausnahme der Thrombasthenie Glanzmann mit dokumentierter Refraktärität und Antikörperbildung, sowie bei nichtverfügbarem Thrombozytenkonzentrat.

Thrombozytentransfusionen sind in akuten Situationen indiziert, wenn alle vorangegangenen Maßnahmen/ Therapien keine Blutungskontrolle erreicht haben. Ein selektives Vorgehen – möglichst mit HLA-kompatiblen Apheresekonzentraten – kann das Risiko einer Immunisierung verringern.

Tabelle 11: Therapieprinzip angepasst an klinische Situation

Stufe	Klinische Situation	Therapieprinzip
Stufe 0	Keine verstärkte Blutungsneigung oder minimale Blutung	„Watch and wait“, präventive Aufklärung, Blutungsmonitoring (Blutungs-Score)
Stufe 1	Milde Blutung: Schleimhautblutungen, Menorrhagie, Epistaxis, posttraumatische Hämatome	TXA lokal/systemisch, DDAVP (bei bekanntem klinischen Ansprechen), kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)
Stufe 2	Moderate Blutung: ausgeprägte Menorrhagie, prolongierte Blutung nach Eingriff	TXA + DDAVP + hormonelle Therapie; rFVIIa bei GT/BSS; TPO-RA bei Thrombozytopenie
Stufe 3	Schwere Blutung: Operation, Trauma, Geburt	TXA, TK, rFVIIa
Stufe 4	Lebensbedrohliche Blutung	TXA, TK + rFVIIa, SZT
<i>Supportive Maßnahmen: Lokale Kompression, lokale Hämostyptika, „normales“ Hämoglobin und Eisen.</i>		

8.4. Monitoring und Nachsorge

Nach initialer Stabilisierung ist eine engmaschige Überwachung angezeigt, um eine Nachblutung frühzeitig zu erkennen und ggf. erneut zu intervenieren. Dies betrifft insbesondere:

- Patient:innen mit bekannter schwerer Blutungsneigung,
- Patient:innen mit refraktärer Blutung oder Immunisierung,
- Eingriffe in gut durchbluteten Arealen (z. B. Oropharynx, Urogenitaltrakt),
- Blutung in lebenswichtigen Organen.

Die Planung eines individuellen Nachsorgeintervalls und die frühzeitige Einbindung hämostaseologisch erfahrener Zentren sind in komplexen Fällen essenziell.

Handlungsempfehlungen 10: Akute Blutungssituation

- | | |
|----|--|
| ↑↑ | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Neben einer systemisch wirksamen Therapie sollen lokale Maßnahmen, wie die Kompression, frühzeitig eingesetzt werden.
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Tranexamsäure soll bei akuten Blutungen frühzeitig eingesetzt werden.
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Eine Behandlung mit rekombinantem Faktor VIIa soll bei Refraktärität gegenüber Thrombozytentransfusionen oder fehlender/rascher Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten erfolgen.
Konsensstärke: 96.2 %; NEU (2025) ➤ Bei lebensbedrohlichen oder auf andere Therapiemaßnahmen refraktäre, klinisch relevante Blutungen soll die Gabe von Thrombozytenkonzentrat erfolgen.
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Die Indikation zur Thrombozytenkonzentrat-Gabe soll bei akuten Blutungen unter Berücksichtigung der damit verbundenen Risiken grundsätzlich streng gestellt werden.
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) |
| ↔ | <ul style="list-style-type: none"> ➤ In der akuten Blutungssituation kann die Gabe von rekombinantem Faktor VIIa erfolgen, um unter anderem das Risiko einer Immunisierung durch Blutprodukte zu reduzieren.
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025) ➤ Desmopressin kann bei akuten Blutungen bei bekanntem klinischem Ansprechen erwogen werden.
Konsensstärke: 96.2 %; NEU (2025) |

9. Behandlung spezieller Blutungen und Blutungssituationen

In diesem Kapitel werden praxisorientierte Empfehlungen zum Management typischer Blutungslokalisationen und Blutungssituationen bei Patient:innen mit angeborenen Störungen der Thrombozyten gegeben. Es wird ausdrücklich auf folgende weiterführende Leitlinien verwiesen:

- Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (AWMF Register-Nr. 017-024)
- Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AWMF Register-Nr. 015-063)

9.1. Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung

Blutungen im Bereich der Schleimhäute wie Nase, Mund oder Tonsillen treten bei angeborenen Thrombozytenstörungen häufig auf. Erste Maßnahmen umfassen eine lokale Blutstillung durch Kompression, Tamponade sowie die Anwendung von TXA.

Bei Epistaxis kann TXA topisch in Form von getränkten Tamponaden, Nasensprays oder individuell hergestellten TXA-haltigen Nasensalben, -tropfen, oder -sprays (Kapitel 6.1.1 „Anwendung und Dosierung von TXA“) appliziert werden. Diese Formen gelten als *Off-Label-Use*, sind aber in der klinischen Praxis etabliert. Naphazolinhaltige Nasentropfen können als abschwellende Ergänzung kurzfristig hilfreich sein.

Bei wiederkehrender Epistaxis kann TXA auch prophylaktisch topisch eingesetzt werden [147, 148]. Bei persistierender Blutung über mehr als 1-2 Stunden wird je nach Grunderkrankung DDAVP oder rFVIIa in Erwägung gezogen. DDAVP ist dabei vorrangig bei nachgewiesener klinischer Wirksamkeit indiziert; rFVIIa bleibt meist Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann und/oder nachgewiesener Alloimmunisierung vorbehalten.

Bei Blutungen der Mundschleimhaut sind TXA-Mundspülungen (Kapitel 6.1.1 „Anwendung und Dosierung von TXA“) eine einfache und wirksame Maßnahme.

Intranasale Gaben von DDAVP sollen bei akuter Epistaxis aufgrund des unzuverlässigen Ansprechens vermieden werden.

Bei ausgeprägter Schleimhautblutung kann zusätzlich eine systemische Gabe von TXA sowie die Gabe von TK oder rFVIIa erforderlich werden. Die Auswahl erfolgt nach individueller Indikation, Blutungsphänotyp, Laborparametern und Therapieverlauf.

Handlungsempfehlungen 11: Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung

↑↑	➤ Bei akuten Blutungen und Epistaxis sollen intranasale Gaben von Desmopressin aufgrund des unsicheren Ansprechens vermieden werden. Konsensstärke: 90 %; NEU (2025)
↑	➤ Bei wiederholt auftretender anteriorer Epistaxis sollte Tranexamsäure lokal angewendet werden. Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

9.2. Menorrhagie

Verstärkte Menstruationsblutungen (Menorrhagie) sind das häufigste Leitsymptom bei Mädchen und Frauen mit schweren angeborenen Thrombozytenstörungen. Die Blutungslokalisation liegt typischerweise im hormonell stimulierten Endometrium [16]. Die Menorrhagie tritt häufig bereits mit der Menarche auf.

Die Behandlung der Menorrhagie bei Patientinnen mit angeborenen Thrombozytenstörungen erfordert eine interdisziplinäre Betreuung durch Hämostaseolog:innen, Gynäkolog:innen und gegebenenfalls Endokrinolog:innen. Sowohl hormonelle als auch nicht-hormonelle Optionen werden patientinnenzentriert, altersgerecht und unter Berücksichtigung der individuellen Blutungsneigung und Lebensphase (z. B. Pubertät, Kinderwunsch, Perimenopause) evaluiert.

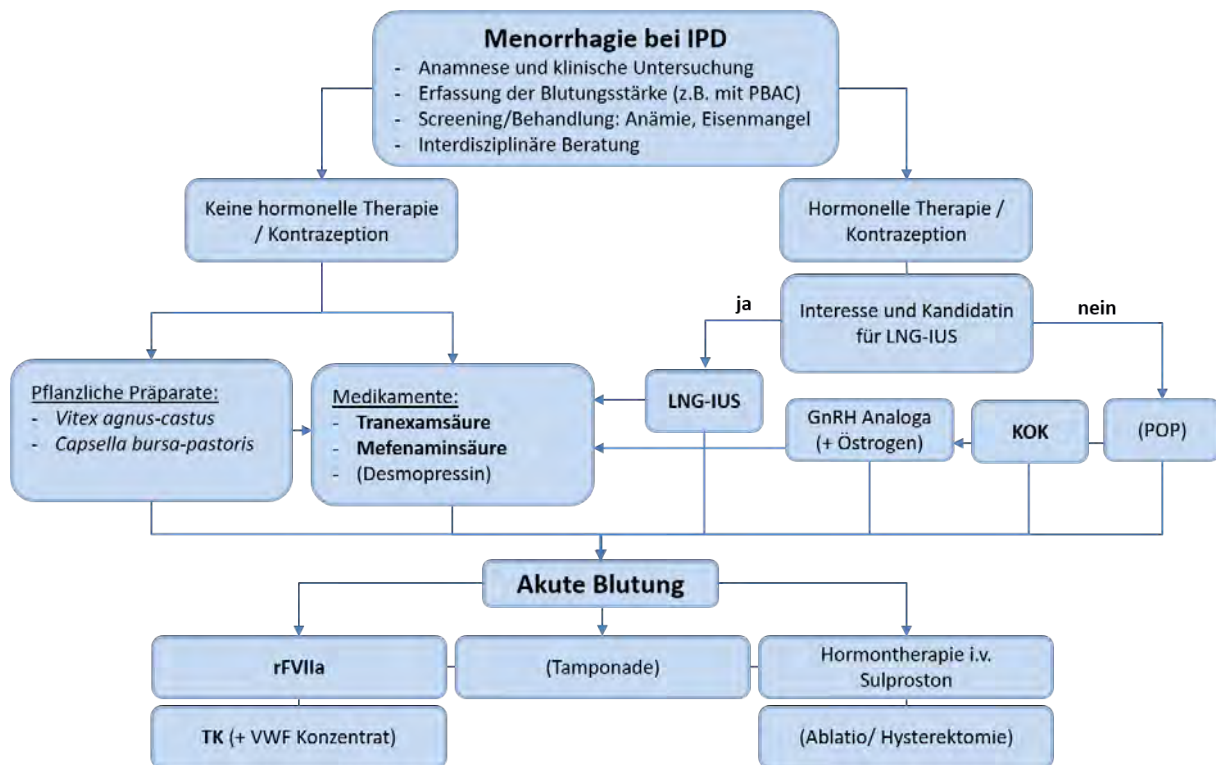


Abbildung 2: Behandlung der Menorrhagie bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen (IPD). Die Abbildung zeigt das strukturierte Vorgehen bei Menorrhagie, beginnend mit Anamnese, klinischer Untersuchung, Erfassung der Blutungsstärke (z.B. mit dem Pictorial Blood Loss Assessment Chart [PBAC]), Screening und Behandlung einer möglichen Anämie sowie interdisziplinärer Beratung. Je nach Wunsch nach hormoneller Kontrazeption kommen verschiedene Optionen infrage, darunter kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), Gestagenmonopräparate (POP), das Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsystem (LNG-IUS) oder GnRH-Analoga (+ Östrogen). Bei Verzicht auf hormonelle Therapie können Tranexamsäure (TXA), Mefenaminsäure oder Desmopressin sowie pflanzliche Präparate wie *Vitex agnus-castus* und *Capsella bursa-pastoris* eingesetzt werden. In Akutsituationen werden rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa) oder Thrombozytenkonzentrate (TK) mit von-Willebrand-Faktor (VWF)-Konzentraten verwendet. Weitere Maßnahmen können Tamponaden, intravenöse Hormontherapie (Sulproston) oder chirurgische Optionen (Ablatio/ Hysterektomie) umfassen. Der Algorithmus wurde von Jennifer Gebetsberger und Werner Streif erstellt.

9.2.1. Basisdiagnostik und supportive Maßnahmen

Eine gezielte Anamnese zu Zykluslänge, Dauer und Intensität der Blutung sowie zu Begleitsymptomen (z. B. Dysmenorrhoe) ist essenziell. Zur objektiven Erfassung der Blutungsstärke kann der „Pictorial Blood Loss Assessment Chart“ (PBAC) verwendet werden [10]. Ein frühzeitiges Screening auf Anämie ist sinnvoll. Bei Eisenmangel sind orale oder, bei

schlechter Verträglichkeit oder unzureichendem Ansprechen, intravenöse Eisenpräparate und/oder Kombinationspräparate mit Vitamin B indiziert [149].

9.2.2. Nicht-hormonelle Therapien

9.2.2.1. Tranexamsäure

TXA eignet sich bei Mädchen und Frauen mit angeborenen Thrombozytenstörungen zur akuten Blutungsbehandlung sowie zur prophylaktischen Anwendung bei bekannter Menorrhagie. Sie hemmt die Fibrinolyse am Endometrium und kann oral oder intravenös verabreicht werden [150]. Eine Therapie mit TXA beginnt am ersten Menstruationstag oder erfolgt bei stärkeren Zwischenblutungen und wird für drei bis fünf Tage durchgeführt.

In Studien konnte TXA den menstruellen Blutverlust im Median um ca. 40-60 % senken – unabhängig von der Ätiologie. Obwohl TXA weniger effektiv als das Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsystem (LNG-IUS) ist, zeigt es eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo, nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAID) und Gestagen-Monopräparaten (POP) [151]. Aktuelle Evidenz spricht gegen ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien unter TXA. Eine Niereninsuffizienz ist bei der Dosierung zu berücksichtigen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, die meist mild bis moderat ausgeprägt sind. Eine Kombination mit hormonellen Therapien ist empfohlen und sinnvoll.

9.2.2.2. Mefenaminsäure

Mefenaminsäure ist als einziges NSAID speziell für Menorrhagie zugelassen. Die Wirkung beruht auf der Hemmung der Prostaglandinsynthese im Endometrium [152]. Durch die reduzierte Prostaglandinproduktion kann der menstruelle Blutverlust gesenkt werden. Studien zeigen eine signifikante Reduktion der Menstruationsblutung im Vergleich zu Placebo [152].

9.2.2.3. Desmopressin

Aufgrund der Freisetzung mit Steigerung von Faktor VIII und vWF führt Desmopressin (DDAVP) zu einer verbesserten Gerinnselbildung und unterstützt durch die Verstärkung der Ca^{2+} -Mobilisation die Bildung von prokoagulantem Thrombozyten. Intranasale oder intravenöse Anwendung sind möglich. Wegen Tachyphylaxie (Wirkverlust bei wiederholter Gabe) und Wasserretention ist eine sorgfältige Indikationsstellung notwendig.

9.2.2.4. Pflanzliche Präparate

Vitex agnus-castus (Mönchspfeffer) ist ein traditionell eingesetztes pflanzliches Arzneimittel aus der Familie der Lippenblütler (Lamiaceae) und wird zur Behandlung menstrueller

Beschwerden genutzt [153]. Der Wirkmechanismus wird unter anderem auf eine dopaminerge Wirkung mit Senkung des Prolaktinspiegels sowie eine Modulation der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zurückgeführt, insbesondere durch eine verstärkte LH-Sekretion bei gleichzeitiger Hemmung der FSH-Freisetzung [153]. Dadurch kommt es zu einer Optimierung des Verhältnisses von Östrogen zu Progesteron.

In einer randomisierten kontrollierten Studie aus dem Jahr 2012 mit 84 Frauen mit Intrauterinsystem-assoziiierter Menorrhagie zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutverlusts durch *Vitex agnus-castus*, vergleichbar mit Mefenaminsäure (Reduktion im vierten Behandlungsmonat: 47,6 % bei *Vitex agnus-castus* vs. 52 % bei Mefenaminsäure) [153]. Eine weitere Studie mit 70 Frauen mit polyzystischem Ovarialsyndrom belegte, dass niedrigdosiertes Östrogen und *Vitex agnus-castus* vergleichbare Effekte auf die Normalisierung des Menstruationszyklus und die Reduktion erhöhter Prolaktin- und Testosteronwerte hatten [154].

In der klinischen Praxis hat sich ein stufenweises Vorgehen bewährt: Initial über zwei Wochen die Einnahme von 200 mg/Tag (z. B. 100 mg morgens und abends), anschließend 100 mg/Tag zur Erhaltungstherapie. Eine niedrigere Dosis von 4 mg/Tag (standardisierter Extrakt) wird teils zur milden Zyklusregulation nach der Menarche verwendet. *Vitex agnus-castus* ist gut verträglich aber nicht geeignet in der Schwangerschaft, Stillzeit, und bei hormoneller Kontrazeption [155].

Capsella bursa-pastoris (Hirtentäschel) ist ein traditionell angewendetes pflanzliches Arzneimittel zur Linderung starker Menstruationsblutungen. Der Wirkmechanismus wird vor allem über eine mögliche vasokonstriktorische Wirkung und Uterustonussteigerung vermutet. Die Datenlage ist ebenfalls begrenzt, jedoch wurde in einzelnen Studien und Erfahrungsberichten eine Reduktion der Blutungsstärke beschrieben [156, 157].

9.2.3. Hormonelle Therapie

Bei persistierender oder schwerer Menorrhagie kann eine hormonelle Behandlung gemäß vorliegenden Konsensusleitlinien erfolgen [15]. Die hormonelle Therapie zielt auf Suppression der endometrialen Proliferation ab und ist insbesondere bei zyklischer Menorrhagie mit ovulatorischem Zyklus indiziert. Sie erfolgt in enger interdisziplinärer Absprache und nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung, insbesondere bei jungen Patientinnen in der Adoleszenz. Je früher der Therapiebeginn nach der Menarche, desto länger ist potenziell die hormonelle Exposition. In der Literatur werden mögliche Langzeiteffekte diskutiert [158-160]. Diese Aspekte gilt es im Rahmen der Aufklärung und Entscheidungsfindung zu berücksichtigen. In der klinischen Praxis empfiehlt sich – sofern vertretbar – ein Therapiebeginn frühestens zwei Jahre nach der Menarche.

9.2.3.1. Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK)

Monophasische Kombinationspräparate aus Ethinylestradiol (EE) und Gestagenen (z.B. Levonorgestrel, Desogestrel) stellen die häufigste Form der hormonellen Blutungsprophylaxe dar. Sie wirken durch Suppression der Ovulation, Reduktion des endometrialen Wachstums und führen zu einer regelmäßigeren und häufig schwächeren Entzugsblutung.

- **Einnahmemodus:**
 - Klassisch: 21 + 7 (Pillenpause)
 - Kontinuierlich: zur Menstruationsunterdrückung bei ausgeprägter Menorrhagie
- **Verfügbarkeit:** In Deutschland und Österreich stehen kombinierte Ethinylestradiol-Präparate mit Dosierungen zwischen 20-35 µg EE zur Verfügung (AWMF Register-Nr. 015-015).

Hinweis: Die kontinuierliche Einnahme wird bei Menorrhagie als besonders wirksam beschrieben und kann Blutungsfreiheit erreichen. Eine sorgfältige Einweisung in die Anwendung (inkl. sog. „Durchbruchsblutungen“) ist wichtig. Da die meisten KOK nicht zur Behandlung der Menorrhagie zugelassen sind, erfolgt ihr Einsatz bevorzugt bei Patientinnen, die zusätzlich eine Kontrazeption wünschen [161].

9.2.3.2. Gestagenmonopräparate (POP)

Gestagenmonopräparate (Progestogen-only pill; POP) hemmen die endometriale Proliferation und können – abhängig vom Einnahmemodus – zu einer Blutungsreduktion bis hin zur Amenorrhoe führen [162]. Als orale Therapie kommen z. B. Medroxyprogesteronacetat (MPA) oder Norethisteronacetat (NETA) infrage; verfügbar sind zudem Depotpräparate (z. B. 3-Monats-Depotspritze mit Medroxyprogesteronacetat, MPA). MPA ist in Deutschland und Österreich als orales Gestagen sowie als Depotpräparat erhältlich (AWMF Register-Nr. 015-015).

Hinweis: Die kontinuierliche Einnahme von POP ist häufig mit unregelmäßigen und unvorhersehbaren Blutungen verbunden. Eine vollständige Blutungssuppression tritt nur bei einem Teil der Patientinnen ein. Daher gelten POP in der Regel nicht als bevorzugte Therapieoption bei Menorrhagie.

9.2.3.3. Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga

GnRH-Analoga sind synthetisch hergestellte Hormone, die dem natürlichen GnRH sehr ähnlich sind. Sie werden bevorzugt bei mangelnder hormoneller Blutungskontrolle durch KOK und Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsysteme (LNG-IUS) eingesetzt. Sie sind auf Grund der bekannten Wirkung/Nebenwirkungen nicht für die Langzeittherapie der Menorrhagie bei IPD empfohlen/geeignet.

9.2.3.4. Sulproston

Sulproston, ein synthetisches Prostaglandin E2 Derivat, ist ein starkes Uterotonikum, welches sich unter anderem zur Behandlung der postpartalen Hemorrhagie bewährt hat. Es kann insbesondere dann angewandt werden, wenn eine längere Tonisierung des Uterus vielversprechend zur Blutungskontrolle erscheint. Gaben erfolgen üblicherweise als langsame Infusion.

9.2.3.5. Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinsystem (LNG-IUS)

Das Levonorgestrel-freisetzende Intrauterinsystem (LNG-IUS) stellt eine hochwirksame hormonelle Therapieoption zur Behandlung verstärkter Menstruationsblutungen (Menorrhagie) bei Patientinnen mit angeborenen Thrombozytenstörungen dar. Der Wirkmechanismus beruht auf einer kontinuierlichen lokalen Freisetzung von Levonorgestrel, die das endometriale Wachstum hemmt und somit den menstruellen Blutverlust erheblich verringert. Ein Vorteil des LNG-IUS liegt in seiner lokalen Wirksamkeit mit geringer systemischer Hormonbelastung.

Für Patientinnen mit angeborenen Thrombozytenstörungen sind LNG-IUS eine Option, wenn andere nicht-hormonelle Therapien nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden.

Zu den häufig berichteten Nebenwirkungen zählen Schmierblutungen und lokale Wunden, insbesondere in den ersten Monaten nach Einlage. Eine antibiotische Absicherung/Neupositionierung des LNG-IUS kann hilfreich sein.

9.2.4. Eskalationstherapie

Bei schwerer oder therapieresistenter Menorrhagie kommen folgende Optionen infrage:

- Rekombinanter Faktor VIIa
- Thrombozytenkonzentrat (+ VWF Konzentrat)
- Hormontherapie i.v.
- Lokale und chirurgische Wundstillung

Handlungsempfehlungen 12: Menorrhagie

↑↑ ➤ **Menorrhagien bei Mädchen und Frauen mit angeborenen thrombozytären Erkrankungen sollen von einem interdisziplinären Team von Endokrinologen/Gynäkologen und Hämostaseologen behandelt werden.**
Konsensstärke: 100 %; NEU (2025)

10. **Ausblick auf zukünftige Therapiemöglichkeiten**

Etablierte Therapien für angeborene Erkrankungen der Thrombozytenfunktion, wie Tranexamsäure, Desmopressin, Thrombozytenkonzentrate und rekombinantes FVIIa (rFVIIa), dienen der Behandlung von akut klinisch relevanten Blutungsneigungen und deren Prävention bei operativen Eingriffen und werden ausschließlich „on-demand“ eingesetzt. Es besteht daher für diese Patient:innen ein dringender Bedarf von neuen Therapieoptionen, die eine primäre Blutungsprophylaxe ermöglichen, um ihre Lebensqualität entscheidend zu verbessern.

Positive klinische Erfahrungen mit rFVIIa bei der Behandlung von Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann (Therapie bei Refraktärität nach Thrombozytentransfusion oder fehlender Verfügbarkeit von Thrombozyten) [78] und Storage Pool-Defekten [57] (*Off-Label-Use*) verdeutlichen, dass eine Förderung der sekundären Hämostase mit Fibrin-vermittelter Vernetzung der Thrombozyten, Störungen der Thrombozyten-Aggregation über Fibrinogenbrücken kompensieren kann.

Als individueller Heilversuch wird rFVIIa auch bei anderen stark blutenden Patientinnen mit Thrombozytopathien eingesetzt. Jurk *et al.* testeten 2009 *in vitro* die Thrombinbildung im plättchenreichen Plasma von Patient:innen mit „nicht klassischen“ Thrombozytenstörungen (Blutungsneigung mit eindeutig thrombozytärer, aber nicht genau definierter Ursache). Es fanden sich Patient:innen deren Thrombozyten unter rFVIIa-Zusatz verstärkt dosisabhängig mehr Thrombin bildeten, aber auch Patient:innen, die sehr hohe Konzentrationen von rFVIIa dafür benötigten und ebenso *in vitro* rFVIIa-Zusatz „Versager“, die vermutlich nicht von rFVIIa profitieren würden [163].

Die **Prophylaxe von Blutungen bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann** und eventuell auch mit anderen Thrombozytopathien wird mit einem bifunktionellen Antikörper **HBM-001** in Studien untersucht. HBM-001 wirkt, indem es an den endogenen aktivierten Gerinnungsfaktor VII (FVIIa) und gleichzeitig über den TREM („triggering receptor expressed on myeloid cells“)-like transcript-1 (TLT-1) Rezeptor der α -Granula an aktivierte Thrombozyten bindet, so den FVII anreichert und an den Ort der Gefäßverletzung bringt. Dies erhöht die FVIIa-Aktivität auf ein therapeutisch wirksames Niveau [164-166]. Weitere Studien sind in Planung.

Das **Prinzip der Verschiebung des hämostaseologischen Gleichgewichtes**, welches schon bei Patienten mit Hämophilie erfolgreich in Studien eingesetzt wird und für einige Substanzen auch schon außerhalb von Studien eingesetzt werden darf, bietet sich auch für Patient:innen mit Thrombozytopathien an. Subkutan applizierte „rebalancing“ Therapeutika, die natürliche Antikoagulantien hemmen, ermöglichen durch ihre verlängerte Halbwertszeit eine kontinuierliche Generierung von Thrombin und Fibrin, welches die Thrombozyten für die Bildung eines stabilen Thrombus an der Verletzungsstelle vernetzt.

Thrombozyten speichern Tissue-Faktor (TF), welcher bei Aktivierung aus dem so genannten „offenen“ Kanalsystem freigesetzt wird und die Thrombinbildung auf prokagulanten Thrombozyten verstärkt [167]. Dies geschieht durch Aktivatoren wie ADP über den P2Y₁₂ Rezeptor, Thrombin, Thromboxan und andere Agonisten. **Thrombozyten enthaltener „Tissue Factor Pathway Inhibitor“ (TFPI)**, hier ausschließlich TFPI α , wird von Megakaryozyten produziert und befindet sich im Inneren von ruhenden Thrombozyten, nicht aber in den α -Granula. Er wird in löslicher Form freigesetzt und auf der Oberfläche von Thrombozyten exprimiert, die mit Thrombin plus GPVI-Agonisten (Kollagen) dual aktiviert werden [168].

Zur Zeit sind zwei Produkte in der EU für Patienten mit Hämophilie zugelassen: **Concizumab** (Hemmkörperhämophilie bei angeborenem Faktormangel) [169] und **Marstacimab** (schwere Hämophilie) [170]. Diese humanen monoklonalen IgG-Antikörper gegen TFPI binden an die Kunitz-2 Domäne dieses multivalenten Kunitz-type Proteaseinhibitors und verhindern, dass TFPI die durch den TF-FVIIa-Komplex initiierte FXa Aktivität im Prothrombinasekomplex hemmt, der Prothrombin in Thrombin konvertiert [171].

Concizumab wurde ebenfalls auf seine *in vitro* Wirkung auf Thrombozyten bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann untersucht und zeigte eine verstärkte Thrombozyten-abhängige Thrombinbildung, eine verringerte Gerinnungszeit im ROTEM und eine verbesserte Thrombusbildung unter Flussbedingungen [172]. Zudem zeigte sich ein additiver Effekt von Concizumab mit rekombinantem FVIIa und/oder TXA im ROTEM [173]. In einer aktuellen Fallstudie konnte die Behandlung einer 18-jährigen Thromboasthenie Glanzmann Patientin mit Concizumab die Schwere und Häufigkeit ihrer Menstruationsblutungen deutlich vermindern [174]. Ob Concizumab sich auch für die subkutane Prophylaxe bei Patient:innen mit Thrombasthenie Glanzmann bewährt, müssen zukünftige klinische Studien zeigen.

Zur *in vitro* Testung, ob ein individueller Patient mit einer bekannten oder noch unbekannten Thrombozytenstörung von anti-TFPI Präparaten vermutlich profitieren könnte, bietet sich die Untersuchung der Thrombinbildung mit der kalibrierten automatisierten Thrombinographie an. Damit die Thrombozytenfunktionen ausreichend berücksichtigt werden, ist es wichtig die TF-Aktivität, gemessen über die Thrombinbildung oder FXa-Aktivität, ohne Zugabe von exogenem TF, sondern unter Verwendung des Thrombozyten-assoziierten TF zu initiieren. Entsprechende *in vitro* Beobachtungsstudien mit plättchenreichem Plasma von Patient:innen mit klar definierten und auch noch nicht definierten Thrombozytopathien werden zurzeit geplant.

Ein anderer Weg zur Modifizierung des hämostaseologischen Gleichgewichts ist die Senkung der inhibitorischen Konzentration des Antithrombins (ATIII) durch das siRNA Therapeutikum **Fitusiran**. Der hämostatische Effekt kann nicht direkt *in vitro* gemessen werden, aber das therapeutische Prinzip kann *ex vivo* für Patienten getestet werden, indem man statt der siRNA einen inhibitorischen Antikörper gegen ATIII verwendet [175].

Auch über die Verabreichung von durch mRNA-lipid nanoparticles genetisch veränderten Thrombozyten wird experimentell gearbeitet [176].

Zur Behandlung der von-Willebrand-Erkrankung ist zurzeit der Antikörper VGA039 in der Entwicklung. **VGA039** ist ein monoklonaler Antikörper, der Protein S hemmt, um die Blutgerinnung zu verbessern [177]. Aktuell läuft hierzu die Phase 1 Studie an gesunden Proband:innen und Patient:innen mit von-Willebrand-Erkrankung (NCT05776069). Aufgrund seines Wirkmechanismus könnte VGA039 auch bei Thrombozytenstörungen, wie der Thrombasthenie Glanzmann, wirksam sein.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung (ggf. deutsche Übersetzung)
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
AAV	Adeno-assoziierte Viren
AML	Akute Myeloische Leukämie
ANKRD26	Ankyrin repeat domain-containing protein 26
APOH	Arbeitsgemeinschaft niedergelassener und ermächtigter pädiatrischer Hämatologen und Onkologen
ASH	American Society of Hematology
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
AUC	Area under the curve; Fläche unter der Kurve
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BAC	Bacterial Artificial Chromosome
BASIC	Bleeding Assessment Scale in Critically Ill Children
BAT	Bleeding Assessment Tool
BDDH	Berufsverband der Deutschen Hämostaseologen
BSS	Bernard-Soulier-Syndrom
BVKJ	Berufsverband der Kinder- und Jugendärzt*innen
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CAMT	Congenitale amegakaryozytäre Thrombozytopenie
Cas9	CRISPR-associated protein 9
CAT	kalibrierte automatisierte Thrombinographie
CD	Cluster of Differentiation
cGMP	Cyclisches Guanosinmonophosphat
COX-1	Cyclooxygenase-1
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
d	Tag
d.h.	das heißt
D.S.	da, signa; gib und bezeichne
DACH	Deutschland (D), Österreich (A), Schweiz (CH)
DDAVP	Desamino-1-Cystein-8-D-Argininvasopressin; Desmopressin
DGAAP	Deutsche Gesellschaft für Ambulante Allgemeine Pädiatrie
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DGTI	Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft
dl	Deziliter
DSG	Deutsche Schlaganfall Gesellschaft
e.V.	eingetragener Verein

EE	Ethinylestradiol
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
Fc	Fragment crystallizable; konstante Region eines Antikörpers
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GNPI	Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
GP	Glykoprotein
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GT	Glanzmann Thrombasthenie
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
GTP	Guanosintriphosphat
GTR	Glanzmann Thrombasthenie Register
h	Stunde
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HLH	hämophagozytische Lymphohistiozytose
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HPA	Humanes Plättchenantigen
Hrsg.	Herausgeber
i.v.	intravenös
ICD10	10 th revision of the International Classification of Diseases
IPD	Inherited Platelet Disorder; angeborene Störung der Thrombozyten
iPSC	induzierte pluripotente Stammzellen
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
ITP	Immunthrombozytopenie
IUD	Intrauterine Device
IVIG	intravenöses Immunglobulin G
JAK	Januskinase
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KOK	kombinierte orale Kontrazeptiva
l	Liter
LNG-IUS	Levonorgestrel-freisetzendes Intrauterinsystem
m. f. ungt.	misce fiat unguentum; mische, es werde eine Salbe
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MPA	Medroxyprogesteronacetat
MYH9	Myosin, heavy chain 9
NETA	Norethisteronacetat
NIH	National Institutes of Health
nl	Nanoliter
NO	Stickstoffmonoxid
Nr.	Nummer
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika

NW	Nebenwirkung(en)
o.g.	oben genannt
OeGHO	Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie
ÖGIM	Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
ÖGLMKC	Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie
PBAC	Pictorial Blood Loss Assessment Chart
PBQ	Pediatric Bleeding Questionnaire
PDE	Phosphodiesterase
PEG	Polyethylenglykol
PGE₁	Prostaglandin E ₁
PGI₂	Prostaglandin I ₂
pH	pondus Hydrogenii
p.o.	peroral
POP	Progestogen-only pill; Gestagenmonopräparat
RET-He	Retikulozyten-Hämoglobin-Äquivalent
rFVIIa	rekombinanter Faktor VIIa
RKI	Robert Koch Institut
ROTEM	Rotationsthrombelastometrie
SHN	Schweizerisches Hämophilie Netzwerk
siRNA	small interfering RNA
SOP	Standard Operating Procedure
SSPHO	Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer)
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
SZT	Stammzelltransplantation
TA-GvHK	transfusionsinduzierte Graft-versus-Host-Krankheit
TF	Tissue Factor
TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
tgl.	täglich
THC2	Thrombozytopenie 2
TK	Thrombozytenkonzentrat(e)
TLT	TREM-like transcript
tPA	Tissue Plasminogen Activator
TPO	Thrombopoetin
TPO-R	Thrombopoetinrezeptor
TPO-RA	Thrombopoetinrezeptor-Agonist(en)
TREM	triggering receptor expressed on myeloid cells
TXA	Tranexamsäure
TXA₂	Thromboxan A ₂
u.a.	unter anderem
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation
UV	Ultraviolett
vWE	von-Willebrand-Erkrankung
VWF	von-Willebrand-Faktor

WAS	Wiskott-Aldrich-Syndrom
WT	Wild-Type
z.B.	zum Beispiel

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Federführende und koordinierende Leitlinienautor:innen.	9
Tabelle 2: Leitlinienautor:innen der Aktualisierung 2025.....	10
Tabelle 3: Interessenskonfliktmanagement Konkretisierung laut AWMF Kommission Leitlinien	15
Tabelle 4: Teilnehmer:innen der Leitliniengruppentreffen und der Konsensuskonferenz. ..	18
Tabelle 5: Feststellung der Konsensstärke.....	20
Tabelle 6: Dreistufiges Schema zur Graduierung von Handlungsempfehlungen.....	20
Tabelle 7: Dosisempfehlungen für Tranexamsäure (TXA).....	31
Tabelle 8: Dosisempfehlung für die einmalige Desmopressin (DDAVP) Gabe	33
Tabelle 9: Gentherapie bei WAS: Weltweite Erfahrung mit dem w1.6W LV	49
Tabelle 10: Lokale Hämostyptika	52
Tabelle 11: Therapieprinzip angepasst an klinische Situation	56

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht über verschiedene Gen- und Genomtherapieansätze zur Behandlung erblicher Bluterkrankungen, abhängig von der Größe des genetischen Zielbereichs.	48
Abbildung 2: Behandlung der Menorrhagie bei angeborenen thrombozytären Erkrankungen (IPD)	59

Verzeichnis der Handlungsempfehlungen

Handlungsempfehlungen 1: Abschätzung des Blutungsrisikos.....	26
Handlungsempfehlungen 2: Allgemeine Maßnahmen	28
Handlungsempfehlungen 3: Tranexamsäure	32
Handlungsempfehlungen 4: Desmopressin	34
Handlungsempfehlungen 5: Thrombozytenkonzentrate.....	39

Handlungsempfehlungen 6: Rekombinanter Faktor VIIa (rFVIIa)	41
Handlungsempfehlungen 7: Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA)	44
Handlungsempfehlungen 8: Allogene Stammzelltransplantation	47
Handlungsempfehlungen 9: Management bei invasiven Eingriffen und Operationen.....	54
Handlungsempfehlungen 10: Akute Blutungssituation	57
Handlungsempfehlungen 11: Epistaxis, Gingiva und Tonsillenblutung	58
Handlungsempfehlungen 12: Menorrhagie.....	63

Literatur

1. Wiedmeier, S.E., E. Henry, M.C. Sola-Visner, and R.D. Christensen, *Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system*. J Perinatol, 2009. 29(2): p. 130-6. doi:10.1038/jp.2008.141.
2. Gebetsberger, J., R. Knöfler, and W. Streif, *"Diagnosis of Inherited Platelet Disorders": Update of the Interdisciplinary S2k-Guideline [] of the Permanent Pediatric Commission of the Society of Thrombosis and Haemostasis Research (GTH e.V.)*. Hamostaseologie, 2025. 45(4): p. 347-354. doi:10.1055/a-2628-5488.
3. Mehic, D., I. Pabinger, and J. Gebhart, *Investigating patients for bleeding disorders when most of the "usual" ones have been ruled out*. Res Pract Thromb Haemost, 2023. 7(8): p. 102242. doi:10.1016/j.rpth.2023.102242.
4. Bargehr, C., R. Knöfler, and W. Streif, *Treatment of Inherited Platelet Disorders: Current Status and Future Options*. Hamostaseologie, 2023. 43(4): p. 261-270. doi:10.1055/a-2080-6602.
5. Palma-Barqueros, V., N. Revilla, A. Sánchez, A. Zamora Cánovas, A. Rodríguez-Alén, A. Marín-Quílez, J.R. González-Porras, V. Vicente, M.L. Lozano, J.M. Bastida, and J. Rivera, *Inherited Platelet Disorders: An Updated Overview*. Int J Mol Sci, 2021. 22(9). doi:10.3390/ijms22094521.
6. Baker, R.I. and J.S. O'Donnell, *How I treat bleeding disorder of unknown cause*. Blood, 2021. 138(19): p. 1795-1804. doi:10.1182/blood.2020010038.
7. Streif, W., O. Martin, W. Stefan, E. Wolfgang, K. Ralf, and O.B.o.t.T.S.G.o.t. GTH, *Testing for inherited platelet defects in clinical laboratories in Germany, Austria and Switzerland. Results of a survey carried out by the Permanent Paediatric Group of the German Thrombosis and Haemostasis Research Society (GTH)*. Platelets, 2010. 21(6): p. 470-478.
8. Rodeghiero, F., A. Tosetto, T. Abshire, D.M. Arnold, B. Collier, P. James, C. Neunert, and D. Lillicrap, *ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders*. J Thromb Haemost, 2010. 8(9): p. 2063-5. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03975.x.
9. Biss, T.T., V.S. Blanchette, D.S. Clark, M. Bowman, C.D. Wakefield, M. Silva, D. Lillicrap, P.D. James, and M.L. Rand, *Quantitation of bleeding symptoms in children with von Willebrand disease: use of a standardized pediatric bleeding questionnaire*. J Thromb Haemost, 2010. 8(5): p. 950-6. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03796.x.
10. Higham, J.M., P. O'Brien, and R. Shaw, *Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1990. 97(8): p. 734-739.
11. Finnerup, N.B., N. Attal, S. Haroutounian, E. McNicol, R. Baron, R.H. Dworkin, I. Gilron, M. Haanpää, P. Hansson, and T.S. Jensen, *Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Neurology, 2015. 14(2): p. 162-173.
12. Boullata, J., *Natural health product interactions with medication*. Nutrition in clinical practice, 2005. 20(1): p. 33-51.
13. Scharf, R.E. *Drugs that affect platelet function*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2012. Thieme Medical Publishers.
14. George, J.N. and S.J. Shattil, *The clinical importance of acquired abnormalities of platelet function*. New England Journal of Medicine, 1991. 324(1): p. 27-39.

15. James, A.H., P.A. Kouides, R. Abdul-Kadir, J.E. Dietrich, M. Edlund, A.B. Federici, S. Halimeh, P.W. Kamphuisen, C.A. Lee, and O. Martínez-Perez, *Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2011. 158(2): p. 124-134.
16. Halimeh, S., *Menorrhagia and bleeding disorders in adolescent females*. Hämostaseologie, 2012. 32(01): p. 45-50.
17. Bolton-Maggs, P.H., E.A. Chalmers, P.W. Collins, P. Harrison, S. Kitchen, R.J. Liesner, A. Minford, A.D. Mumford, L.A. Parapia, and D.J. Perry, *A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO*. British journal of haematology, 2006. 135(5): p. 603-633.
18. Tosetto, A., C. Balduini, M. Cattaneo, E. De Candia, G. Mariani, A. Molinari, E. Rossi, and S. Siragusa, *Management of bleeding and of invasive procedures in patients with platelet disorders and/or thrombocytopenia: Guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISTET)*. Thrombosis research, 2009. 124(5): p. e13-e18.
19. Dunn, C.J. and K.L. Goa, *Tranexamic acid*. Drugs, 1999. 57(6): p. 1005-1032.
20. Gaillard, S., S. Dupuis-Girod, F. Boutitie, S. Rivière, S. Morinière, P.Y. Hatron, G. Manfredi, P. Kaminsky, A.L. Capitaine, and P. Roy, *Tranexamic acid for epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients: a European cross-over controlled trial in a rare disease*. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014. 12(9): p. 1494-1502.
21. Bryant-Smith, A.C., A. Lethaby, C. Farquhar, and M. Hickey, *Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(4).
22. Orsini, S., P. Noris, L. Bury, P.G. Heller, C. Santoro, R.A. Kadir, N.C. Butta, E. Falcinelli, A.R. Cid, F. Fabris, M. Fouassier, K. Miyazaki, M.L. Lozano, P. Zúñiga, C. Flaujac, G.M. Podda, N. Bermejo, R. Favier, Y. Henskens, E. De Maistre, E. De Candia, A.D. Mumford, G.N. Ozdemir, I. Eker, P. Nurden, S. Bayart, M.P. Lambert, J. Bussel, B. Zieger, A. Tosetto, F. Melazzini, A.C. Glembotsky, A. Pecci, M. Cattaneo, N. Schlegel, and P. Gresele, *Bleeding risk of surgery and its prevention in patients with inherited platelet disorders*. Haematologica, 2017. 102(7): p. 1192-1203. doi:10.3324/haematol.2016.160754.
23. Kahr, W.H., S. Zheng, P.M. Sheth, M. Pai, A. Cowie, M. Bouchard, T.J. Podor, G.E. Rivard, and C.P. Hayward, *Platelets from patients with the Quebec platelet disorder contain and secrete abnormal amounts of urokinase-type plasminogen activator*. Blood, 2001. 98(2): p. 257-265.
24. Baumann, J., L. Sachs, O. Otto, I. Schoen, P. Nestler, C. Zaninetti, M. Kenny, R. Kranz, H. von Eysmond, J. Rodriguez, T.E. Schäffer, Z. Nagy, A. Greinacher, R. Palankar, and M. Bender, *Reduced platelet forces underlie impaired hemostasis in mouse models of MYH9-related disease*. Sci Adv, 2022. 8(20): p. eabn2627. doi:10.1126/sciadv.abn2627.
25. Kuiper, G.J., M.C. Kleinegris, R. van Oerle, H.M. Spronk, M.D. Lancé, H. Ten Cate, and Y.M. Henskens, *Validation of a modified thromboelastometry approach to detect changes in fibrinolytic activity*. Thromb J, 2016. 14: p. 1. doi:10.1186/s12959-016-0076-2.
26. Picetti, R., H. Shakur-Still, R.L. Medcalf, J.F. Standing, and I. Roberts, *What concentration of tranexamic acid is needed to inhibit fibrinolysis? A systematic review of pharmacodynamics studies*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2019. 30(1): p. 1-10. doi:10.1097/mbc.0000000000000789.

27. Chan, C.C., Y.Y. Chan, and F. Tanweer, *Systematic review and meta-analysis of the use of tranexamic acid in tonsillectomy*. European Archives of Oto-rhino-laryngology, 2013. 270(2): p. 735-748.
28. Goobie, S.M. and D. Faraoni, *Tranexamic acid and perioperative bleeding in children: what do we still need to know?* Curr Opin Anaesthesiol, 2019. 32(3): p. 343-352. doi:10.1097/ACO.0000000000000728.
29. Grassin-Delyle, S., R. Couturier, E. Abe, J.C. Alvarez, P. Devillier, and S. Urien, *A practical tranexamic acid dosing scheme based on population pharmacokinetics in children undergoing cardiac surgery*. Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 2013. 118(4): p. 853-862.
30. McCormack, P.L., *Tranexamic acid*. Drugs, 2012. 72(5): p. 585-617.
31. Laan, S., J. Del Castillo Alferez, S. Cannegieter, K. Fijnvandraat, M. Kruip, S. le Cessie, R. Bierings, J. Eikenboom, and I. van Moort, *DDAVP response and its determinants in bleeding disorders: a systematic review and meta-analysis*. Blood, 2025. 145(16): p. 1814-1825. doi:10.1182/blood.2024026804.
32. Colucci, G., M. Stutz, S. Rochat, T. Conte, M. Pavicic, M. Reusser, E. Giabbani, A. Huynh, C. Thürlemann, P. Keller, and L. Alberio, *The effect of desmopressin on platelet function: a selective enhancement of procoagulant COAT platelets in patients with primary platelet function defects*. Blood, 2014. 123(12): p. 1905-16. doi:10.1182/blood-2013-04-497123.
33. Pecci, A. and C.L. Balduini, *Desmopressin and super platelets*. Blood, 2014. 123(12): p. 1779-80. doi:10.1182/blood-2014-01-551242.
34. Coppola, A. and G. Di Minno, *Desmopressin in inherited disorders of platelet function*. Haemophilia, 2008. 14: p. 31-39.
35. Tauer, J., A. Gneuss, J. Lohse, T. Jürgens, and R. Knöfler, *Evaluation of desmopressin effect on primary haemostasis in pediatric patients with aspirin-like defect as hereditary thrombocytopathy*. Klinische Pädiatrie, 2011. 223(03): p. 169-172.
36. Hanebutt, F.L., N. Rolf, A. Loesel, E. Kuhlisch, G. Siegert, and R. Knoefler, *Evaluation of desmopressin effects on haemostasis in children with congenital bleeding disorders*. Haemophilia, 2008. 14(3): p. 524-30. doi:10.1111/j.1365-2516.2008.01672.x.
37. Candy, V., H. Whitworth, J. Grabell, L. Thibeault, L. Harpell, M. Bowman, D. Good, W.M. Hopman, R.F. Sidonio, and P.D. James, *A decreased and less sustained desmopressin response in hemophilia A carriers contributes to bleeding*. Blood Adv, 2018. 2(20): p. 2629-2636. doi:10.1182/bloodadvances.2018023713.
38. Guillet, B., R. d'Oiron, M. Trossaert, B. Wibaut, B. Pan-Petes, B. Frotscher, F. Volot, L. Ardillon, S. Désage, C. Falaise, C. Biron-Andréani, V. Cussac, B. Tardy, Y. Huguenin, H. Chambost, S. Bayart, S.M. Castet, and X. Delavenne, *F8 gene variants influence the response to desmopressin in hemophilia A carriers*. Blood, 2025. 146(16): p. 1991-2004. doi:10.1182/blood.2025029829.
39. Pabinger, I., D. Fries, H. Schöchl, W. Streif, and W. Toller, *Tranexamic acid for treatment and prophylaxis of bleeding and hyperfibrinolysis*. Wiener klinische Wochenschrift, 2017. 129(9-10): p. 303-316.
40. Ozal, E., E. Kuralay, H. Bingöl, F. Cingöz, S. Ceylan, and H. Tatar, *Does tranexamic acid reduce desmopressin-induced hyperfibrinolysis?* J Thorac Cardiovasc Surg, 2002. 123(3): p. 539-43. doi:10.1067/mtc.2002.117281.
41. Seary, M.E., D. Feldman, and M.D. Carcao, *DDAVP responsiveness in children with mild or moderate haemophilia A correlates with age, endogenous FVIII:C level and with*

- haemophilic genotype*. Haemophilia, 2012. 18(1): p. 50-5. doi:10.1111/j.1365-2516.2011.02572.x.
42. Othman, M. and P. Gresele, *Guidance on the diagnosis and management of PT-VWD: A communication from the platelet physiology subcommittee of the ISTH- REPLY to Comment on the disease' nomenclature*. J Thromb Haemost, 2021. 19(3): p. 866-867. doi:10.1111/jth.15167.
 43. Curley, A., S.J. Stanworth, and H. New, *A Randomized Trial of Neonatal Platelet Transfusion Thresholds. Reply*. The New England journal of medicine, 2019. 380(16): p. 1584-1585.
 44. Davenport, P.E., T.R. Wood, P.J. Heagerty, M.C. Sola-Visner, S.E. Juul, and R.M. Patel, *Platelet Transfusion and Death or Neurodevelopmental Impairment in Children Born Extremely Preterm*. JAMA Netw Open, 2024. 7(1): p. e2352394. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.52394.
 45. Di Minno, G., R.B. Zotz, R. d'Oiron, N. Bindslev, M.N. Di Minno, and M.C. Poon, *The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment modalities and outcomes of non-surgical bleeding episodes in patients with Glanzmann thrombasthenia*. Haematologica, 2015. 100(8): p. 1031-7. doi:10.3324/haematol.2014.121475.
 46. Chitlur, M., M. Rajpurkar, M. Recht, M.D. Tarantino, D.L. Yee, D.L. Cooper, and S. Gunawardena, *Recognition and management of platelet-refractory bleeding in patients with Glanzmann's thrombasthenia and other severe platelet function disorders*. Int J Gen Med, 2017. 10: p. 95-99. doi:10.2147/ijgm.S128953.
 47. Fiore, M., R. d'Oiron, X. Pillois, and M.C. Alessi, *Anti- α (IIb) β (3) immunization in Glanzmann thrombasthenia: review of literature and treatment recommendations*. Br J Haematol, 2018. 181(2): p. 173-182. doi:10.1111/bjh.15087.
 48. Cox, K., V. Price, and W.H. Kahr, *Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management*. Expert review of hematology, 2011. 4(4): p. 455-472.
 49. Huisman, E.J., N. Holle, M. Schipperus, M.H. Cnossen, M. de Haas, L. Porcelijn, and J.J. Zwaginga, *Should HLA and HPA-matched platelet transfusions for patients with Glanzmann Thrombasthenia or Bernard-Soulier syndrome be standardized care? A Dutch survey and recommendations*. Transfusion, 2024. 64(5): p. 824-838. doi:10.1111/trf.17824.
 50. Cohn, C.S., *Platelet transfusion refractoriness: how do I diagnose and manage?* Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2020. 2020(1): p. 527-532. doi:10.1182/hematology.2020000137.
 51. Grainger, J.D., J. Thachil, and A.M. Will, *How we treat the platelet glycoprotein defects; Glanzmann thrombasthenia and Bernard Soulier syndrome in children and adults*. Br J Haematol, 2018. 182(5): p. 621-632. doi:10.1111/bjh.15409.
 52. Saultier, P., M. Grino, C. Falaise, S. Voisin, C. Lavenue-Bombled, M. Ibrahim-Kosta, A. Petit, H. Boutroux, D. Desprez, M. Fiore, R. d'Oiron, and M.C. Alessi, *Efficacy and safety of recombinant activated factor VII in Glanzmann thrombasthenia: A systematic literature review*. Haemophilia, 2024. doi:10.1111/hae.15130.
 53. Seigeot, A., M. Desmarests, A. Rumpler, F. Leroux, E. Deconinck, E. Monnet, and L. Bardiaux, *Factors related to the outcome of prophylactic platelet transfusions in patients with hematologic malignancies: an observational study*. Transfusion, 2018. 58(6): p. 1377-1387. doi:10.1111/trf.14592.
 54. Williamson, L. and R. Warwick, *Transfusion-associated graft-versus-host disease and its prevention*. Blood reviews, 1995. 9(4): p. 251-261.

55. Lee, R.H., R. Piatt, A. Dhenge, M.L. Lozano, V. Palma-Barqueros, J. Rivera, and W. Bergmeier, *Impaired hemostatic activity of healthy transfused platelets in inherited and acquired platelet disorders: Mechanisms and implications*. Sci Transl Med, 2019. 11(522). doi:10.1126/scitranslmed.aay0203.
56. Lee, R.H., T. Rudran, and W. Bergmeier, *Utility of thromboelastography with platelet mapping for monitoring platelet transfusion in qualitative platelet disorders*. J Thromb Haemost, 2024. 22(10): p. 2873-2878. doi:10.1016/j.jtha.2024.06.021.
57. Almeida, A.M., K. Khair, I. Hann, and R. Liesner, *The use of recombinant factor VIIa in children with inherited platelet function disorders*. Br J Haematol, 2003. 121(3): p. 477-81. doi:10.1046/j.1365-2141.2003.04286.x.
58. Ozelo, M.C., P. Svirin, and L. Larina, *Use of recombinant factor VIIa in the management of severe bleeding episodes in patients with Bernard-Soulier syndrome*. Ann Hematol, 2005. 84(12): p. 816-22. doi:10.1007/s00277-005-1080-y.
59. Kaleelrahman, M., A. Minford, and L.A. Parapia, *Use of recombinant factor VIIa in inherited platelet disorders*. Br J Haematol, 2004. 125(1): p. 95-6. doi:10.1111/j.1365-2141.2004.04878.x.
60. Tefre, K.L., J. Ingerslev, and B. Sørensen, *Clinical benefit of recombinant factor VIIa in management of bleeds and surgery in two brothers suffering from the Bernard–Soulier syndrome*. Haemophilia, 2009. 15(1): p. 281-284. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01902.x.
61. Chitlur, M., N. Ewing, E. Kraut, and D. Cooper. *Recombinant factor VIIa (rFVIIa) use in glanzmann's thrombasthenia (GT) and other platelet disorders (OPDS): hemophilia and thrombosis research society (HTRS) registry data*. in JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS. 2011. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
62. Palsson, R., B. Vidarsson, B.R. Gudmundsdottir, O.H. Larsen, J. Ingerslev, B. Sorensen, and P.T. Onundarson, *Complementary effect of fibrinogen and rFVIIa on clotting ex vivo in Bernard-Soulier syndrome and combined use during three deliveries*. Platelets, 2014. 25(5): p. 357-362. doi:10.3109/09537104.2013.819971.
63. Del Pozo Pozo, A.I., V. Jiménez-Yuste, A. Villar, M. Quintana, and F. Hernández-Navarro, *Successful thyroidectomy in a patient with Hermansky-Pudlak syndrome treated with recombinant activated factor VII and platelet concentrates*. Blood Coagulation and Fibrinolysis, 2002. 13(6): p. 551-553. doi:10.1097/00001721-200209000-00010.
64. Langendonck, L. and I.M. Appel, *Modification of biological parameters after treatment with recombinant factor VIIa in a patient with thrombocytopathy due to storage pool disease*. Pediatric Blood & Cancer, 2005. 44(7): p. 676-678. doi:https://doi.org/10.1002/pbc.20199.
65. Lohse, J., S. Gehrisch, J.T. Tauer, and R. Knöfler, *Therapy refractory menorrhagia as first manifestation of Hermansky-Pudlak syndrome*. Hamostaseologie, 2011. 31(SUPPL.1): p. S61-S63. doi:10.1055/s-0037-1619752.
66. Thomas, A. and D. Plews, *Use of recombinant factor VIIa in platelet disorders—a single center experience*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2001. 12: p. A14.
67. Fressinaud, E., *Use of recombinant factor VIIa (NovoSeven) for dental extraction in a patient affected by platelet-type (pseudo-) von Willebrand disease*. Haemophilia, 1998. 4: p. 299.

68. Sánchez-Luceros, A., A.I. Woods, E. Bermejo, S. Shukla, S. Acharya, M. Lavin, N. Rydz, and M. Othman, *PT-VWD posing diagnostic and therapeutic challenges – small case series*. Platelets, 2017. 28(5): p. 484-490. doi:10.1080/09537104.2016.1237625.
69. Bermejo, E., M.F. Alberto, D.S. Paul, A.A. Cook, P. Nurden, A. Sanchez Luceros, A.T. Nurden, and W. Bergmeier, *Marked bleeding diathesis in patients with platelet dysfunction due to a novel mutation in RASGRP2, encoding CalDAG-GEFI (p.Gly305Asp)*. Platelets, 2018. 29(1): p. 84-86. doi:10.1080/09537104.2017.1332759.
70. Mathew, P. and G. Young, *Recombinant factor VIIa in paediatric bleeding disorders—a 2006 review*. Haemophilia, 2006. 12(5): p. 457-472.
71. Recht, M., M. Rajpurkar, M. Chitlur, R. d'Oiron, R. Zotz, G. Di Minno, D.L. Cooper, and M.C. Poon, *Independent adjudicator assessments of platelet refractoriness and rFVIIa efficacy in bleeding episodes and surgeries from the multinational Glanzmann's thrombasthenia registry*. Am J Hematol, 2017. 92(7): p. 646-652. doi:10.1002/ajh.24741.
72. Franchini, M., *The use of recombinant activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature*. Blood Transfusion, 2009. 7(1): p. 24.
73. Solh, T., A. Botsford, and M. Solh, *Glanzmann's thrombasthenia: pathogenesis, diagnosis, and current and emerging treatment options*. J Blood Med, 2015. 6: p. 219-27. doi:10.2147/JBM.S71319.
74. Bolton-Maggs, P.H., E.A. Chalmers, P.W. Collins, P. Harrison, S. Kitchen, R.J. Liesner, A. Minford, A.D. Mumford, L.A. Parapia, D.J. Perry, S.P. Watson, J.T. Wilde, and M.D. Williams, *A review of inherited platelet disorders with guidelines for their management on behalf of the UKHCDO*. Br J Haematol, 2006. 135(5): p. 603-33. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06343.x.
75. Estcourt, L.J., J. Birchall, S. Allard, S.J. Bassey, P. Hersey, J.P. Kerr, A.D. Mumford, S.J. Stanworth, and H. Tinegate, *Guidelines for the use of platelet transfusions*. Br J Haematol, 2017. 176(3): p. 365-394. doi:10.1111/bjh.14423.
76. Poon, M.C., R. d'Oiron, R.B. Zotz, N. Bindslev, M.N. Di Minno, and G. Di Minno, *The international, prospective Glanzmann Thrombasthenia Registry: treatment and outcomes in surgical intervention*. Haematologica, 2015. 100(8): p. 1038-44. doi:10.3324/haematol.2014.121384.
77. Shima, M., *Current status and future prospects of activated recombinant coagulation factor VIIa, NovoSeven®, in the treatment of haemophilia and rare bleeding disorders*. Ann Hematol, 2024. 103(8): p. 2647-2658. doi:10.1007/s00277-023-05287-2.
78. Poon, M.C., *The Use of Recombinant Activated Factor VII in Patients with Glanzmann's Thrombasthenia*. Thromb Haemost, 2021. 121(3): p. 332-340. doi:10.1055/s-0040-1718373.
79. Martinowitz, U. and M. Michaelson, *Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force*. J Thromb Haemost, 2005. 3(4): p. 640-8. doi:10.1111/j.1538-7836.2005.01203.x.
80. Vincent, J.L., R. Rossaint, B. Riou, Y. Ozier, D. Zideman, and D.R. Spahn, *Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding—a European perspective*. Crit Care, 2006. 10(4): p. R120. doi:10.1186/cc5026.
81. Hacıhanefioglu, A., P. Tarkun, and E. Gonullu, *Use of recombinant factor VIIa in the management and prophylaxis of bleeding episodes in two patients with Bernard-*

- Soulier syndrome*. *Thromb Res*, 2007. 120(3): p. 455-7. doi:10.1016/j.thromres.2006.10.018.
82. Rajpurkar, M., S.E. Croteau, L. Boggio, and D.L. Cooper, *Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC)*. *J Blood Med*, 2019. 10: p. 335-340. doi:10.2147/jbm.S219573.
 83. Gilreath, J., M. Lo, and J. Bubalo, *Thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs): Drug class considerations for pharmacists*. *Drugs*, 2021. 81(11): p. 1285-1305. doi:10.1007/s40265-021-01553-7.
 84. Broudy, V.C. and N.L. Lin, *AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl*. *Cytokine*, 2004. 25(2): p. 52-60.
 85. de Oliveira, F.L., F.S. Sequeira, and M.P. Garanito, *Safety and efficacy of romiplostim in children and adolescents with Immune thrombocytopenia: A systematic review*. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2023. 45(1): p. 83-89. doi:10.1016/j.htct.2022.09.1275.
 86. Li, T., Q. Liu, T. Pu, J. Liu, and A. Zhang, *Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in children and adults with persistent and chronic immune thrombocytopenia: a meta-analysis*. *Expert Opin Pharmacother*, 2023. 24(6): p. 763-774. doi:10.1080/14656566.2023.2198089.
 87. Erickson-Miller, C.L., E. Delorme, S.S. Tian, C.B. Hopson, A.J. Landis, E.I. Valoret, T.S. Sellers, J. Rosen, S.G. Miller, and J.I. Luengo, *Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist*. *Stem cells*, 2009. 27(2): p. 424-430.
 88. de Barros Torelli, D.F.H., C.B.S. Oliveira, G.A. Nai, E.M. Trindade, and L.E. Prestes-Carneiro, *Eltrombopag for adults and children with immune-refractory thrombocytopenic purpura: A systematic review*. *J Clin Med*, 2023. 12(12):3872(12). doi:10.3390/jcm12123872.
 89. Wang, N., Z. Wang, J. Liu, Y. Hu, S. Dong, H. Chen, J. Meng, J. Ma, Z. Chen, X. Cheng, and R. Wu, *Long-term efficacy and safety of avatrombopag in Chinese children with primary immune thrombocytopenia: A real-world observational study*. *Br J Haematol*, 2025. doi:10.1111/bjh.19973.
 90. Wang, Z., A. Zhang, Z. Xu, N. Wang, J. Zhang, J. Meng, S. Dong, J. Ma, Y. Hu, J. Ouyang, Z. Chen, Q. An, X. Cheng, and R. Wu, *Efficacy and safety of avatrombopag in Chinese children with persistent and chronic primary immune thrombocytopenia: A multicentre observational retrospective study in China*. *Br J Haematol*, 2024. 204(5): p. 1958-1965. doi:10.1111/bjh.19342.
 91. Cheng, X., Z. Wang, S. Dong, J. Ma, J. Meng, X. Wang, and R. Wu, *Outcomes of switching to avatrombopag following treatment failure with eltrombopag in paediatric immune thrombocytopenia: A real-world study in China*. *Br J Haematol*, 2023. 202(3): p. 636-644. doi:10.1111/bjh.18864.
 92. Tarantino, M.D., K. Mosalpuria, S. Kolodny, J. Zhang, M. Vredenburg, and B.D. Jamieson, *Safety, efficacy, and treatment satisfaction in adults with ITP who switched to avatrombopag from another TPO-RA*. *Blood Adv*, 2025. 9(11): p. 2733-2743. doi:10.1182/bloodadvances.2024015635.
 93. Gröpper, S., K. Althaus, J. Najm, S. Haase, C. Aul, A. Greinacher, and A. Giagounidis, *A patient with Fechtner syndrome successfully treated with romiplostim*. *Thrombosis and haemostasis*, 2012. 107(03): p. 590-591.

94. Yamanouchi, J., T. Hato, S. Kunishima, T. Niiya, H. Nakamura, and M. Yasukawa, *A novel MYH9 mutation in a patient with MYH9 disorders and platelet size-specific effect of romiplostim on macrothrombocytopenia*. *Annals of hematology*, 2015. 94(9): p. 1599-1600.
95. Pecci, A., P. Gresele, C. Klersy, A. Savoia, P. Noris, T. Fierro, V. Bozzi, A.M. Mezzasoma, F. Melazzini, and C.L. Balduini, *Eltrombopag for the treatment of the inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutations*. *Blood*, 2010. 116(26): p. 5832-5837.
96. Zaninetti, C., S. Barozzi, V. Bozzi, P. Gresele, C.L. Balduini, and A. Pecci, *Eltrombopag in preparation for surgery in patients with severe MYH9-related thrombocytopenia*. *American journal of hematology*, 2019.
97. Zaninetti, C., P. Gresele, A. Bertomoro, C. Klersy, E. De Candia, D. Veneri, S. Barozzi, T. Fierro, M.A. Alberelli, and V. Musella, *Eltrombopag for the treatment of inherited thrombocytopenias: a phase 2 clinical trial*. *Haematologica*, 2019: p. haematol. 2019.223966.
98. Lassandro, G., V. Palladino, M. Faleschini, A. Barone, G. Boscarol, S. Cesaro, E. Chiocca, P. Farruggia, F. Giona, C. Gorio, A. Maggio, M. Marinoni, A. Marzollo, G. Palumbo, G. Russo, P. Saracco, M. Spinelli, F. Verzegnassi, F. Morga, A. Savoia, and P. Giordano, *"Children with Inherited Platelet disorders Surveillance" (CHIPS) retrospective and prospective observational cohort study by Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP)*. *Front Pediatr*, 2022. 10: p. 967417. doi:10.3389/fped.2022.967417.
99. Pecci, A., S. Barozzi, S. d'Amico, and C.L. Balduini, *Short-term eltrombopag for surgical preparation of a patient with inherited thrombocytopenia deriving from MYH9 mutation*. *Thrombosis and haemostasis*, 2012. 107(06): p. 1188-1189.
100. Favier, R., J. Ferial, M. Favier, F. Denoyelle, and J.A. Martignetti, *First successful use of eltrombopag before surgery in a child with MYH9-related thrombocytopenia*. *Pediatrics*, 2013. 132(3): p. e793-e795.
101. Conte, G., M. López, and P. Alarcón, *Hereditary thrombocytopenia associated with a mutation in the MYH-9 gene. Report of one case*. *Revista medica de Chile*, 2018. 146(9): p. 1074-1078.
102. Lassandro, G., F. Carrierio, D. Noviello, V. Palladino, G.C. Del Vecchio, M.F. Faienza, and P. Giordano, *Successful eltrombopag therapy in a child with MYH9-related inherited thrombocytopenia*. *Children (Basel)*, 2022. 9(12):1839(12). doi:10.3390/children9121839.
103. Nakamura, M., K. Miura, Y. Shirai, K. Ishizuka, T. Nakamura, O. Segawa, S. Kunishima, and M. Hattori, *Successful administration of eltrombopag in preparation for peritoneal dialysis catheter placement in a girl with MYH9-related disease*. *CEN Case Rep*, 2023. 12(4): p. 419-422. doi:10.1007/s13730-023-00786-7.
104. Arslan Davulcu, E., E. Karaca, and N. Akad Soyer, *A Case of Myosin Heavy Chain 9-Related Disorder Following Splenectomy Due to Misdiagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura*. *Cureus*, 2024. 16(2): p. e55064. doi:10.7759/cureus.55064.
105. Kato, A., Y. Shirai, S. Kanda, S. Kunishima, T. Shimizu, H. Ishida, M. Hattori, and K. Miura, *Successful kidney transplantation using eltrombopag in a patient with MYH9-related disease*. *CEN Case Rep*, 2025. doi:10.1007/s13730-025-01032-y.
106. Wadhera, S., R. Sharma, A. Sahni, R.N. Swain, R. Das, P. Malhotra, and J. Ahluwalia, *A novel variant of MYH9 mutation associated macro-thrombocytopenia: A case series*. *Transfus Apher Sci*, 2025. 64(6): p. 104254. doi:10.1016/j.transci.2025.104254.

107. Arif, A.R., M. Zhao, W. Chen, M. Xue, S. Luo, and Y. Wang, *Avatrombopag improves thrombocytopenia in MYH9-related disorder following eltrombopag treatment failure*. Platelets, 2022. 33(8): p. 1307-1311. doi:10.1080/09537104.2022.2096211.
108. Khoreva, A., I. Abramova, E. Deripapa, Y. Rodina, A. Roppelt, D. Pershin, S. Larin, K. Voronin, A. Maschan, G. Novichkova, and A. Shcherbina, *Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott-Aldrich syndrome*. Br J Haematol, 2021. 192(2): p. 366-374. doi:10.1111/bjh.17174.
109. Gabelli, M., A. Marzollo, L.D. Notarangelo, G. Basso, and M.C. Putti, *Eltrombopag use in a patient with Wiskott–Aldrich syndrome*. Pediatric blood & cancer, 2017. 64(12): p. e26692.
110. Rodeghiero, F., A. Pecci, and C.L. Balduini, *Thrombopoietin receptor agonists in hereditary thrombocytopenias*. J Thromb Haemost, 2018. 16(9): p. 1700-1710. doi:10.1111/jth.14217.
111. Moriyama, M., T. Nishikawa, T. Nakamura, T. Abematsu, S. Nakagawa, Y. Kodama, Y. Okamoto, J. Iwamoto, and Y. Kawano, *[Improvement in platelet count and bleeding symptom during treatment with eltrombopag in a patient with X-linked thrombocytopenia]*. Rinsho Ketsueki, 2021. 62(4): p. 257-261. doi:10.11406/rinketsu.62.257.
112. Gerrits, A.J., E.A. Leven, A.L. Frelinger, S.L. Brigstocke, M.A. Berny-Lang, W.B. Mitchell, S. Revel-Vilk, H. Tamary, S.L. Carmichael, and M.R. Barnard, *Effects of eltrombopag on platelet count and platelet activation in Wiskott-Aldrich syndrome/X-linked thrombocytopenia*. Blood, 2015. 126(11): p. 1367-1378.
113. Pecci, A., I. Ragab, V. Bozzi, D. De Rocco, S. Barozzi, T. Giangregorio, H. Ali, F. Melazzini, M. Sallam, and C. Alfano, *Thrombopoietin mutation in congenital amegakaryocytic thrombocytopenia treatable with romiplostim*. EMBO molecular medicine, 2018. 10(1): p. 63-75.
114. Capaci, V., E. Adam, I. Bar-Joseph, M. Faleschini, A. Pecci, and A. Savoia, *Defective binding of ETS1 and STAT4 due to a mutation in the promoter region of THPO as a novel mechanism of congenital amegakaryocytic thrombocytopenia*. Haematologica, 2023. 108(5): p. 1385-1393. doi:10.3324/haematol.2022.281392.
115. Basso-Valentina, F., G. Levy, L.N. Varghese, M. Oufadem, B. Neven, C. Boussard, N. Balayn, C. Marty, W. Vainchenker, I. Plo, P. Ballerini, S.N. Constantinescu, R. Favier, and H. Raslova, *CALR mutant protein rescues the response of MPL p.R464G variant associated with CAMT to eltrombopag*. Blood, 2021. 138(6): p. 480-485. doi:10.1182/blood.2020010567.
116. Fiore, M., N. Saut, M.-C. Alessi, and J.-F. Viallard, *Successful use of eltrombopag for surgical preparation in a patient with ANKRD26-related thrombocytopenia*. Platelets, 2016. 27(8): p. 828.
117. Pang, C., X. Wu, L. Nikuze, and H. Wei, *Analysis of clinical characteristics and treatment efficacy in two pediatric cases of ANKRD26-related thrombocytopenia*. Platelets, 2023. 34(1): p. 2262607. doi:10.1080/09537104.2023.2262607.
118. Yang, Y., X. Fei, F. Lei, L. Wang, X. Yu, and Y. Tang, *Autoimmune hemolytic anemia and thrombocytopenia in a Chinese patient with heterozygous NBAS mutations: Case report*. Medicine (Baltimore), 2024. 103(12): p. e36975. doi:10.1097/md.00000000000036975.
119. Wiegering, V., K. Sauer, B. Winkler, M. Eyrich, and P.G. Schlegel, *Indication for allogeneic stem cell transplantation in Glanzmann's thrombasthenia*. Hamostaseologie, 2013. 33(4): p. 305-12. doi:10.5482/hamo-12-08-0014.

120. Albert, M.H., M.A. Slatter, A.R. Gennery, T. Güngör, K. Bakunina, B. Markovitch, S. Hazelaar, T. Sirait, V. Courteille, A. Aiuti, O.V. Aleinikova, D. Balashov, M.E. Bernardo, I. Bodova, B. Bruno, M. Cavazzana, R. Chiesa, A. Fischer, F. Hauck, M. Ifversen, K. Kałwak, C. Klein, A. Kulagin, A. Kupesiz, B. Kuskonmaz, C.A. Lindemans, F. Locatelli, S.H. Lum, A. Maschan, R. Meisel, D. Moshous, F. Porta, M.G. Sauer, P. Sedlacek, A. Schulz, F. Suarez, T.C. Vallée, J.H. Winiarski, M. Zecca, B. Neven, P. Veys, and A.C. Lankester, *Hematopoietic stem cell transplantation for Wiskott-Aldrich syndrome: an EBMT Inborn Errors Working Party analysis*. Blood, 2022. 139(13): p. 2066-2079. doi:10.1182/blood.2021014687.
121. Cancio, M., K. Hebert, S. Kim, M. Aljurf, T. Olson, E. Anderson, L. Burroughs, A. Vatsayan, K. Myers, H. Hashem, R. Hanna, B. Horn, T. Prestidge, J.J. Boelens, F. Boulad, and M. Eapen, *Outcomes in Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia*. Transplant Cell Ther, 2022. 28(2): p. 101.e1-101.e6. doi:10.1016/j.jtct.2021.10.009.
122. Germeshausen, M., P. Ancliff, J. Estrada, M. Metzler, E. Ponstingl, H. Rütschle, D. Schwabe, R.H. Scott, S. Unal, A. Wawer, B. Zeller, and M. Ballmaier, *MECOM-associated syndrome: a heterogeneous inherited bone marrow failure syndrome with amegakaryocytic thrombocytopenia*. Blood Adv, 2018. 2(6): p. 586-596. doi:10.1182/bloodadvances.2018016501.
123. Irie, M., T. Niihori, T. Nakano, T. Suzuki, S. Katayama, K. Moriya, H. Niizuma, N. Suzuki, Y. Saito-Nanjo, M. Onuma, T. Rikiishi, A. Sato, M. Hangai, M. Hiwatari, J. Ikeda, R. Tanoshima, N. Shiba, Y. Yuza, N. Yamamoto, Y. Hashii, M. Kato, J. Takita, M. Maeda, Y. Aoki, M. Imaizumi, and Y. Sasahara, *Reduced-intensity conditioning is effective for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in infants with MECOM-associated syndrome*. Int J Hematol, 2023. 117(4): p. 598-606. doi:10.1007/s12185-022-03505-7.
124. Galera, P., A. Dulau-Florea, and K.R. Calvo, *Inherited thrombocytopenia and platelet disorders with germline predisposition to myeloid neoplasia*. Int J Lab Hematol, 2019. 41 Suppl 1: p. 131-141. doi:10.1111/ijlh.12999.
125. Nathan, S. and C. Ustun, *Complications of Stem Cell Transplantation that Affect Infections in Stem Cell Transplant Recipients, with Analogies to Patients with Hematologic Malignancies*. Infect Dis Clin North Am, 2019. 33(2): p. 331-359. doi:10.1016/j.idc.2019.01.002.
126. Rao, I., L. Crisafulli, M. Paulis, and F. Ficara, *Hematopoietic Cells from Pluripotent Stem Cells: Hope and Promise for the Treatment of Inherited Blood Disorders*. Cells, 2022. 11(3). doi:10.3390/cells11030557.
127. Ferrua, F., M.P. Cicalese, S. Galimberti, S. Giannelli, F. Dionisio, F. Barzaghi, M. Migliavacca, M.E. Bernardo, V. Calbi, A.A. Assanelli, M. Facchini, C. Fossati, E. Albertazzi, S. Scaramuzza, I. Brigida, S. Scala, L. Basso-Ricci, R. Pajno, M. Casiraghi, D. Canarutto, F.A. Salerio, M.H. Albert, A. Bartoli, H.M. Wolf, R. Fiori, P. Silvani, S. Gattillo, A. Villa, L. Biasco, C. Dott, E.J. Culme-Seymour, K. van Rossem, G. Atkinson, M.G. Valsecchi, M.G. Roncarolo, F. Ciceri, L. Naldini, and A. Aiuti, *Lentiviral haemopoietic stem/progenitor cell gene therapy for treatment of Wiskott-Aldrich syndrome: interim results of a non-randomised, open-label, phase 1/2 clinical study*. Lancet Haematol, 2019. 6(5): p. e239-e253. doi:10.1016/S2352-3026(19)30021-3.
128. Hacein-Bey Abina, S., H.B. Gaspar, J. Blondeau, L. Caccavelli, S. Charrier, K. Buckland, C. Picard, E. Six, N. Himoudi, K. Gilmour, A.M. McNicol, H. Hara, J. Xu-Bayford, C. Rivat, F. Touzot, F. Mavilio, A. Lim, J.M. Treluyer, S. Héritier, F. Lefrère, J. Magalon, I. Pengue-Koyi, G. Honnet, S. Blanche, E.A. Sherman, F. Male, C. Berry, N. Malani, F.D. Bushman,

- A. Fischer, A.J. Thrasher, A. Galy, and M. Cavazzana, *Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome*. JAMA, 2015. 313(15): p. 1550-63. doi:10.1001/jama.2015.3253.
129. Morris, E.C., T. Fox, R. Chakraverty, R. Tendeiro, K. Snell, C. Rivat, S. Grace, K. Gilmour, S. Workman, K. Buckland, K. Butler, R. Chee, A.D. Salama, H. Ibrahim, H. Hara, C. Duret, F. Mavilio, F. Male, F.D. Bushman, A. Galy, S.O. Burns, H.B. Gaspar, and A.J. Thrasher, *Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome in a severely affected adult*. Blood, 2017. 130(11): p. 1327-1335. doi:10.1182/blood-2017-04-777136.
 130. Sereni, L., M.C. Castiello, D. Di Silvestre, P. Della Valle, C. Brombin, F. Ferrua, M.P. Cicalese, L. Pozzi, M. Migliavacca, M.E. Bernardo, C. Pignata, R. Farah, L.D. Notarangelo, N. Marcus, L. Cattaneo, M. Spinelli, S. Giannelli, M. Bosticardo, K. van Rossem, A. D'Angelo, A. Aiuti, P. Mauri, and A. Villa, *Lentiviral gene therapy corrects platelet phenotype and function in patients with Wiskott-Aldrich syndrome*. J Allergy Clin Immunol, 2019. 144(3): p. 825-838. doi:10.1016/j.jaci.2019.03.012.
 131. Ferrua, F., F. Marangoni, A. Aiuti, and M.G. Roncarolo, *Gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome: History, new vectors, future directions*. J Allergy Clin Immunol, 2020. 146(2): p. 262-265. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.018.
 132. Labrosse, R., J.I. Chu, M.A. Armant, J.K. Everett, D. Pellin, N. Kareddy, A.L. Frelinger, L.A. Henderson, A.E. O'Connell, A. Biswas, J. Coenen-van der Spek, A. Miggelbrink, C. Fiorini, H. Adhikari, C.C. Berry, V.A. Cantu, J. Fong, J. Jaroslavsky, D.F. Karadeniz, Q.Z. Li, S. Reddy, A.M. Roche, C. Zhu, J.S. Whangbo, C. Dansereau, B. Mackinnon, E. Morris, S.M. Koo, W.B. London, S. Baris, A. Ozen, E. Karakoc-Aydiner, J.M. Despotovic, L.R. Forbes Satter, A. Saitoh, Y. Aizawa, A. King, M.A.T. Nguyen, V.D.U. Vu, S.B. Snapper, A. Galy, L.D. Notarangelo, F.D. Bushman, D.A. Williams, and S.Y. Pai, *Outcomes of hematopoietic stem cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome*. Blood, 2023. 142(15): p. 1281-1296. doi:10.1182/blood.2022019117.
 133. Wilcox, D.A., *Megakaryocyte- and megakaryocyte precursor-related gene therapies*. Blood, 2016. 127(10): p. 1260-8. doi:10.1182/blood-2015-07-607937.
 134. Fang, J., K. Hodivala-Dilke, B.D. Johnson, L.M. Du, R.O. Hynes, G.C. White, and D.A. Wilcox, *Therapeutic expression of the platelet-specific integrin, α IIb β 3, in a murine model for Glanzmann thrombasthenia*. Blood, 2005. 106(8): p. 2671-9. doi:10.1182/blood-2004-12-4619.
 135. Fang, J., E.S. Jensen, M.K. Boudreaux, L.M. Du, T.B. Hawkins, S.B. Koukouritaki, K. Cornetta, and D.A. Wilcox, *Platelet gene therapy improves hemostatic function for integrin α IIb β 3-deficient dogs*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011. 108(23): p. 9583-8. doi:10.1073/pnas.1016394108.
 136. Wilcox, D.A., *Gene therapy for platelet disorders*, in *Platelets*. 2019, Elsevier. p. 1191-1205.
 137. Kanaji, S., E.L. Kuether, S.A. Fahs, J.A. Schroeder, J. Ware, R.R. Montgomery, and Q. Shi, *Correction of murine Bernard-Soulier syndrome by lentivirus-mediated gene therapy*. Mol Ther, 2012. 20(3): p. 625-32. doi:10.1038/mt.2011.231.
 138. Martinez-Navajas, G., J. Ceron-Hernandez, I. Simon, P. Lupiañez, S. Diaz-McLynn, S. Perales, U. Modlich, J.A. Guerrero, F. Martin, T. Sevivas, M.L. Lozano, J. Rivera, V. Ramos-Mejia, C. Tersteeg, and P.J. Real, *Lentiviral gene therapy reverts GPIX expression and phenotype in Bernard-Soulier syndrome type C*. Mol Ther Nucleic Acids, 2023. 33: p. 75-92. doi:10.1016/j.omtn.2023.06.008.
 139. Fang, J., M. Hogenauer, A.M. Roche, S.B. Koukouritaki, L.M. Du, H. Xu, J. Everett, F.D. Bushman, M. Armant, P. Hematti, and D.A. Wilcox, *Human Gene Therapy Optimized*

- for the Platelet Bleeding Disorder Glanzmann Thrombasthenia. *Blood*, 2024. 144(Supplement 1): p. 5409-5409. doi:10.1182/blood-2024-199243.
140. Seyednejad, H., M. Imani, T. Jamieson, and A. Seifalian, *Topical haemostatic agents*. *British Journal of Surgery*, 2008. 95(10): p. 1197-1225.
 141. Gabay, M. and B.A. Boucher, *An essential primer for understanding the role of topical hemostats, surgical sealants, and adhesives for maintaining hemostasis*. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 2013. 33(9): p. 935-955.
 142. Gabay, M. and B.A. Boucher, *An essential primer for understanding the role of topical hemostats, surgical sealants, and adhesives for maintaining hemostasis*. *Pharmacotherapy*, 2013. 33(9): p. 935-55. doi:10.1002/phar.1291.
 143. Jamali, B., S. Nouri, and S. Amidi, *Local and Systemic Hemostatic Agents: A Comprehensive Review*. *Cureus*, 2024. 16(10): p. e72312. doi:10.7759/cureus.72312.
 144. Rittblat, M., S. Gendler, N. Tsur, I. Radomislensky, A. Ziv, and M. Bodas, *The cost of saving lives: Complications arising from prehospital tourniquet application*. *Acad Emerg Med*, 2024. doi:10.1111/acem.15070.
 145. Popal, Z., K.F. Nickel, M. Wöltje, D. Aibibu, C. Knipfer, R. Smeets, and T. Renné, *Polyphosphate-loaded silk fibroin membrane as hemostatic agent in oral surgery: a pilot study*. *Int J Implant Dent*, 2023. 9(1): p. 44. doi:10.1186/s40729-023-00503-0.
 146. Nellis, M.E., O. Karam, S.L. Valentine, S.T. Bateman, K.E. Remy, J. Lacroix, J.M. Cholette, M.M. Bembea, R.T. Russell, M.E. Steiner, S.M. Goobie, M. Tucci, P.A. Stricker, S.J. Stanworth, M. Delaney, L. Lieberman, J.A. Muszynski, D.F. Bauer, K. Steffen, D. Nishijima, J. Ibla, S. Emani, A.M. Vogel, T. Haas, R. Goel, G. Crighton, D. Delgado, M. Demetres, and R.I. Parker, *Executive Summary of Recommendations and Expert Consensus for Plasma and Platelet Transfusion Practice in Critically Ill Children: From the Transfusion and Anemia EXpertise Initiative-Control/Avoidance of Bleeding (TAXI-CAB)*. *Pediatr Crit Care Med*, 2022. 23(1): p. 34-51. doi:10.1097/pcc.0000000000002851.
 147. Zahed, R., M.H. Mousavi Jazayeri, A. Naderi, Z. Naderpour, and M. Saeedi, *Topical Tranexamic Acid Compared With Anterior Nasal Packing for Treatment of Epistaxis in Patients Taking Antiplatelet Drugs: Randomized Controlled Trial*. *Acad Emerg Med*, 2018. 25(3): p. 261-266. doi:10.1111/acem.13345.
 148. Janapala, R.N., Q.K. Tran, J. Patel, E. Mehta, and A. Pourmand, *Efficacy of topical tranexamic acid in epistaxis: A systematic review and meta-analysis*. *Am J Emerg Med*, 2022. 51: p. 169-175. doi:10.1016/j.ajem.2021.10.043.
 149. Panesar, K., *Managing Menorrhagia*. *US Pharm*, 2011. 36: p. 6.
 150. Leminen, H. and R. Hurskainen, *Tranexamic acid for the treatment of heavy menstrual bleeding: efficacy and safety*. *Int J Womens Health*, 2012. 4: p. 413-21. doi:10.2147/ijwh.S13840.
 151. Bitzer, J., O. Heikinheimo, A.L. Nelson, J. Calaf-Alsina, and I.S. Fraser, *Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature*. *Obstet Gynecol Surv*, 2015. 70(2): p. 115-30. doi:10.1097/ogx.0000000000000155.
 152. Bitzer, J.H., O. Nelson Al, *Medical Management of heavy menstrual bleeding: A comprehensive review of the literature*. *obstet Gynecol Surv*, 2015. 70: p. 16.
 153. Yavarikia, P., M. Shahnazi, S. Hadavand Mirzaie, Y. Javadzadeh, and R. Lutfi, *Comparing the effect of mefenamic Acid and vitex agnus on intrauterine device induced bleeding*. *J Caring Sci*, 2013. 2(3): p. 245-54. doi:10.5681/jcs.2013.030.

154. Shahnazi M, K.A., Hamdi K, *The effect of comined low dose oral contraceptives and vitex agnus on the improvement of clinical and paraclinical parameters of polycystic ovarian syndrome: A tripple- blind, randomized, controlled clinical trial.* Iranian Red Crescent Medical Journal, 2016. 18.
155. Paul Posadzki, L.W.E.E., *Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews.* Br J Clin Pharmacol 2012. 75: p. 16.
156. Naafe, M., N. Kariman, Z. Keshavarz, N. Khademi, F. Mojab, and A. Mohammadbeigi, *Effect of Hydroalcoholic Extracts of Capsella Bursa-Pastoris on Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Clinical Trial.* J Altern Complement Med, 2018. 24(7): p. 694-700. doi:10.1089/acm.2017.0267.
157. Ghalandari, S., N. Kariman, Z. Sheikhan, F. Mojab, M. Mirzaei, and H. Shahrahmani, *Effect of Hydroalcoholic Extract of Capsella bursa pastoris on Early Postpartum Hemorrhage: A Clinical Trial Study.* J Altern Complement Med, 2017. 23(10): p. 794-799. doi:10.1089/acm.2017.0095.
158. Petersen, N., A. Touroutoglou, J.M. Andreano, and L. Cahill, *Oral contraceptive pill use is associated with localized decreases in cortical thickness.* Hum Brain Mapp, 2015. 36(7): p. 2644-54. doi:10.1002/hbm.22797.
159. Kulkarni, J., *Depression as a side effect of the contraceptive pill.* Expert Opin Drug Saf, 2007. 6(4): p. 371-4. doi:10.1517/14740338.6.4.371.
160. Panzer, C., S. Wise, G. Fantini, D. Kang, R. Munarriz, A. Guay, and I. Goldstein, *Impact of oral contraceptives on sex hormone-binding globulin and androgen levels: a retrospective study in women with sexual dysfunction.* J Sex Med, 2006. 3(1): p. 104-13. doi:10.1111/j.1743-6109.2005.00198.x.
161. Micks EA, J.J., *Treatment of heavy menstrual bleeding with the estradiol valerate and dienogest oral contraceptive pill.* ADV THER, 2013. 30: p. 14.
162. Kouides, P.A., V.R. Byams, C.S. Philipp, S.F. Stein, J.A. Heit, A.S. Lukes, N.I. Skerrette, N.F. Dowling, B.L. Evatt, C.H. Miller, S. Owens, and R. Kulkarni, *Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid.* Br J Haematol, 2009. 145(2): p. 212-20. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07610.x.
163. Jurk, K., M.F. Brodde, S. Niemann, and B.E. Kehrel, *In vitro-assay for the detection of non-classical platelet disorders and for monitoring the effect of recombinant factor VIIa,* in *Hämostaseologie.* 2009. p. A58.
164. Gandhi, P.S., M. Zivkovic, H. Ostergaard, A.C. Bonde, T. Elm, M.N. Lovgreen, G. Schluckebier, E. Johansson, O.H. Olsen, E.H.N. Olsen, I.A. de Bus, K. Bloem, O. Alskar, C.J. Rea, S.E. Bjorn, R.E. Schutgens, B. Sorensen, R.T. Urbanus, and J.H. Faber, *A bispecific antibody approach for the potential prophylactic treatment of inherited bleeding disorders.* Nat Cardiovasc Res, 2024. 3(2): p. 166-185. doi:10.1038/s44161-023-00418-4.
165. Sivapalaratnam, S., S. Austin, U. Lorch, M. Goricar, G. Lowe, A. Gosnell, P.S. Gandhi, J. Vogel, J. Amin, A. Law, B. Sorensen, and C. Rea, *A phase 1/2 study to investigate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of HMB-001 in participants with Glanzmann thrombasthenia.* 2024, Blood. p. 3953.1.
166. Sivapalaratnam, S., L. Frenzel, R. D’Orion, R. Rea, A. Gosnell, R. Malladi, J. Amin, U. Lorch, M. Goricar, and A. Law, *Potential of HMB-001 as a Prophylactic Treatment of Glanzmann Thrombasthenia: Interim Analysis of the Phase 2 Study.* 2025, Hamostaseologie. p. S85.

167. Brambilla, M., A. Becchetti, G.E. Rovati, N. Cosentino, M. Conti, P. Canzano, P.L.A. Giesen, A. Loffreda, A. Bonomi, M. Cattaneo, E. De Candia, G.M. Podda, D. Trabattoni, P.J. Werba, J. Campodonico, C. Pinna, G. Marenzi, E. Tremoli, and M. Camera, *Cell Surface Platelet Tissue Factor Expression: Regulation by P2Y₁₂ and Link to Residual Platelet Reactivity*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023. 43(10): p. 2042-2057. doi:10.1161/ATVBAHA.123.319099.
168. Maroney, S.A. and A.E. Mast, *Platelet tissue factor pathway inhibitor modulates intravascular coagulation*. *Thromb Res*, 2012. 129 Suppl 2(Suppl 2): p. S21-2. doi:10.1016/j.thromres.2012.02.023.
169. Keam, S.J., *Concizumab: First Approval*. *Drugs*, 2023. 83(11): p. 1053-1059. doi:10.1007/s40265-023-01912-6.
170. Lamb, Y.N., *Marstacimab: First Approval*. *Drugs*, 2025. 85(2): p. 263-269. doi:10.1007/s40265-024-02130-4.
171. Wood, J.P., P.E. Ellery, S.A. Maroney, and A.E. Mast, *Biology of tissue factor pathway inhibitor*. *Blood*, 2014. 123(19): p. 2934-43. doi:10.1182/blood-2013-11-512764.
172. Dubut, J., V. Goin, C. Derray, Y. Huguenin, and M. Fiore, *Targeting tissue factor pathway inhibitor with concizumab to improve hemostasis in patients with Glanzmann thrombasthenia: an in vitro study*. *J Thromb Haemost*, 2024. 22(9): p. 2589-2600. doi:10.1016/j.jtha.2024.05.033.
173. Dos-Santos, L., J. Roux, V. Goin, J. Dubut, and M. Fiore, *Hemostasis modification in the presence of concizumab combined with donors' platelets, rFVIIa and/or tranexamic acid assessed by modified rotational thromboelastometry in patients with Glanzmann Disease*. 2025, *Hamostaseologie*. p. S79.
174. Moser, A., B. Seeber, and W. Streif, *Concizumab for managing heavy menstrual bleeding in Thrombasthenia Glanzmann*. 2025, *Hamostaseologie*. p. S91.
175. Pasi, K.J., T. Lissitchkov, V. Mamonov, T. Mant, M. Timofeeva, C. Bagot, P. Chowdary, P. Georgiev, L. Gercheva-Kyuchukova, K. Madigan, H. Van Nguyen, Q. Yu, B. Mei, C.C. Benson, and M.V. Ragni, *Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort*. *J Thromb Haemost*, 2021. 19(6): p. 1436-1446. doi:10.1111/jth.15270.
176. Strong, C., J. Leung, E. Kang, K.E. Badior, M. Robertson, N. Pereyra, E.M. Rowe, A. Wietrzny, B. Ma, Z. Noronha, D. Arnold, M.A. Ciufolini, D.V. Devine, E. Jan, P.R. Cullis, and C.J. Kastrup, *Genetic engineering of transfusable platelets with mRNA-lipid nanoparticles is compatible with blood banking practices*. *Blood*, 2024. 144(21): p. 2223-2236. doi:10.1182/blood.2024024405.
177. Casari, C., J. Leung, and P.D. James, *New and emerging therapies for women, girls, and people with the potential to menstruate with VWD*. *Blood Adv*, 2023. 7(24): p. 7501-7505. doi:10.1182/bloodadvances.2023010716.

Erklärung über Interessenskonflikte

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Gebetsberger, Jennifer; Knöfler, Ralf; Streif, Werner

Leitlinie: S2k-Leitlinie Therapie angeborener thrombozytärer Erkrankungen

Registernummer: 086 - 004

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Alesci, Rosa Sonja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH, DGHO, BDDH, ITP Allianz, DHG, ISTH Wissenschaftliche Tätigkeit: Co-author of the onkopedia guidelines, ITP, von Willebrand disease, hemophilia, rare bleeding disorders Klinische Tätigkeit: Blood coagulation disorders including primary and secondary hemostatic problems as well as management of thrombotic disorders Beteiligung an Fort-/Ausbildung: berufene Prüferin für Hämostasesologie der Landesärztekammer Hessen, Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
PD Dr. med.	Nein	Nein	SOBI, CSL Behring,	Nein	Bayer,	Nein	Mitglied: GTH - Mitglied der	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Althaus, Karina			Meet the Expert, Expanda		Octapharma		Arbeitsgruppe Thromkid, Nachwuchs GTH und STäkula, DGTI - Mitglied der Arbeitsgruppe Lehre, Mitglied: ISTH - Co Chair der SSC Platelet Immunology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt Thrombozytenimmunologie, antikörpervermittelte Thrombozytopenie, Thrombozytenfunktionsteste, Hämophilie Klinische Tätigkeit: Transfusionsmedizin, Hämostaseologie Beteiligung an Fort-/Ausbildung: s. Vortragstätigkeiten	
PD Dr. med. Andres, Oliver	Nein	Agios Pharmaceuticals	Agios Pharmaceuticals	Nein	Agios Pharmaceuticals	Nein	Mitglied: Mitgliedschaft (DGKJ, SGKJ, GPOH, GTH, GNPI, DGPM, DGPI) Wissenschaftliche Tätigkeit: Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Pädiatrische Immunologie Klinische Tätigkeit: Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin, Notfallmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	COI: keine: keine
Prof. Dr. med Bakchoul, Tamam	Terumo	Nein	Bayer Vital GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, CLS Behring GmbH, Doctrina Med AG, Inselspital,	Nein	DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, DGTI Deutsche Gesellschaft für	Europäische Patentanmeldung 21 172.527.0 - EP21169953.3	Mitglied: DGTI (Beisitzer im Vorstand) Seit 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: GTH, DGTI, ISTH, EHA (Mitglied)	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Universitätsspital, Leo Pharma GmbH, Meet the Experts Academy UG, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novo Nordisk Pharma GmbH, Schöchl medical education, Stago Deutschland GmbH, Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Octapharma		Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V., CoaChrom Diagnostica GmbH, Maria Enzersdorf, Robert Bosch GmbH, Gerlingen, Stiftung Transfusionsmedizin und Immunhämatologie e.V., Ergomed, Surrey (Vereinigtes Königreich), DRK Blutspendedienst, Mannheim, Deutsche Herzzstiftung, Frankfurt am Main, Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, Cerus		Seit 2012	
Dr. rer. nat. Ballmaier, Matthias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. med. Bergmann,	Nein	Fa. Werfen	Fa. Werfen	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Schatzmeisterin für den BDDH (Bund der niedergelassenen	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Frauke							Deutschen Hämostaseologen), Klinische Tätigkeit: Patientenbetreuung in meiner Gerinnungsambulanz, Diagnosestellung, Abklärung von Blutungs- oder Thromboseneigung oder Abklärung einer Thrombozytopenie oder anderer Blutbildveränderungen	
Dr. med. Beutel, Karin	Nein	Nein	Nein	Nein	LCH-Register	Nein	Mitglied: GPOH, LCH- und HLH-Studienkommission, Ständige Kommission Pädiatrie der GTH, Mitarbeit an Leitlinien, DGPI, Histiocyte Society, Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, European consortium for histiocytic disorders, Histiocytoze Hilfe eV. medizinischer Beirat Wissenschaftliche Tätigkeit: histiozytäre Erkrankungen Klinische Tätigkeit: pädiatrische Hämatologie und Onkologie, pädiatrische Hämostaseologie	COI: keine: keine
PD Dr. Bidlingmaier, Christoph	Nein	Swedish Orfan, LFB, Novo Nordisk, CSL, Adivo consulting	Roche, Bayerischer Hausärzterverband, Biotest	Thieme, Infectopharm, Pfizer, Monatsschrift Kinderheilkunde - Rubrikeditor Pädiatrie Aktuell	verschiedene Firmen	Nein	Mitglied: DGKJ, BVKJ - Mandatsträger für diese Leitlinie - Fortbildungsbeauftragter MFA Fortbildung München Mitglied Landesvorstand BVKJ Bayern, Mitglied: GTH - Prinzipal Investigator German pediatric Hemophilia research Database, BDDH-Mitglied, DHG-Mitglied, DGAAP-Mitglied, SGKJ-Mitglied, Mitglied: Paednetz Muenchen e.V. - Aktuell Kassenwart	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Blutgerinnungsstörungen Klinische Tätigkeit: Allgemeine Pädiatrie und Hämostaseologie Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Pädiatrice - MFA Fortbildung München; Aus-, Fort-, und Weiterbildungsbeauftragter BVKJ Bayern	
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birschmann, Ingvild	Nein	Alexion Pharma Germany GmbH, CSL Behring GmbH	CSL Behring GmbH, Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, AstraZeneca GmbH, Octapharma GmbH, med update, diverse Vortragstätigkeiten an Universitäten/Kliniken	CSL Behring GmbH	Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Behnk Elektronik, CSL Behring GmbH, BMBF	Nein	Mitglied: DGKL, GTH Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt Hämostaseologie Klinische Tätigkeit: Schwerpunkt Hämostaseologie Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MTA-Schule, Vorlesung Universität und Fachhochschule, Vorträge Weiterbildung	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Cario, Holger	BMS (Celgene)	BMS, Chiesi	Chiesi, ApoCare, BMS, Pfizer (GBT)	Chiesi, Thieme-Verlag	Nein	Nein	Mitglied: GPOH (Vorstand) Wissenschaftliche Tätigkeit: Thalassämie, Sichelzellerkrankheit, seltene Anämien, Eisenüberladung, Erythrozytosen Klinische Tätigkeit: Päd Hämatol/Onkol/Hämostaseol. Beteiligung an Fort-/Ausbildung: jährliches Symposium Hämatologie Heute Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Dame, Christof	Nein	Nein	Masimo	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für Neonatologie und Pädiatrische Intensivmedizin (GNPI), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin Klinische Tätigkeit: Entwicklung der neonatalen Blutbildung Neonatale Transfusionsmedizin	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Eber, Stefan	Nein	Agios Company	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Berufsverband BVKJ Mitglied im Vorstand bayerischer Kinder- Jugendärzte Wissenschaftliche Tätigkeit: angeborene und erworbene Anämien, Neugeborenen Screening Vitamin B 12 Klinische Tätigkeit: Schwerpunktpraxis für pädiatrische Hämatologie Beteiligung an Fort-/Ausbildung: bayerische Landesärztekammer Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Dr. med. Eberl, Wolfgang	Bayer AG	Nein	SOBI	Nein	Nein	Nein	Mitglied: keine Wissenschaftliche Tätigkeit: Thrombophilie, Kinderonkologie, Hämophiliebehandlung Klinische Tätigkeit: Kinderonkologie, Hämatologie, Hämophilie, Gerinnungsambulanz Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Persönliche Beziehung: keine	
Assoz. Prof. Priv. Doz. Dr. Feistritz, Clemens	Nein	Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH, ÖGIM, OeGHO Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämophilie MPN und Thrombose Klinische Tätigkeit: Patientenbetreuung in der hämatologischen und onkologischen Ambulanz	COI: keine: keine
Dr. Gebetsberger Jennifer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH	COI: keine: keine
Prof. Priv. Doz. Dr. Gebhart, Johanna	Nein	SOBI, Amgen, Novartis, Sanofi, CSL Behring	SOBI, Amgen, Novartis, Sanofi, CSL Behring	Nein	SOBI, Amgen, Novartis, Sanofi, CSL Behring, Takeda	Nein	Mitglied: ISTH, ÖGHO, GTH, ÖGIM Wissenschaftliche Tätigkeit: ITP, Blutungsneigung, BDUC, LAK, Thrombozytenfunktionsstörungen Klinische Tätigkeit: ITP, Blutungsneigung, BDUC, LAK, Thrombozytenfunktionsstörungen	vereinzelte industriefinanzierte Vorträge/ Tätigkeit in Advisory Boards/ Forschungsvorhaben COI: moderat: Keine Abstimmung der TPO-RA Handlungsempfehlungen
Prof. Dr. Dr. med. Grottk, Oliver	DFG	Takeda, AstraZeneca	Ocatpharma, AstraZeneca, CSL Behring	Nein	AstraZeneca, CSL Behring, DFG, BMBF, Alvereon	Patent EP2018/053240	Mitglied: Stellvertretender Sektionssprecher Klinische Hämotherapie und Hämostasemanagement der DIVI Vorsitzender der ESAIC Guideline: Clinical guideline on reversal of direct oral anticoagulants in patients with life threatening bleeding. Grottk O, et al. Eur J Anaesthesiol. 2024 May 1;41(5):327-350.	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Beteiligung an verschiedenen klinischen Studie im Bereich perioperativer Gerinnung; Experimentelle Untersuchungen zu verschiedenen hämostaseologischen (perioperativen) Fragestellungen, Teilnahme am SPP Projekt Implantable Lung (DFG gefördert) Klinische Tätigkeit: Oberarzt Anästhesie; Hämostaseologischer Konsiliardienst des Universitätsklinikums Aachen; Verantwortlicher Patient Blood Managmen. Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Mitbeiligung Kurs für Transfusionsverantwortliche (AEKNO)	
PD Dr. med. Halimeh, Susan	Takeda Pharma GmbH, Bayer Vital GmbH, Chugai Pharma, Stre am up GmbH, CSL Behring GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, New Concept Oncology GmbH,	Swedish Orphan Biovitrum GmbH, Bayer Vital GmbH, Kedrion Betaphar, CSL Behring GmbH	Katholisches Klinikum Bochum, Deutsche Hämophiliegesellschaft, Roche Pharma AG, Novo Nordisk Pharma GmbH, BFSH e.V., Biotest, Takeda Pharma GmbH	Nein	Prospektive Studie zur Erfassung der Primär- und Sekundärprophylaxe venöser Thromboembolien in der Schwangerschaft und im Wochenbett bei Frauen mit vorausgegangener Thromboembolie, hereditärer Thrombophilie	Nein	Mitglied: GTH, ISTH, AS, WFH	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Pfizer Pharma Ag, Roche Pharma AG				oder Antiphospholipid-Syndrom, Umfrage zu kardiovaskulären Erkrankungen und Gelenkerkrankungen bei Patienten mit angeborener Hämophilie A, Prospektiver Vergleich der Häufigkeit schwerer Menstruationsblutungen bei Frauen im gebärfähigen Alter, die mit direkten oralen Antikoagulanzen behandelt werden, German Paediatric haemophilia data base, Motivate Studie, Veränderung von Lebensqualität, Schmerz und Funktionsparametern bei Patienten mit Hämophilie und Arthrose			

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Eine vergleichende Verlaufskontrolle physiotherapeutischen Trainings			
Dr. med. Heubner, Lars	APIRO Diagnostics Ltd.	TAKEDA, AstraZeneca	AstraZeneca, CSL Behring, Octapharma	Nein	Nein	Nein	Mitglied: AWMF Guideline: Rückenmarksnahe Regionalanästhesien und Thrombembolieprophylaxe/antithrombotische Medikation Wissenschaftliche Tätigkeit: Non-profit research activities regarding hemostasis in critical care	COI: keine: keine
Dr. med. Holzapfel, Johannes	Nein	Firma Roche, Firma SOBI	SOBI	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH Klinische Tätigkeit: pädiatrische Hämato-Onkologie, Hämostaseologie, Palliativmedizin	COI: keine: keine
Dr. med. Holzhauer, Susanne	Nein	Boehringer Ingelheim, Biomarin, SOBI, Bayer	Nein	Nein	SOBI, Pfizer, Agios	Nein	Mitglied: GTH, ISTH, GPOH Wissenschaftliche Tätigkeit: Pädiatrische Hämostaseologie Therapie von venösen Thrombosen Klinische Epidemiologie Diagnostikforschung Thrombozytenerkrankungen Klinische Tätigkeit: Hämatologie Hämostaseologie Pädiatrie Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. med. Hütker, Sebastian	Nein	Nein	SOBI, BIOTEST, Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH, GTH, BVKJ, DGKJ Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämostaseologie und Pädiatrische Hämato-/onkologie Klinische Tätigkeit: Hämostaseologie und Pädiatrische Hämato-/onkologie	COI: keine: keine
Prof. Dr.rer. nat. Jurk, Kerstin	Nein	Nein	Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH, ISTH	COI: keine: keine
Prof. Dr. rer. nat. Kehrel, Beate	Nein	Nein	Chugai, Takeda, SOBI, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Zahlreiche Publikationen, fast alle zum Thema Thrombozyten. Hirschfaktor 56, über 15000 Zitationen, Klinische Tätigkeit: Forschung und Lehre	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Knöfler, Ralf	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH Wissenschaftliche Tätigkeit: Platelet Function Diagnostics and Disorders, Klinische Tätigkeit: Pediatric Haemostaseology Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Coordination of Platelet Workshop of GTH and of the THROMKID group	COI: keine: keine
Dr. med. Krause, Michael	Nein	Nein	GTH Laborkurs	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH, DGTI, BDDH, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Durchführung GTH Laborkurs	COI: keine: keine
Dr. med. Krause,	Nein	Nein	BFSH	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Manuela								
PD Dr. Meyer, Oliver	Nein	Sanofi Aventis, SOBI, Amgen, Argenx, Arbeitskreis Blut am Robert-Koch-Institut	Berufsverband Deutscher Internistinnen und Internisten, SOBI, ONKO Internetportal, Grifols	Pschyrembel – Klinisches Wörterbuch, 259. Auflage, Facharztwissen Hämatologie, Onkologie, 6. Auflage, Klinikleitfaden Hämatologie Onkologie	Novartis	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Immunhämatologie und Transfusionsmedizin e.V., Berufsverband Deutscher Transfusionsmediziner e.V., Arbeitskreis Hämostaseologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., American Society of Hematology Wissenschaftliche Tätigkeit: Immunthrombozytopenie, Thrombozytenimmunologie, Thrombozytenfunktion, Immunhämatologie, klinische Transfusionsmedizin Klinische Tätigkeit: Immunthrombozytopenie, Thrombozytenimmunologie, Thrombozytenfunktion, Immunhämatologie, klinische Transfusionsmedizin	COI: keine: keine
Prof. Dr. Möhnle, Patrick	Gericht	Roche, Takeda, Takeda, CSL Behring, Takeda, SOBI, Astra Zeneca	CSL Behring, Meet the Experts Academy, Takeda, Bayerische Landesärztekammer, Octapharma	Nein	Gesellschaft für Wissens- und Technologietransfer	Nein	Mitglied: GTH, DGAI Wissenschaftliche Tätigkeit: Bereich Hämostaseologie Klinische Tätigkeit: Bereich Hämostaseologie, Leitung Hämophiliezentrum LMU Klinikum München, Bereich Erwachsene	COI: keine: keine
PD Dr. Olivieri, Martin	CSL Behring, Biotest, Bayer,	CSL Behring, Biotest, Bayer, Biomarin,	CSL Behring, Biotest, Bayer, Takeda, Roche NovoNordisk,	Nein	CSL Behring, Faktor XIII bei Verbrennungen,	Nein	Mitglied: DGKJ, GTH, DHG, DSG Stlv. Vorsitzender der Ständigen Kommission Pädiatrie der GTH	COI: keine: keine

[illegible]

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Christian								
Dr. med. Schilling, Freimut	Nein	Roche Pharma	Nein	Nein	Novo Nordisk	Nein	Mitglied: GTH, ThromKid plus, GPOH, SSPHO, SHN Wissenschaftliche Tätigkeit: Onkologie, Hämostaseologie Klinische Tätigkeit: Pädiatrische Onkologie-Hämatologie-Hämostaseologie	COI: keine: keine
Schindl, Thomas	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Schmugge, Markus	Nein	Nein	Sanofi AG	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: ITP Forschung Klinische Tätigkeit: ITP, Aplasien, Knochenmarkserkrankungen, Stammzelltransplantation Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ITP, Aplasien, Knochenmarkserkrankungen, Stammzelltransplantation	COI: keine: keine
Prof. Dr. Schulze, Harald	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Schweers, Sabine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Dr. med. Strauß, Gabriele	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Streif, Werner	ClarCert	ÖHG, GTH, Takeda	Takeda, Biotest	Thieme	Biotest, Oktapharma, SOBI	keine	Mitglied: ÖGKJ, GTH Wissenschaftliche Tätigkeit:	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Angeborene Störungen der Gerinnung und Thrombozyten Klinische Tätigkeit: Allgemeine Pädiatrie, Hämatologie, Hämostaseologie Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine Persönliche Beziehung: keine	
Dr. med. Uzun, Günalp	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH, Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie Klinische Tätigkeit: Transfusionsmedizin	COI: keine: keine
Dr. med. Wermes, Cornelia	Biotest, Takeda, Novo Nordisk, CSL Behring, Bayer, Chugai	Takeda, CSL Behring, SOBI, Novo Nordisk, Bayer	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	COI: keine: keine
Prof. Dr. med. Wiegering, Verena	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPOH, GTH, DGKJ, Wissenschaftliche Tätigkeit: päd. ACC Klinische Tätigkeit: Päd. Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie	COI: keine: keine
Dr. med. Wieland, Ivonne	Nein	SOBI, Roche/Chugai	Nein	Roche/Chugai, SOBI	Nein	Nein	Mitglied: GTH Fachgesellschaft Gerinnung, DHG, Interessensgemeinschaft Hämophilie, von Willebrand Erkrankung, Einzelfaktormangel, GPOH, DGKJ	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Hämophilie, Hemmkörper, Erworbene Gerinnungsstörung (aVWS) Klinische Tätigkeit: Hämostaseologie, Onkologie Beteiligung an Fort-/Ausbildung: MHH- interne Fortbildungen	
Dipl.-Biol. Witzel, Simone	keine	keine	AWMF-IMWi	keine	Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	keine	Mitglied: Mitgliedschaft im Rahmen der Tätigkeit als Wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF, Programm für Nationale Versorgungs-Leitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF, Ständige Kommission Leitlinien der AWMF Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien Klinische Tätigkeit: keine Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare zu Leitlinienerstellung Persönliche Beziehung: keine	COI: keine: keine
Dr. med. Zaninetti, Carlo	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GTH, Fachgesellschaft Gerinnung, DGTI Wissenschaftliche Tätigkeit: Angeborene Thrombozyten Erkrankungen	COI: keine: keine

	Tätigkeit als Berater*in und/od. Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftl. Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/od. Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/od. Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Klinische Tätigkeit: Transfusionsmedizin Immunhämatologie Hämostase und Thrombose Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr. Zieger, Barbara	Nein	Nein	Nein	Nein	Takeda, CSL Behring	Nein	Nein	COI: keine: keine

Versionsnummer:	3.0
Erstveröffentlichung:	04/2014
Letzte inhaltliche Überarbeitung:	10/2025
Nächste Überprüfung geplant:	10/2030

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online