



## **Empfehlungen zur Bestimmung der FIX:C-Aktivität in Plasmen von Patienten unter Behandlung mit FIX-Produkten mit verlängerter Halbwertszeit**

Mit Alprolix, Idelvion und Refixia stehen dem Behandler der Hämophilie B drei FIX-Konzentrate mit verlängerter Halbwertszeit (extended half-life [EHL]) zur Verfügung. Im Vergleich zu konventionellen plasmatischen bzw. rekombinanten Faktorenkonzentraten weisen diese EHL-FIX-Produkte eine 4- bis 5-fach längere Halbwertszeit auf, was die Therapie der Hämophilie B aufgrund der hierdurch entsprechend verlängerten Applikationsintervalle deutlich invasionsärmer gestaltet. Die zur Erreichung der verlängerten Halbwertszeiten eingebrachten Modifikationen unterscheiden sich zwischen den EHL-FIX-Produkten deutlich (Fc- bzw. Albumin-Fusion bzw. Pegylierung) und zeigen somit insbesondere in aPTT-basierten Einstufen-Tests unterschiedliche Aktivitätscharakteristika, welche zu einer Unter- bzw. Überbewertung der Aktivität dieser Faktoren führen können.

Mittels den hier vorliegenden Empfehlungen zur Bestimmung der FIX:C-Aktivitäten von Alprolix, Idelvion und Refixia soll auf diese Problematik eingegangen und auf Basis verfügbarer Daten dargestellt werden, welche aPTT-Reagenzien im Rahmen von gegen plasmatischen FIX kalibrierten Einstufen-Tests eingesetzt werden können. Zudem soll jeweils die Anwendbarkeit chromogener Testverfahren zur Bestimmung der FIX-Aktivität ausgeleuchtet werden. Hierzu finden sich nachfolgend Kurzdarstellungen, welche, neben einer einleitenden Beschreibung der biochemischen bzw. pharmakokinetischen Charakteristika, die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vorliegenden Informationen zu den Eigenschaften der drei EHL-Produkte in verschiedenen FIX:C Testsystemen zusammenfassen. Einen Abschluss findet jede dieser Darstellungen mit einer Auflistung der anwendbaren bzw. nicht zu verwendenden aPTT-Reagenzien bzw. chromogenen Testverfahren.

Zusätzlich werden diese individuellen Empfehlungen von einer tabellarischen Übersicht begleitet, welche eine Gesamtbetrachtung der doch recht unübersichtlichen Gemengelage hinsichtlich des Monitorings der Therapie der Hämophilie mit modifizierten FIX-Produkten ermöglichen soll.

### **Hinweis**

Die in dieser Empfehlung besprochenen Medikamente und Reagenzien werden aufgrund einer besseren Übersichtlichkeit ohne deren entsprechende Erweiterungen für registrierte (R) bzw. unregistrierte (TM) Warenmarken aufgeführt.



## **Empfehlung zur Bestimmung der FIX:C-Aktivität von Alprolix**

### Struktur und Biochemie

Alprolix (Eftrenonacog alfa, rFIXFc [Biogen/Sobi]) ist ein rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus humanem Faktor IX (rFIX) und dem Fc-Fragment von humanem Immunglobulin G1 (IgG1). Zwischen den beiden Protein-Domänen ist keine Linker-Sequenz eingefügt, das Gesamtmolekulargewicht beträgt ca. 100 kDa (1,2). Die Fusion mit dem FC-Fragment bewirkt eine Verlängerung der Zirkulationshalbwertszeit von rFIX auf Basis des über den neonatalen FC-Rezeptor (FcRn) vermittelten, physiologischen IgG-Recyclings (3). Im Rahmen der Produkt-Validation wurde mittels eines aPTT-basierten Assay über verschiedene Chargen hinweg eine spezifische Aktivität von Alprolix (rFIXFc) zwischen 6,5 und 7,1 IU/nmol ermittelt (2). Somit lag die spezifische Aktivität von Alprolix bei ca. 50-60% der von rFIX (12,1 IU/nmol [1]).

### Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit

In einer initialen Phase 1/2a Dosis-Eskalationsstudie sowie einer nachfolgenden Phase 3-Studie zeigte sich bei einer eingesetzten Konzentration von 50 IU rFIXFc/kg Körpergewicht (KG) eine 3- bis 4-fach verlängerte Halbwertszeit bei ähnlicher inkrementeller Recovery im Vergleich zu konventionellen rFIX-Produkten (4,5). Die Zeit bis zum Abfall der gemessenen Alprolix-Aktivitäten auf 0,01 IU/ml (1% FIX:C) lag bei durchschnittlich 11,2 Tagen. Bei der Behandlung von Kindern (<12 Jahre) wurden geringere Halbwertszeiten als auch inkrementelle Recovery Raten beobachtet (6). Im Rahmen orthopädischer Eingriffe lag der mediane perioperative Gesamtverbrauch (bis 14 Tage post-OP) bei 432 IU rFIXFc/kg KG (7).

### Eigenschaften von Alprolix in FIX:C Testsystemen

Im Rahmen einer initialen Feldstudie unter Teilnahme von insgesamt 30 Laboren basierend auf in unterschiedlichen Konzentrationen mit Alprolix versetztem, kongenitalem FIX-Mangelplasma ergab sich das allgemeine Bild einer Überbewertung von Alprolix in Einstufen-Tests unter Verwendung von Ellagsäure-basierten aPTT-Reagenzien (Zielkonzentration 0,80 IU/ml: Wiederfindung  $115 \pm 14\%$ ; 0,20 IU/ml:  $150 \pm 27\%$  und 0,05 IU/ml:  $182 \pm 75\%$ ; n = 8; Ref. #8). Im Gegensatz hierzu zeigten Silica-basierte aPTT-Reagenzien insgesamt zielwertigere Ergebnisse, während die Verwendung von Kaolin als Kontaktphasen-Aktivator zu einer deutlichen Unterbewertung der Aktivität von Alprolix führte (Zielkonzentration 0,80 IU/ml: Wiederfindung  $53 \pm 5\%$ ; n = 4; Ref. #8). Generell zeigten sich zur Zielkonzentration antiproportional verhaltene Wiederfindungsraten, und somit insbesondere bei niedrigen Aktivitäten und der Verwendung von Ellagsäure-basierten aPTT-Reagenzien eine signifikante Überschätzung der Aktivität von Alprolix (8). Zumindest teilweise könnten die beobachteten Effekte auf aPTT-Reagenzien-spezifische Unterschiede der gemessenen Aktivitäten der verfügbaren FIX:C WHO-Standards für Plasma und Konzentrate zurückzuführen sein (8). Es sei an dieser Stelle jedoch auch darauf hingewiesen, dass sich in dieser Feldstudie, auch bei Verwendung der gleichen aPTT-Reagenzien, deutliche Unterschiede zwischen den in den einzelnen Laboren erhobenen Ergebnissen zeigten, was, zumindest teilweise, auf die Verwendung unterschiedlicher Geräte aber auch Kalibratoren zurückgeführt werden kann (9). Diese Variabilität der Ergebnisse nahm mit abnehmender Zielkonzentration an Alprolix zu, was zu erwarten war und im Kontext einer ohnehin als problematisch angesehenen Bestimmung der FIX-Aktivität mittels Einstufen-Tests, insbesondere im niedrigen Konzentrationsbereich, als regelhaft angesehen werden könnte (8).

>



Eine Analyse der in der Feldstudie eingesetzten Proben erfolgte ebenfalls mittels eines chromogenen FIX-Assays, was in allen Konzentrationsbereichen zu nahezu zielwertigen Ergebnissen führte (8). Die prinzipiell mögliche Anwendung chromogener Testverfahren zur Bestimmung der Aktivität von Alprolix wurde ebenfalls in einer weiteren Publikation beschrieben (10).

Die vorstehend zusammengefassten Daten konnten in neueren Feld-, Multicenter- als auch Einzellaborstudien bestätigt werden (11-13). Hierbei zeigten sich allerdings Geräte- sowie Laborspezifische Effekte (13) sowie Überbewertungen auch von konventionellen pFIX- und rFIX-Produkten unter Verwendung von Ellagsäure- aber auch Silica-basierten aPTT-Reagenzien (12), was den Grad des alleinigen Einflusses der EHL-Modifikation dieses Moleküls auf die Testergebnisse relativiert und generelle laborspezifische Überprüfungen der vorhandenen Testsysteme als sinnvoll erscheinen lässt.

#### Empfohlene Testsysteme zur Bestimmung der Aktivität von Alprolix

Auf Basis der bisher publizierten Daten muss bei der Verwendung von Ellagsäure-basierten aPTT-Reagenzien in Einstufen-Tests, wie vorstehend dargestellt, potentiell von einer konzentrationsabhängigen Überbewertung der gemessenen Alprolix-Aktivitäten ausgegangen werden. Dies trifft insbesondere auf SynthAFax (IL Werfen) zu, dessen Verwendung mit einer deutlichen Überbewertung im niedrigeren Konzentrationsbereich einherzugehen scheint, so dass dieses aPTT-Reagenzes hier nicht empfohlen werden kann. Unter Akzeptanz einer relativen Abweichung von bis zu 30% wird jedoch auch die mögliche Anwendung der unten aufgeführten, Ellagsäure-basierten aPTT-Reagenzien beschrieben. In der hier vorliegenden Empfehlung wird eine Evaluation mittels des zur Verfügung stehenden Gesamttestsystems nahegelegt. Generell ist von der Verwendung Kaolin-basierter aPTT-Reagenzien (z.B. CK Prest [Stago]) abzuraten. Die Verwendung chromogener FIX-Assays erscheint dagegen möglich.

#### aPTT-Reagenzien:

##### **Aktivator: Ellagsäure / Polyphenol**

- Actin FS (Siemens)
- Actin FSL (Siemens)
- Cephascreen (Stago)
- ✗ SynthAFax (IL Werfen)

##### **Aktivator: Silica**

- ✓ Pathromtin SL (Siemens)
- ✓ SynthASil (IL Werfen)
- ✓ STA PPT A (Stago)
- ✓ Auto APTT (Organon Teknika)
- ✓ Platelín L (Organon Teknika)

##### **Aktivator: Kaolin**

- ✗ CK Prest (Stago)

#### Chromogene Testverfahren:

- ✓ BIOPHEN Factor IX chromogener Test (Hyphen) /
- ✓ Faktor IX chromogen (Siemens)
- ✓ ROX Factor IX chromogener Test (Rossix)

#### Legende:

- mglw. konzentrationsabhängige Überbewertung, Evaluation empfohlen
- ✓ kann verwendet werden
- ✗ von der Verwendung wird abgeraten



## Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Ständige Kommission Labor (STAEKOLA)

Empfehlungen zur Bestimmung der FIX:C-Aktivität bei Behandlung mit halbwertverlängerten FIX-Produkten

### **Literatur (Alprolix)**

- 1) Peters et al. Blood. 2010; 115: 2057-64.
- 2) McCue et al. Haemophilia. 2014; 20: e327-35.
- 3) Rath et al. Crit Rev Biotechnol. 2015; 35: 235-54.
- 4) Shapiro et al. Blood. 2012; 119: 666-72.
- 5) Powell et al. N Engl J Med. 2013; 369: 2313-23.
- 6) Fischer et al. Lancet Haematol. 2017; 4: e75-e82.
- 7) Powell et al. Br J Haematol. 2015; 168: 124-34.
- 8) Sommer et al. Thromb Haemost. 2014; 112: 932-40.
- 9) Suppl. zu #8
- 10) Kershaw et al. Haemophilia. 2018; 24: 492-501.
- 11) Sommer et al. Int J Lab Hematol. 2020; 42: 350-358.
- 12) Sinegre et al. Haemophilia. 2020; 26:543-552.
- 13) Fukutake et al. Int J Lab Hematol. 2020; 42: 162-169.



## **Empfehlung zur Bestimmung der FIX:C-Aktivität von Idelvion**

### Struktur und Biochemie

Idelvion (Albutrepenonacog Alfa, CSL654, rFIX-FP [CSL Behring]) ist ein rekombinantes Fusionsprotein bestehend aus humanem Faktor IX und Albumin (rFIX-FP) mit einem Gesamtmolekulargewicht von ca. 125 kDa (1). Die Fusion mit Albumin bewirkt eine Verlängerung der Zirkulationshalbwertszeit von rFIX aufgrund der pH-Wert abhängigen Bindung von Albumin an den neonatalen FC-Rezeptor (FcRn) im Rahmen des physiologischen Albumin-Recyclings (2). Das Albumin-Molekül findet sich hierbei in dem als Gesamtmolekül exprimierten rFIX-FP über einen durch den TF/FVIIa-Komplex bzw. FXIa spaltbaren Linker an FIX gekoppelt. Hierdurch wird gewährleistet, dass im Rahmen der Aktivierung von rFIX-FP neben dem FIX-Aktivierungspeptid auch das Albumin von rFIX-FP abgetrennt wird, was für die Generierung eines ausreichend funktionellen FIXa-Moleküls notwendig ist. Insgesamt liegt die spezifische Aktivität (IU/mol) von rFIX-FP, ermittelt über einen aPTT-basierten Einstufen-Test unter Verwendung von Pathromtin SL (Siemens; Aktivator: Silizium-Dioxid-Partikel), bei ca. 50% der von konventionellen rekombinanten (rFIX) oder plasmabasierten (pdFIX) FIX-Produkten (1,3).

### Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit

In einer initialen Einzeldosis-Eskalations-Studie zeigte sich in einer Gruppe aus 13 Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX < 2%) unter einer Dosis von 50 IU rFIX-FP/kg Körpergewicht (KG) eine mittlere Halbwertszeit von ca. 92 h. Im Vergleich zu den zuvor in diesen Patienten eingesetzten konventionellen FIX-Präparaten entspricht dies einer ca. 5-fachen Verlängerung im Vergleich zu rekombinanten und einer ca. 6-fachen Verlängerung im Vergleich zu plasmabasierten Produkten. Zudem lagen die Plasmaspiegel 30 min nach der Applikation von rFIX-FP im Vergleich zu den konventionellen FIX-Präparaten um Mittel um 23% (pdFIX) bis 42% (rFIX) höher (4). Bei einer prophylaktisch eingesetzten Konzentration von 40 IU rFIX-FP /kg KG 1 x wöchentlich wurde bei Erwachsenen ein mittlerer Talspiegel von 20% FIX:C beobachtet (5). Unter 35-50 IU rFIX-FP/kg KG 1 x wöchentlich wurde bei Kindern und Jugendlichen ein medianer Talspiegel von 13,4% FIX:C beschrieben (6). Im Rahmen größerer orthopädischer Operationen wurden im Median 87,2 IU rFIX-FP/kg KG präoperativ verabreicht, der mediane perioperative Gesamtverbrauch (14 Tage post-OP) lag bei 375 IU rFIX-FP/kg KG (7).

### Eigenschaften von Idelvion in FIX:C Testsystemen

Während Pathromtin SL (PSL), welches auch für das „Potency labelling“ von Idelvion eingesetzt wird (8), als aPTT-Reagenz zur Bestimmung der Aktivität von Idelvion als gut geeignet ausgewiesen werden konnte (4,9), wurde ebenfalls beschrieben, dass während des klinischen Entwicklungsprogramms von Idelvion eine aPTT-Reagenz-abhängige Variabilität der Bestimmung der Aktivität von Idelvion beobachtet wurde (10). Im Rahmen der Auswertung sowohl einer gezielt vor diesem Hintergrund durchgeführten Feldstudie als auch der aus den klinischen Studien vorliegenden Daten wurde der Schluss gezogen, dass in verschiedenen Laboratorien durchgeführte Einstufen-Tests unter der Verwendung verschiedener aPTT-Reagenzien zu vergleichbaren Ergebnissen führten, mit der Ausnahme, dass unter der Verwendung von Actin FS (Siemens, Ellagsäure) als auch CK Prest (Stago, Kaolin) eine deutliche Unterbewertung von Idelvion beobachtet wurde (10). Es ist dies die Information, welche auch in die aktuelle Packungsbeilage von Idelvion Einzug gefunden hat, wobei der Fall CK Prest generisch auf Kaolin-basierte aPTT-Reagenzien angewendet wird (11).

>



In einer weiteren, aktuelleren Studie wurden Postinfusionsproben von Patienten unter Behandlung mit Idelvion mittels Einstufen-Tests unter Verwendung verschiedener aPTT-Reagenzien als auch mittels zweier zur Verfügung stehender, chromogener Testverfahren zur Bestimmung der FIX-Aktivität untersucht (BIOPHEN Factor IX [Hyphen] und ROX Factor IX [Rossix]) (8). Hierbei wurde festgestellt, dass, bezugnehmend auf den Einsatz von PSL, unter der Verwendung von Actin (Siemens, Ellagsäure), APTT SP (IL Werfen, kolloidales Silica) sowie SynthASil (IL Werfen, kolloidales Silica) vergleichbare Ergebnisse (<10% Abweichung) im Einstufen-Test erzielt wurden, während eine Unterschätzung von Idelvion von mehr als 30% unter der Verwendung von Actin FS aber auch Actin FSL (Siemens, Ellagsäure) bestätigt bzw. beschrieben wurde. Eine Überbewertung von Idelvion von mehr als 35% fand sich dagegen unter der Verwendung von SynthAFax (IL Werfen, Ellagsäure) im Einstufen-Test als auch unter der Analyse der Proben mit den beiden chromogenen Testverfahren (8). In einem Review-Artikel zu dieser Thematik wird zusätzlich das aPTT-Reagenz STA-PTT A (Stago, Silica-Partikel) als zur Bestimmung der Aktivität von Idelvion geeignet (relative Abweichung <30%) ausgewiesen (9). Die vorstehend beschriebenen Daten konnten in neueren Studien bestätigt werden (12,13).

#### Empfohlene Testsysteme zur Bestimmung der Aktivität von Idelvion

Auf Basis der bisher publizierten Daten kann, wie vorstehend dargestellt, die Anwendung von Einstufen-Tests nur unter Verwendung der nachfolgend entsprechend ausgewiesenen aPTT-Reagenzien zur Bestimmung der Aktivität von Idelvion explizit empfohlen werden. Von der Verwendung chromogener Testverfahren für die Bestimmung der Aktivität von Idelvion muss hingegen abgeraten werden:

#### **aPTT-Reagenzien:**

##### **Aktivator: Ellagsäure / Polyphenol**

- ✓ Actin (Siemens)
- ✗ Actin FS (Siemens)
- ✗ Actin FSL (Siemens)

##### **Aktivator: Silica**

- ✓ Pathromtin SL (Siemens)
- ✓ APTT SP (IL Werfen)
- ✓ SynthASil (IL Werfen)
- ✓ STA PPT A (Stago)

##### **Aktivator: Kaolin**

- ✗ CK Prest (Stago)

#### **Chromogene Testverfahren:**

- ✗ BIOPHEN Factor IX chromogener Test (Hyphen) /
- ✗ Faktor IX chromogen (Siemens)
- ✗ ROX Factor IX chromogener Test (Rossix)

#### **Legende:**

- ✓ kann verwendet werden
- ✗ von der Verwendung wird abgeraten

>



## Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung Ständige Kommission Labor (STAEKOLA)

Empfehlungen zur Bestimmung der FIX:C-Aktivität bei Behandlung mit halbwertverlängerten FIX-Produkten

### Literatur (Idelvion)

- 1) Metzner et al. Thromb Haemost. 2009; 102: 634-44.
- 2) Chia et al. J Biol Chem. 2018; 293: 6363-73.
- 3) Schulte S. Thromb Res. 2009; 124 Suppl.2: S6-8.
- 4) Santagostino et al. Blood. 2012; 120: 2405-11.
- 5) Santagostino et al. Blood. 2016; 127: 1761-9.
- 6) Kenet et al. Thromb Haemost. 2016; 116: 659-68.
- 7) Négrier et al. Haemophilia. 2016; 22: e259-66.
- 8) St Ledger et al. Haemophilia. 2016; 22 (Suppl 4): 60 (Abstract).
- 9) Kitchen et al. Semin Thromb Hemost. 2017; 43: 331-7.
- 10) Bowyer et al. Haemophilia. 2018; 24 (Suppl 1): 56 (Abstract P053).
- 11) Packungsbeilage Idelvion; Stand: 12/2017.
- 12) Horn et al. J Thromb Haemost. 2019; 17: 138-148.
- 13) Pouplard et al. Haemophilia. 2019; 25: e327-e330.



## **Empfehlung zur Bestimmung der FIX:C-Aktivität von Refixia**

### Struktur und Biochemie

Refixia (nonacog beta pegol, N9-GP [Novo Nordisk]) ist ein (glyko)PEGylierter, rekombinanter humaner Faktor IX (rFIX, N9) mit einem Gesamtmolekulargewicht von ca. 95 kDa. Hierbei findet sich ein 40 kDa PEG-Molekül selektiv an eines der N-gebundene Glykane im Aktivierungspeptid des rFIX-Moleküls konjugiert. Aufgrund der Lokalisation der PEG-Modifikation unterscheidet sich N9-GP nach der Aktivierung strukturell und auch funktionell nicht von aktiviertem rFIX (N9). Allerdings führt die PEGylierung zu einer im Vergleich zu N9 um ca. 50% erniedrigten katalytischen Effizienz der Aktivierung von N9-GP durch den TF/FVIIa-Komplex. Im Gegensatz hierzu erscheint die Aktivierung von N9-GP durch aktivierten FXI (FXIa) nicht beeinflusst zu sein (1).

### Pharmakokinetik und klinische Wirksamkeit

In einer Einzeldosis-Eskalations-Studie in 15 Patienten mit schwerer Hämophilie B (FIX < 2%) wurde für Refixia eine mittlere Halbwertszeit von 92,7 h ermittelt. Dies entspricht einer ca. 5-fachen Verlängerung im Vergleich zu den zuvor in diesen Patienten eingesetzten konventionellen FIX-Präparaten. Zudem lagen die Plasmaspiegel 30 min nach der Applikation von Refixia im Vergleich zu den konventionellen rekombinanten bzw. plasmabasierten FIX-Präparaten im Mittel um 94% bzw. 20% höher (2). Unter der letztlich zur Prophylaxe eingesetzten Konzentration von 40 IE Refixia / kg Körpergewicht (KG) 1 x wöchentlich, wurden mittlere Talspiegel von 27% FIX:C bei Erwachsenen und 17% FIX:C bei Kindern und Jugendlichen beobachtet (3). Im Rahmen größerer chirurgischer Eingriffe wurde bei einem präoperativen Bolus von 80 IE Refixia / kg KG ein ausreichender hämostatischer Effekt am Tage der Operation erzielt (4).

### Eigenschaften von Refixia in FIX:C Testsystemen

Im Rahmen von in-vitro Studien wurde Refixia in unterschiedlichen finalen Konzentrationen zu kongenitalem FIX-Mangelplasma pipettiert und diese Ansätze in verschiedene, aPTT-basierte Einstufen-Gerinnungstests und zwei chromogene Testsysteme zur Bestimmung der FIX-Aktivität eingesetzt. Hierbei wurden mit den beiden chromogenen Testverfahren akzeptable Ergebnisse erzielt, was auch durch die Analyse von Postinfusionsproben bestätigt wurde (5-7). Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei den Einstufen-Gerinnungstests, dass die relativ zu den eingesetzten plasmabasierten FIX-Kalibratoren ermittelten Aktivitäten von Refixia abhängig von dem verwendeten aPTT-Reagenz waren. So wurden unter Polyphenol- bzw. Ellagsäure-basierten aPTT-Reagenzen zum einen akzeptable (z.B. STA-Cephascreen [Stago] oder SynthAFax [IL Werfen]), aber auch um bis zu 70% unterschätzte Aktivitätswerte ermittelt (etwa Actin FS [Siemens]). Ein uneinheitliches Bild zeigte sich auch bei Silica-basierten aPTT-Reagenzien. Während SynthASil (IL Werfen, kolloidales Silica) zu einer Unterbewertung von mehr als 50% führte, wurden etwa unter Verwendung von Pathromtin® SL (Siemens, Silizium-Dioxid-Partikel) die Aktivitätswerte von Refixia um mehrere hundert! Prozent überschätzt (5, 6). Als Ursache für letztgenannten Effekt konnte nachgewiesen werden, dass die Anwesenheit von Silica zu einer Aktivierung von Refixia durch FXIa aber auch Kallikrein schon während der Inkubationsphase des aPTT-Reagenzes in der Abwesenheit von freien Ca<sup>2+</sup>-Ionen führt (8).

>





### Empfohlene Testsysteme zur Bestimmung der Aktivität von Refixia

Wie vorstehend dargestellt eignen sich chromogene Testverfahren (5-7) und nur ausgewählte Einstufen-Gerinnungstests bzw. aPTT-Reagenzien für eine zuverlässige Bestimmung der Aktivität von Refixia. Im Rahmen von in 2017 und 2019 veröffentlichten Studien wurden die nachfolgend entsprechend ausgewiesenen Testsysteme für den Nachweis von Refixia unter Verwendung plasmabasierter Kalibratoren qualifiziert bzw. als verwendbar deklariert (9, 10). Diese Testsysteme werden somit auch an dieser Stelle empfohlen.

#### aPTT-Reagenzien:

##### **Aktivator: Ellagsäure / Polyphenol**

- ✓ Cephascreen (Stago)
- ✓ SynthAFax (IL Werfen)
- ✓ DG Synth (Grifols)
- ✗ Actin (Siemens)
- ✗ Actin FS (Siemens)
- ✗ Actin FSL (Siemens)

##### **Aktivator: Silica**

- ✗ Pathromtin SL (Siemens)
- ✗ APTT SP (IL Werfen)
- ✗ SynthASil (IL Werfen)
- ✗ STA PPT A (Stago)
- ✗ TriniCLOT (Stago)
- ✗ Dapttin TC (Technoclone)

##### **Aktivator: Kaolin**

- ✗ CK Prest (Stago)

#### Chromogene Testverfahren:

- ✓ BIOPHEN Factor IX chromogener Test (Hyphen) /
- ✓ Faktor IX chromogen (Siemens)
- ✓ ROX Factor IX chromogener Test (Rossix)

#### Legende:

- ✓ kann verwendet werden
- ✗ von der Verwendung wird abgeraten

#### Literatur

- 1) Østergaard et al. Blood. 2011; 118: 2333-41
- 2) Negrier et al. Blood. 2011; 118: 2695-701
- 3) Tiede et al. Haemophilia. 2017; 23: 547-555.
- 4) Escobar et al. Haemophilia. 2017; 23: 67-76.
- 5) Holm et al. J Thromb Haemost. 2013; 11: 828 (P3.49)
- 6) Bowyer et al. J Thromb Haemost. 2016; 14: 1428-35.
- 7) Young et al. Haemophilia. 2017; 23: e528-e530.
- 8) Rosén et al. J Thromb Haemost. 2016; 14: 1420-7.
- 9) Tiefenbacher et al. J Thromb Haemost. 2017; 15: 1901-1912.
- 10) Ezban et al. Haemophilia. 2019; 25: 154-161.