



Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.

Geschäftsstelle Hannover

Feodor-Lynen-Str. 5 • 30625 Hannover

Tel. 0511.532 8488

Fax: 0511 532 4147

mail@gth-online.org



Hauptstadtbüro der DGHO

Bauhofstraße 17 • 10117 Berlin

Tel. 030.27 87 60 89 - 0

Fax: 030.27 87 60 89 - 18

info@dgho.de

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. Dezember 2024

Stellungnahme zur

Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V

rADAMTS13

(angeborene thrombotisch thrombozytopenische Purpura, cTTP)

veröffentlicht am 2. Dezember 2024

Vorgangsnummer 2024-09-01-D-1109

IQWiG Bericht Nr. 1890

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von rADAMTS13 (Adzynma®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität und Laborparameter
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren bei der kongenitalen thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura. rADAMTS13 (Adzynma®) ist zugelassen als Enzymersatztherapie (EET) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) im Kindes- und Erwachsenenalter zur Prophylaxe von TTP-Episoden und zur Therapie akuter TTP-Episoden. rADAMTS13 hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
-	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die kongenitale thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (cTTP) ist eine sehr seltene, hereditäre Erkrankung mit individuell unterschiedlicher Ausprägung. Standard ist die Substitution mit Plasmapräparaten, sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie von TTP-Episoden.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von rADAMTS13 ist TAK-755- 281102, eine randomisierte Studie zur Prophylaxe und zur Therapie mit rADAMTS13, jeweils verglichen mit dem Standard of Care.
- rADAMTS13 führte zu einer signifikanten Reduktion subakuter TTP-Episoden. Akute TTP Episoden waren selten.
- Parameter der Lebensqualität waren aufgrund niedriger Rücklaufquoten nicht auswertbar.
- Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten.

rADAMTS13 ist eine wirksame Alternative zur Plasmasubstitution in der Prophylaxe von akuten und subakuten Episoden bei Pat. mit cTTP.

2. Einleitung

Die thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) gehört zur Krankheitsgruppe der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA). Leitbefund ist - wie bei allen TMA - eine Thrombozytopenie mit Coombs-negativer Hämolyse. Die klinische Symptomatik einer TTP ist sehr variabel.

Die seltene hereditäre Form, das Upshaw-Schulman-Syndrom (USS), wird durch homozygote oder compound-heterozygote Mutationen im *ADAMTS13*-Gen verursacht. Die erworbene Form (iTTP) ist eine immunvermittelte Erkrankung durch Bildung von Autoantikörpern gegen ADAMTS13.

3. Stand des Wissens

Die Erstbeschreibung einer TTP stammt von Elias Moschkowitz aus dem Jahre 1924 [1, Übersicht in 2]. Von zentraler Bedeutung in der Pathophysiologie ist die von-Willebrand-Faktor (vWF) spaltende Protease ADAMTS13 (a disintegrin and metalloprotease with thrombospondin repeats 13) [3]. Eine ADAMTS13 Aktivität <10% definiert eine TTP.

Neben der häufigeren, erworbenen, autoimmunologisch bedingten Form (iTTP) gibt es die sehr seltene angeborene TTP (cTTP) [7] - das Upshaw-Schulman Syndrom - mit erblicher Defizienz der ADAMTS13. Wahrscheinlich sind $\leq 5\%$ aller TTP-Erkrankungen auf genetische Defekte zurückzuführen. Typisch ist die Konstellation mit niedriger ADAMTS13-Aktivität und fehlendem Inhibitor. Die Erstbeschreibung geht zurück auf Upshaw und Schulman, die in den 1960er und 1970er Jahren über Pat. mit rezidivierenden

Episoden einer TMA berichteten, welche nach Plasmainfusionen sistierten [4]. Ursache sind autosomal rezessiv vererbte homozygote oder compound heterozygote Mutationen im ADAMTS13 Gen mit verminderten Plasmaspiegeln. Mittlerweile sind mehr als 200 Mutationen bekannt [5]. Das Auftreten des Krankheitsbildes ist variabel. Während einige Pat. bereits im frühen Kindesalter symptomatisch werden, oder erkranken andere erst in der 3.-4. Lebensdekade trotz über Jahre niedriger ADAMTS13 Spiegel [6]. Als mögliche Trigger kommen Infektionen, Schwangerschaft, Operationen aber auch übermäßiger Alkoholkonsum in Frage [7]. Zur Dokumentation wurde ein internationales Upshaw-Schulmann Register etabliert [8].

Standard der Behandlung der cTTP ist die Plasmasubstitution [2, 6]. Akute Schübe werden mit einer Infusion von Spenderplasma (entweder gefrorenes, Virus-inaktiviertes Poolplasma, z.B. Octaplas®, oder quarantänegelegertes Einzelspenderplasma) in einer Dosis von 15-30 ml/kg behandelt. Meist reicht eine einzige Infusion aus, eine Plasmaaustauschbehandlung ist selten notwendig.

Die regelmäßige prophylaktische Gabe von Frischplasma (10-15 ml/kg KG) im Abstand von 14 Tagen ist bei vielen Pat. notwendig, um klinische und subklinische Rezidive der TTP zu vermeiden. Ein Labor-monitoring der Thrombozyten und der ADAMTS13-Talspiegel ist indiziert, auch um die Entwicklung von Inhibitoren zu erkennen. Steroide und Rituximab kommen hier nicht zum Einsatz. Caplacizumab ist für diese Form der TTP nicht zugelassen. Außerdem ist ein regelmäßiges (2x/Jahr) Monitoring auf Organschäden (EKG, Echokardiografie, NT-pro-BNP, neurokognitive Testungen) und auf Infektionen (Hepatitis, HIV, Parvovirus, etc.) notwendig.

Die Gabe von rekombinantem ADAMTS13 (rADAMTS13) ist eine effektive Therapie bei TTP. Daten einer randomisierten Studie zur Anwendung von rekombinantem ADAMTS13 zur Behandlung der cTTP sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Daten zu rADAMTS13 bei Pat. mit cTTP

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	cTTP, akut ²	cTTP, subakut ³	Thrombozytopenie ⁴	MAHA ⁵	Mortalität ⁶
TAK-755-281102 [9]	cTTP, Prophylaxe	SoC ⁷	rADAMTS13	45	2 vs 2 ⁸	13 vs 2 0,148 ⁹ p = 0,0491	47 vs 29 0,464 p = 0,0820	22 vs 18 0,757 n. s. ¹⁰	- ¹¹

¹ N – Anzahl Pat.; ² Erhöhung um ≥ 2 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung, Rate in %; ³ Erhöhung auf ≥ 12 g/dl bei gleichzeitiger Transfusionsvermeidung; ⁴ Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie**; ⁵ **Relatives Risiko für neue Therapie**; ⁶ n.s. – nicht signifikant; ⁷ SoC – Standard of Care;

Die Zulassung des Medikamentes erfolgte aufgrund einer Dosis-Findungsstudie und der Zwischenanalyse einer randomisierten Crossover-Studie, nachdem 32 von 48 Pat. die Studie beendet hatten.

4. Dossier und Bewertung von rADAMTS13

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in Deutschland bei Pat. mit cTTP ist die Plasmasubstitution (Plasmaersatztherapie, PET), sowohl in der Prophylaxe als auch in der Therapie akuter Schübe.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten von TAK-755- 281102. Die Studie bestand aus zwei Teilen:

- Prophylaxe: n=45
- Therapie (On-Demand): n=5

Die Studie zur Prophylaxe fand in drei Zeitperioden von jeweils 6 Monaten statt:

1. Periode: Randomisierung zwischen rADAMTS13 / SoC versus SoC
2. Periode: Switch zwischen den beiden Therapiearmen
3. Periode: rADAMTS13 in beiden Therapiearmen

Aufgenommen wurden Pat. im Alter von 0-70 Jahren. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Die Studie begann im Oktober 2017 mit der Rekrutierung des ersten Pat., der finale Datenschnitt erfolgte am 30. Mai 2024. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Mortalität war kein Endpunkt der Zulassungsstudie. Es trat kein Todesfall im Beobachtungszeitraum auf.

4. 3. 2. Morbidität und Laborparameter

4. 3. 2. 1. Akute TTP-Ereignisse

Akute TTP-Ereignisse (oder Schübe) waren der primäre Endpunkt. Dieser konnte wegen des seltenen Auftretens des Endpunktes nicht bewertet werden: unter rADAMTS13 kam es zu keinem akuten TTP Ereignis, unter SoC kam es zu einem akuten TTP Ereignis.

4. 3. 2. 2. Subakute TTP-Ereignisse

Subakute TTP-Ereignisse wurden definiert durch das Auftreten von ≥ 2 der folgenden Parameter:

- Abfall der Thrombozyten auf $\geq 25\%$ des Ausgangswertes, oder auf $< 150.000/\mu\text{l}$
- Anstieg der LDH auf mehr das 1,5fache des Ausgangswertes oder des oberen Normwertes
- Organbezogene TTP-Symptome, z. B. Nierenschädigung, neurologische Symptome, Fieber, Müdigkeit/Fatigue, Bauchschmerzen

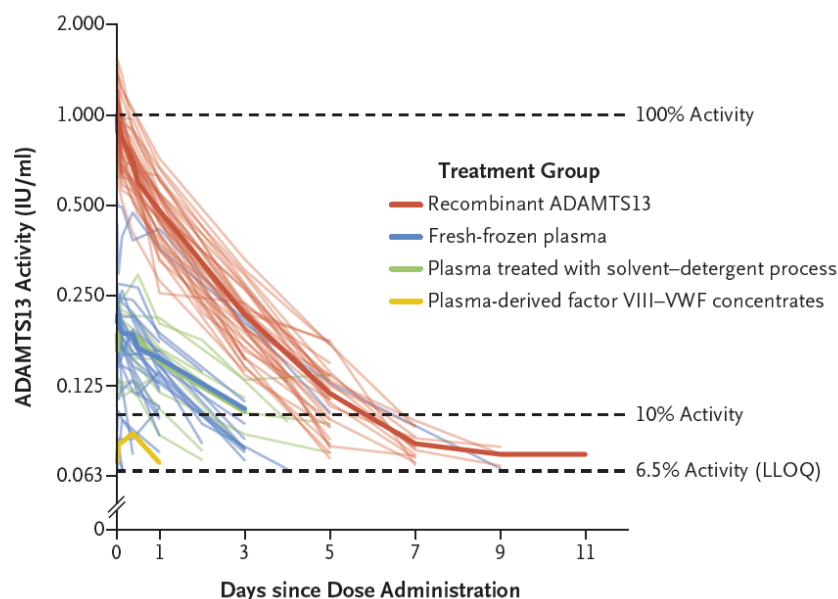
Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten des SoC-Arms. Die dokumentierten Ereignisse waren vor allem Thrombozytopenie, assoziiert mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik wie Fieber, Schmerzen und abdominalen Beschwerden

4. 3. 2. 3. Thrombozytopenie

Thrombozytopenie trat mit **19** vs **47%** seltener im rADAMTS13-Arm auf, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

4. 3. 2. 4. ADAMTS13 – Spiegel

Für die ADAMTS13-Aktivität zeigte sich eine höhere Aktivität unter rADAMTS13 mit einem mittleren Maximum von 101% nach rADAMTS13 und 19 % nach Standardtherapie. Die mittlere Zeit mit einer ADAMTS13-Aktivität von $\geq 10\%$ betrug unter rADAMTS13 5,2 Tage (95%-KI 4,9 bis 5,5) im Vergleich zu 1,7 Tagen (95%-KI 1,2 bis 2,2) mit Standardtherapie [9].



No. of Patients

Recombinant ADAMTS13	36	39	34	31	13	3
Fresh-frozen plasma	23	27	11	2	13	1
Plasma treated with solvent-detergent process	7	9	5	3		
Plasma-derived factor VIII-VWF concentrates	2	1				

Figure 3. Time Series of ADAMTS13 Activity after Intravenous Administration of Recombinant ADAMTS13 and Standard Therapy.

Data are from adults and adolescents in the pharmacokinetic full analysis population. ADAMTS13 activity was measured after a single, 40-IU-per-kilogram dose of recombinant ADAMTS13 as part of the PK-I assessment. The individual ADAMTS13 activity (fine lines) and mean activity grouped according to treatment type (thick lines) are plotted on a logarithmic scale. An ADAMTS13 activity of 1 IU per milliliter represents 100% (top dashed horizontal line), and the lower limit of quantification (LLOQ) for the assay was 6.5% (bottom dashed horizontal line). VWF denotes von Willebrand factor.

4. 3. 2. 5. Mikroangiopathische Hämolytische Anämie (MAHA)

Die MAHA-Raten in Periode 1 und 2 der Zulassungsstudie waren in den beiden Studienarmen mit **18** vs **22%** nicht signifikant unterschiedlich.

4. 3. 2. 6. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mittels der validierten Fragebögen SF-36v2, PedsQL und EQ-5D EQ-erhoben. Die Rücklaufquoten lagen jeweils unter 70%, so dass die Beschreibung im Dossier nur deskriptiv erfolgt.

4. 3. 2. 7. Allergische Reaktionen und Glukokortikoidgabe

Die Anzahl allergischer Reaktionen lag im bei 36% im Kontroll- und bei 0% im rADAMTS13-Arm. Die Anzahl von Pat. mit Glukokortikoid-Bedarf lag mit **2** vs **9%** signifikant niedriger im rADAMTS13-Arm.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug **8%** im rADAMTS13- vs **16%** im SoC-Arm. Eine Zusammenstellung aus der Primärpublikation findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [9]

Table 2. Summary of Adverse Events in Patients of All Ages in the Safety Analysis Population.*

Adverse Event	Periods 1 and 2: Recombinant ADAMTS13 (N=45)			Periods 1 and 2: Standard Therapy (N=44)			Period 3: Recombinant ADAMTS13 (N=36)		
	No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events	No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events	No. of Patients	Percentage of Patients (95% CI)	No. of Events
Any adverse event	32	71 (56–84)	229	37	84 (70–93)	278	26	72 (55–86)	176
Adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†	4	9 (3–21)	10	21	48 (33–63)	37	1	3 (0–15)	6
Adverse events by maximum severity									
Mild	17	38 (24–54)		14	32 (19–48)		13	36 (21–54)	
Moderate	12	27 (15–42)		17	39 (24–55)		8	22 (10–39)	
Severe	3	7 (1–18)		6	14 (5–27)		5	14 (5–30)	
Hypersensitivity adverse event‡	0	0 (0–8)	0	16	36 (22–52)	24§	0	0 (0–10)	0
Any serious adverse event	1	2 (0–12)	1	7	16 (7–30)	7	4	11 (3–26)	5
Serious adverse event related to recombinant ADAMTS13 or standard therapy†	0	0 (0–8)	0	1	2 (0–12)	1	0	0 (0–10)	0
Adverse event leading to trial discontinuation	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–10)	0
Adverse event leading to trial-drug discontinuation	0	0 (0–8)	0	1	2 (0–12)	1	0	0 (0–10)	0
Adverse event leading to trial-drug interruption	0	0 (0–8)	0	7	16 (7–30)	8	0	0 (0–10)	0
Adverse event leading to death	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–8)	0	0	0 (0–10)	0

* All data reported are for adverse events that started or worsened after the first dose of recombinant ADAMTS13 or standard therapy. The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and should not be used to infer definitive treatment effects.

† The relatedness of adverse events to recombinant ADAMTS13 or standard therapy was determined by the investigators.

‡ Results are for an ad hoc analysis of adverse events that were consistent with hypersensitivity reactions (standardized *Medical Dictionary for Regulatory Activities* query of hypersensitivity, events occurring on the same day as the trial-drug infusion, and events treated with an allergy medication or antipyretic medication).

§ Results include adverse-event terms in more than two patients: urticaria (six events in four patients), rash (five events in four patients), drug hypersensitivity (four events in four patients), and pruritus (three events in three patients).

Kopfschmerzen, Migräne, Nasopharyngitis und Diarrhoe wurden häufiger unter rADAMTS13 berichtet. Im Standardtherapie-Arm waren Hypersensitivitätsreaktionen die häufigsten Nebenwirkungen.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. In der Zusammenfassung werden keine signifikanten Unterschiede zugunsten von rADAMTS13 aufgeführt.

Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

5. Kombinationstherapie

rADAMTS13 wird in der Prophylaxe als Monosubstanz, in der Therapie in Kombination mit Standard of Care gegeben. Letzterer umfasst nicht die Plasmasubstitution.

6. Diskussion

Dies ist das erste Verfahren zur Prophylaxe von Pat. mit cTTP mit rADAMTS13. Im Kontext der frühen Nutzenbewertung sind vor allem folgende Punkte zu diskutieren:

Wirksamkeit

Der primäre Studienendpunkt wurde nicht erreicht. Insgesamt war die Rate akuter TTP-Episoden niedrig. Allerdings zeigte sich bei den Laborparametern ein deutlich positiver Effekt auf die Vermeidung von Thrombozytopenien, einem sensitiven Parameter für die Entwicklung von cTTP-Episoden.

Die Daten zur Messung der ADAMTS13-Spiegel zeigen unter Anwendung von rADAMTS13 sowohl höhere Spitzenspiegel als auch längere Zeiträume mit Spiegeln >10% verglichen mit der Gabe von FFP.

Bei im Vergleich zur Gabe von FFP höher gemessenen Thrombozytenwerten und höheren bzw. normalisiertem ADAMTS-13 Level ist es wahrscheinlich, dass damit eine höhere Effektivität in der Verhinderung oder zeitlichen Verzögerung von cTTP-Schüben einhergeht.

Für das Auftreten eines akuten TTP-Schubs, die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse, die Nierenfunktion und das Auftreten neurologischer Störungen konnte bislang kein Unterschied zwischen einer rADAMTS13- Therapie und Standardtherapie gezeigt werden.

Sicherheit

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse unter der Gabe von rADAMTS13 ist niedrig. Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen waren selten und lagen in der randomisierten Crossover kontrollierten Studie [9] bei null, während sie in der Kontrollgruppe der mit FFP behandelten Gruppe bei 8 Studienteilnehmern lag.

Bei wiederholten oder regelmäßigen Gaben von FFP ist mit einer erhöhten Rate von schweren allergischen Reaktionen zu rechnen. Zudem können durch Blutprodukte übertragbare Krankheiten nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Bei therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit einer Immunogenität. Theoretisch können nach der Behandlung Antikörper gegen rADAMTS13 entstehen, die möglicherweise zu einem verminderten Ansprechen auf rADAMTS13 führen. Solche Anti-Drug-Antikörper (ADA) wurden laut Fachinformation sehr häufig nachgewiesen. Es gab jedoch keine Hinweise auf eine Auswirkung von ADAs auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit. Allerdings liegen derzeit nur begrenzte Daten vor.

Therapiefrequenz

rADAMTS13 ist entsprechend der EMA für die Prophylaxe im wöchentlichen oder im zweiwöchentlichen Abstand zugelassen. Die niedrige Rate von akuten Episoden rechtfertigt einen größeren Abstand.

Die zweiwöchentliche Gabe wurde auch nach Zulassung bei 9 Pat. im Kindesalter mit cTTP als sicher und effektiv bewertet [10]. Darüber hinaus wurde ein erheblicher Zugewinn an Lebensqualität berichtet, durch die Vermeidung von TTP-Schüben und die geringere Anzahl an Krankenhausaufenthalten zur Gabe von FFP. Auch kann die intravenöse Verabreichung zu Hause oder nach entsprechender Schulung in der Selbstverabreichung (Heimselfstherapie) erfolgen. Das ist mit der Plasma-Therapie nicht möglich.

rADAMTS13 ist eine wirksame Alternative zur Plasmasubstitution in der Prophylaxe von akuten und subakuten Episoden bei Pat. mit cTTP.

7. Literatur

1. Wendt R, Völker L, Bommer M et al.: 100 Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) - Was haben wir gelernt? Dtsch Med. Wochenschrift 149:1423-1430, 2024. DOI: [10.1055/a-2360-8725](https://doi.org/10.1055/a-2360-8725)
2. Moschcowitz E: An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. Am J Med 13:567-569, 1952. DOI: [10.1016/0002-9343\(52\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90022-3)
3. Sadler JE: Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 130:1181-1188, 2017. DOI: [10.1182/blood-2017-04-636431](https://doi.org/10.1182/blood-2017-04-636431)
4. Upshaw JD Jr, Reidy TJ, Groshart K: Thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: response to plasma manipulations. South Med J 78:677-680, 1985. DOI: [10.1097/00007611-198506000-00016](https://doi.org/10.1097/00007611-198506000-00016)

5. Camilleri RS, Scully M, Thomas M et al.: A phenotype-genotype correlation of ADAMTS13 mutations in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura patients treated in the United Kingdom." J Thromb Haemost 10:1792-1801, 2012. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2012.04852.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04852.x)
6. Kremer Hovinga JA, George JN: Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 381:1653-1662, 2019. DOI: [10.1056/NEJMra1813013](https://doi.org/10.1056/NEJMra1813013)
7. Shatzel JJ and Taylor JA: Syndromes of Thrombotic Microangiopathy. Med Clin North Am 101:395-415, 2017. DOI: [10.1016/j.mcna.2016.09.010](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.010)
8. van Dorland HA, Taleghani MM, Sakai K et al.: The International Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Registry: key findings at enrollment until 2017. Haematologica 104: 2107-2115, 2017. DOI: [10.3324/haematol.2019.216796](https://doi.org/10.3324/haematol.2019.216796)
9. Scully M, Antun A, Cataland SR et al.: Recombinant ADAMTS13 in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. N Engl J Med 390:1584-1596, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2314793](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314793)
10. Laguna P, Szczepanska M, Wojdalska M et al.: Real-world safety and efficacy of rADAMTS13 in the treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura in pediatric patients in Poland. J Thromb Haemost. 2024 Nov 26:S1538-7836(24)00698-6. DOI: 10.1016/j.jtha.2024.11.008

Stellungnehmer

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Charité Campus Virchow, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie; DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Martin Bommer, ALB FILS Kliniken, Klinik für Hämatologie, Onkologie, Infektiologie und Palliativmedizin, Göppingen), PD Dr. Robert Klamroth (Vivantes Klinikum am Friedrichshain, Klinik für Innere Medizin, Angiologie, Hämostaseologie und Pneumologie, Berlin), Prof. Dr. Johanna A. Kremer Hovinga Strebel, Inselspital, Universitätsspital Berlin, Universitätsklinik für Hämatologie & Hämatologisches Zentrallabor, CH-Bern), Prof. Dr. Florian Langer (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Gerinnungsambulanz und Hämophiliezentrum, Hamburg), Prof. Dr. Wolfgang Miesbach (Universitätsklinikum Frankfurt, Schwerpunkt Hämostaseologie, Hämophiliezentrum, Frankfurt), und Dr. Charis von Auer (Universitätsmedizin Mainz, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Mainz erarbeitet.