

Aus dem Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Hereditärer Mangel an hochmolekularem Kininogen: systematisches Review
bekannter Fälle, klinisch-epidemiologische Zusammenfassung und Etablierung von
differenzierten Diagnosekriterien

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Sarah Krutmann
aus Wickede/Ruhr

Mainz, 2024

Tag der Promotion: 09.02.2024

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
2 Literaturdiskussion	1
2.1 Kininogene – Proteinstruktur und molekulargenetischer Hintergrund	1
2.2 HK-Funktion im Kallikrein-Kinin-System und Contact-activated-system.....	3
2.2.1 Kontaktsystem (Contact activated system, CAS).....	4
2.2.2 Kallikrein-Kininogen-System	4
2.3 Pathophysiologie.....	6
2.3.1 HK abhängige Pathologie der Hämostase	6
2.3.2 Leukozytenmigration	8
2.3.3 Kardiovaskuläres System.....	9
2.3.4 Bakterielle Infektionen und Sepsis	10
2.3.5 Virusinfektionen.....	10
2.3.6 Allergische Reaktion	11
2.3.7 Hereditäres Angioödem	12
2.3.8 High Molecular Weight Kininogen und Alzheimer Demenz.....	13
2.4 HK-Defizienz	13
3 Material und Methoden	15
3.1 Fragestellung und Studienaufbau	15
3.2 Literaturrecherche.....	15
3.3 Patientenakquise	18
3.4 Etablierung von Definitionskriterien des Kininogen-Mangels.....	18
3.5 Klinische Daten	19
3.6 Laborchemische und genetische Daten	19
3.7 Mathematische und statistische Analyse	20
4 Ergebnisse	21
4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche.....	21
4.2 Ergebnisse der Patientenakquirierung.....	22
4.3 Ergebnisse der Datenerhebung klinischer und laborchemischer Daten und statistische Auswertung.....	23
4.3.1 Studienkollektiv	23
4.3.2 Basisdaten	23
4.3.3 Klinische Ereignisse	26
4.3.4 Laborchemische Daten	28
4.4 Diagnosekriterien	31

4.5	Publikation	31
5	Diskussion	32
5.1	Studienkritik	32
5.1.1	Studienaufbau	32
5.1.2	Statistische Auswertung.....	35
5.2	Das Krankheitsbild	36
5.2.1	Definition	36
5.2.2	Epidemiologie.....	36
5.2.3	Ätiologie	37
5.2.4	Klinik.....	38
5.2.5	Diagnostik	40
5.2.6	Therapie	43
5.2.7	Komplikationen und Prognose	43
5.3	Pharmakotherapie im Zusammenhang mit CAS und KKS	45
5.3.1	Orale Antikoagulation.....	45
5.3.2	HK-Inhibitoren	46
5.4	Register für Fälle mit HK-Defizienz.....	46
6	Zusammenfassung	49
7	Literaturverzeichnis.....	50
8	Anhang	59
8.1	Das ISTH/SSC Bleeding Assesment Tool	59
8.2	Formulare und Tabellen für Kooperationspartner.....	60
8.2.1	Informed Consent.....	60
8.2.2	Unterlagen für die Kooperationspartner inkl. Tabellen für die Datenerhebung 61	
8.3	Ausgeschlossene Studien und Begründung.....	64
8.4	Epidemiologische Untersuchung aller Patienten und der Indexfälle.....	65
8.4.1	Analyse aller Fälle.....	65
8.4.2	Analyse der Indexfälle.....	65
8.5	Detaillierte Ergebnisse	67
8.5.1	Basisdaten	67
8.5.2	Blutungskomplikationen	69
8.5.3	Thrombembolische Ereignisse.....	74
8.5.4	Begleiterkrankungen	76
8.5.5	Laborparameter.....	80
8.5.6	Andere gemessene Faktoren.....	82
8.6	PRISMA-Checkliste 2020	88
8.6.1	PRISMA-Checkliste für Abstracts	91

9	Danksagung.....	93
10	Tabellarischer Lebenslauf.....	94

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme, Angiotensin-Converting-Enzym
ACE2	Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2)
AD	Alzheimer Erkrankung (Alzheimer's disease)
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
A β -Plaques	Amyloid-beta-Plaques
B1R	Bradykinin-1-Rezeptor
B2R	Bradykinin-2-Rezeptor
BK	Bradykinin
C1-Inh	C1-Esterase-Inhibitor
D1-6	Domäne 1-6
DDAVP	Desmopressin
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
FFP	Fresh Frozen Plasma
FXII	Faktor, Gerinnungsfaktor XII (II-XII)
HAE	Hereditäres Angioödem
HK	High molecular weight Kininogen
Ag	High Molecular Weight Kininogen-Antigen
C	High Molecular Weight Kininogen Clotting-Activity
HKa	aktiviertes High molecular weight Kininogen
HSV-1	Herpes Simplex Virus Typ I, Herpes Simplex Virus Typ I
IQR	Interquartilenbereich
kDa	Kilodalton - atomare Masseneinheit
KHK	koronare Herzkrankheit
KKS	Kallikrein-Kininogen-System
LK	Low molecular weight Kininogen
Lys-BK	Lys-Bradykinin
MS	Multiple Sklerose
NETs	Neutrophil extracellular Traps
NO	Stickstoffmonoxid
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PGI ₂	Prostazyklin 2
PK	Plasmakallikrein
C	Prekallikrein Clotting Activity (Gerinnungsaktivität)
PK:Ag	Präkallikrein Antigen
PPSB	Prothrombinkonzentrat
PRCP	Prolylcarboxypeptidase
PT	Prothrombinzeit
RAAS	Renin-Aldosteron-Angiotensin-System
SARS	Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom
SMC	Muscularis, glatte Muskulatur des Endothels, smooth muscle cells, SMC)
TK	Gewebskallikrein (tissue kallikrein)
TT	Thrombinzeit, thrombin time
vWD	von-Willebrand-Disease

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Molekülstruktur der Kininogene.....	2
Abbildung 2: Ablauf der Gerinnungskaskade und des KKS:	3
Abbildung 3: Bradykinin-Bildung, Abbau und Rezeptoren.....	6
Abbildung 4: Darstellung der Angriffspunkte der medikamentösen Therapie des HAE.	12
Abbildung 5: Literaturrecherche und Suchstrategie	17
Abbildung 6: Literaturrecherche	21
Abbildung 7: Studienstruktur	23
Abbildung 8: Verteilung verschiedener Ethnien innerhalb Studienpopulation.	24
Abbildung 9: Vergleiche der Laborparameter von HK, PK und Gesunden.....	30
Abbildung 10: Flowchart zur Darstellung der diagnostischen Schritte zur Identifikation einer HK Defizienz.	41

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der in der Literatur beschriebenen Eigennamen der HK-Defizienz.....	15
Tabelle 2 Baseline-Daten der Studienpopulation:	24
Tabelle 3 Darstellung der klinischen Ereignisse in der HK-defizienten Studienpopulation inklusive Berechnung der Lebenszeitprävalenz sowie des mittleren Alters bei Eintreten des Ereignisses. Konfidenzintervall (CI) der relativen Häufigkeit nach Wilson mit Kontinuitätskorrektur, CI der Inzidenzrate nach Byar/Poisson.	28
Tabelle 4 Durchschnittliche Angaben zur Konzentration von HK-C (Kininogen-Gerinnungsaktivität) HK-Ag (HK-Antigen-Konzentration) und zu PK-C(PK-Gerinnungsaktivität) PK-Ag (PK-Antigen) und der einzelnen Gerinnungsfaktoren der Kininogen-defizienten Studienpopulation und der Kontrollkohorte (PK-defiziente und gesunde Population (WT))....	28
Tabelle 7: Übersicht der Fälle mit Angabe zur BK-Freisetzung.....	31
Tabelle 8: Empfehlungen zur Laborchemischen Untersuchung von HK defizienten Patienten aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, TT: Thrombinzeit, PT: partielle Thrombinzeit, F: Faktor, LDL: low density Lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, TGA: Triglyceride, HbA1c.: Anteil an glykosyliertem Hämoglobin, HK:C: HK-Gerinnungsaktivität, HK:Ag: HK-Antigen, LK:Ag: LK-Antigen, PK:C: PK Gerinnungsaktivität, PK:Ag: PK- Antigen, BK: Bradykinin.....	48

1 Einleitung

Der hereditäre Kininogen-Mangel ist ein seltener autosomal-rezessiv vererbter Defekt des KNG1-Gens, bei dem es zu einem isolierten Mangel von hochmolekularem Kininogen (High Molecular Weight, HK) oder einem vollständigen Kininogen-Mangel (inkl. Low Molecular Weight Kininogen, LK) kommt (1). Kininogen übt als Bindeglied zwischen Gerinnungssystem und dem unspezifischen Immunsystem eine Vielzahl an physiologischen Prozessen aus: Als Bestandteil des Kontakt-Systems (Contact activated System) ist hochmolekulares Kininogen an der frühen intrinsischen Gerinnungskaskade beteiligt und als Teil des Kallikrein-Kininogen-Systems unter anderem für die Bildung von Bradykinin verantwortlich. Es spielt ferner eine bedeutende Rolle in der Ätiopathogenese diverse Erkrankungen, unter anderem entzündlicher, allergischer oder infektiologischer Art und steht neben anderen Bestandteilen des Gerinnungssystems im Fokus gegenwärtiger Pharmaforschung, z.B. bei der Entwicklung neuer Antikoagulanzen oder der Therapie des hereditären Angioödems (1-3).

Die ersten klinischen Fälle von Kininogen-Defizienz wurden relativ zeitgleich in den 1970er Jahren beschrieben, weswegen es zu einer uneinheitlichen Namensgebung, entsprechend dem Familiennamen der Indexpatienten, z.B. Williams, Fitzgerald und Fleaujeac kam (4-6). Eine systematische Evaluation klinischer, molekulargenetischer und epidemiologischer Daten von Patienten mit hereditärem Kininogen-Mangel fehlt zum jetzigen Zeitpunkt, sodass es bisher zu umständlichen diagnostischen Abläufen und mitunter auch zu Fehldiagnosen kommt (1, 7). Primär kommt es bei einem vollständigen Kininogen-Mangel zu einer symptomlosen Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) (5, 8). Auf Grund der verlängerten aPTT durchlaufen Patienten mit hereditärem Kininogen-Mangel zeitaufwändige, nicht zwangsläufig notwendige Untersuchungen oder erhalten nicht indizierte Behandlungen, z.B. im präoperativen Setting (9).

Im Folgenden werden die Kenntnisse zur Physiologie und Pathophysiologie von Kininogen und seinem Mangel zunächst anhand einer ausführlichen Literaturdiskussion narrativ vorgestellt. Ziel der Arbeit ist es, anschließend in Form eines systematischen Reviews weltweit alle beschriebenen Patienten mit hereditärem HK-Mangel zu erfassen und durch eigene erhobene Fälle zu ergänzen. Aus den vorliegenden Daten werden klinische, laborchemische und molekulargenetische Hintergründe diskutiert und Diagnosekriterien für den hereditären HK-Mangel vorgeschlagen. Abschließend wird ein Ausblick für mögliche Folgen für den klinischen Alltag und weitere wissenschaftliche Ansatzpunkte beleuchtet sowie die Möglichkeiten, die sich aus der Schaffung eines Registers aller HK-defizienter Fälle bieten, diskutiert.

Diese Arbeit ist Teil eines Kooperationsprojektes zwischen dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin und dem Centrum für Thrombose und Hämostase (CTH) der Universitätsmedizin Mainz, welches bereits erfolgreich im Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH) veröffentlicht werden konnte (10).

2 Literaturdiskussion

2.1 Kininogene – Proteinstruktur und molekulargenetischer Hintergrund

Kininogene sind Glykoproteine, welche ausgehend vom KNG1 Gen hauptsächlich in den Hepatozyten synthetisiert werden. KNG1 ist auf Chromosom 3q35 lokalisiert (11). Auf Grund von unterschiedlichen Splicevorgängen werden zwei Varianten, Low Molecular Weight Kininogen (LK) und High Molecular Weight Kininogen (HK) unterschieden (Abbildung 1). Sie variieren in Teilen ihrer Proteinstruktur und erfüllen unterschiedliche Funktionen. Im Plasma liegt LK in höherer Konzentration (~1.3 µmol/l) als HK (~0.67 µmol/l) vor (12-14). Im Folgenden soll der Fokus vor allem auf den Eigenschaften von HK liegen.

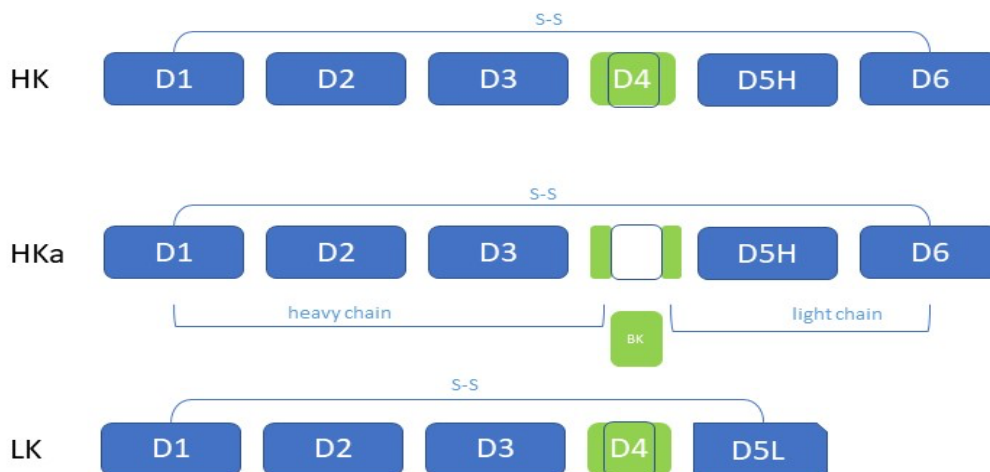


Abbildung 1 Molekülstruktur der Kininogene.

Es lassen sich drei Formen unterscheiden. High Molecular Weight Kininogen (HK), gespaltenes, aktiviertes HK (HKa), und Low Molecular Weight Kininogen (LK). HKa entsteht durch Abspaltung von Bradykinin (BK) aus HK. Es entsteht nach Spaltung eine leichte Kette (light chain) und eine schwere Kette (heavy chain). Auch aus LK kann ein Kinin gespalten werden (grüne D4 Domäne). Die Moleküle sind aus unterschiedlichen Domänen (D1-6) zusammengesetzt und werden unter anderem über eine Disulfidbrücke verbunden (S-S). HK besteht aus 6 Domänen. LK aus 5 Domänen. D1-4 sind sowohl bei HK als auch bei LK identisch. Die unterschiedlichen Domänen zeigen unterschiedliche Funktionen. D1- Cystein Protease Inhibition, D2 – Cystein Protease Inhibition, D3 – Endothelbindung, Cystein Protease Inhibition, Thrombospondin-1 Bindung, D4- Kinin-Domäne, Schnittstelle für die Bradykinin-/Lys-Bradykinin-Freisetzung aus HK und LK, D5- Bindung an anionische körperfremde Oberflächen, uPAR assoziierte Bindung, D6- PK- und FXII-Bindung, Gerinnungsfunktion (15).

HK besteht aus 626 Aminosäuren (nach Abspaltung des Signalpeptids aus 18 Aminosäuren bei Sekretion aus der Leber) und weist eine Molekülmasse von 70 kDa auf. Allerdings kann es nach mehreren posttranslationalen Modifikationen (u.a. Glykosylierungen an 12 Aminosäuren) ein Gewicht von bis zu 120 kDa erreichen (13, 16).

Der strukturelle Aufbau der Kininogene beinhaltet 5-6 Domänen (D1-6). HK und LK zeigen nach dem Splicevorgang vier gleiche Domänen, während sie sich in der fünften Domäne unterscheiden und nur HK eine sechste Domäne aufweist (11, 15). Die Domänen 1-3 und 5-6 bestehen aus 120 Aminosäuren, Domäne 4 dagegen nur aus 26 Aminosäuren. Die Domänen eins bis drei sind Thiol- bzw. Cystein-Proteaseinhibitoren und somit nominell in der Lage z.B. den Proteinabbau in den Lysosomen, die Antigen-Prozessierung, Apoptose und einer Vielzahl anderer Funktionen zu hemmen (12, 17). Domäne drei ist zusätzlich für die Bindung an Endothelzellen und Thrombospondin 1 verantwortlich und ist dadurch an Funktionen wie Zellproliferation, Apoptose und Angiogenese beteiligt (18). Domäne vier ist die Kinin-Domäne. Hier können kurze proinflammatorische Peptide, die Kinine (z.B. Bradykinin (BK) oder Lys-Bradykinin (Lys-BK)), aus HK bzw. LK durch verschiedene Proteasen freigesetzt werden. Zu nennen sind hier vor allem Plasmakallikrein (PK) und Gewebekallikrein (TK). Durch die Spaltung kommt es zu einer Strukturänderung des HK und das zuvor einkettige Molekül wird zu zweikettigem aktiviertem HK (HKa), verbunden durch eine Disulfidbrücke. Zusätzlich zeigt HKa eine gesteigerte Aktivität der D5/D6 abhängigen Funktionen (11, 13). Diese Domänen sind vornehmlich für die Funktion von HKa im Gerinnungssystem und bei der bakteriellen Abwehr verantwortlich. So bindet Domäne fünf z.T. auch in Interaktion mit anderen Domänen an Endothelzellen, reaktive Oberflächen, Thrombozyten und Neutrophile (u-PAR-assozierte Bindung, gC1qR und Cytokeratin 1 vermittelt) (11, 19). Dabei scheint HK auch an nicht aktivierten Thrombozyten in Abhängigkeit von der Zinkkonzentration binden zu können (20).

Es wird der Ablauf der Gerinnungskaskade, bestehend aus intrinsischem, extrinsischem Weg und der gemeinsamen Endstrecke dargestellt. Weiterhin werden die Verbindungen zum Kallikrein-Kinin-System (KKS) und zum Contact activated system (CAS, Bestandteile dunkelgrün markiert) demonstriert. Ausgangspunkt ist die Autoaktivierung von FXIIa an körperfremden Oberflächen. Über eine reziproke Aktivierung kann FXIIa Präkallikrein (PK) aktivieren und so die Spaltung von Bradykinin (BK) aus High Molecular Weight Kininogen (HK) induzieren. Es kommt über das KKS zu einer Bradykinin-vermittelten Entzündungsreaktion, einer HK vermittelten Freisetzung antimikrobieller Peptide (AMPs), einer Aktivierung des Komplementsystems (CS) und Aktivierung der Immunabwehr. Weiterhin kommt es CAS-vermittelt über die FXIIa zur Initiierung des intrinsischen Wegs der Gerinnung. Es kommt zur katalytischen Aktivierung von FXI zu FXIa und darüber zur Aktivierung von FIX. Dieser aktiviert im Beisein von FVIIIa FX zu FXa. Die Kaskade mündet in die gemeinsamen Endstrecke aus extrinsischem und intrinsischem Weg. Über den aktivierten FX unter Einfluss von FVa wird Thrombin (FIIa) aus Prothrombin (FII) generiert. Es gibt eine Vielzahl von Feedbackmechanismen (Pfeile). Der extrinsische Weg der Gerinnung mit seinen beteiligten Faktoren FVIIa und Tissue Faktor (TF) wird ebenfalls dargestellt (gelb hinterlegt). (2, 24).

2.2.1 Kontaktsystem (Contact activated system, CAS)

Das CAS ist ein proteolytisch initiiertes System, welches vornehmlich durch die Autoaktivierung von FXII zu FXIIa primär an negativ geladenen-, langsamer aber auch an positiv- oder neutral geladenen Oberflächen aktiviert wird. Dies führt zur Freisetzung von enzymatisch aktivem Kallikrein (PKa) aus Präkallikrein (PK) und initiiert die kontaktaktivierte plasmatische Blutgerinnung (s. Abbildung 2) (13). Das CAS baut somit primär auf das Vorhandensein von FXII auf. Neben der klassischen, in *in vitro*- Aktivierung von FXII an anionischen Oberflächen zeigten neuere Studien auch eine Autoaktivierung durch biologisch relevante Oberflächen wie Proteinaggregate, Polyphosphate aus Thrombozyten, freiliegendes Gewebskollagen, DNA, RNA, Amyloid Plaques und Zellwände von Bakterien. (11, 23). Auch PK und FXI autoaktivieren zu einem geringeren Anteil an entsprechenden Oberflächen (11). Die Autoaktivierung von Faktor XII allein ist sehr langsam und wird erst durch das Vorhandensein von HK und PK auf ein physiologisch bedeutsames Maß beschleunigt (im Rahmen der aPTT von initial >120 min auf ca. 20 Sekunden, Ausmaß stark abhängig vom verwendeten aPTT-Reagenz). Es kommt zur reziproken Aktivierung von FXII durch PKa zu FXIIa und zu einer Faktor XI-Aktivierung. Über die gemeinsame Endstrecke über FX, FV und FII (Prothrombin) wird die Thrombinbildung (FIIa), die Fibrinbildung und die Ausbildung eines Fibrinthrombus im Plasma initiiert. Im Zusammenspiel mit den zellulären Blutbestandteilen kommt es schließlich zur Hämostase (23). Des Weiteren kann PK Plasminogen zu Plasmin spalten und stellt somit eine Schnittstelle zwischen Gerinnung und Fibrinolyse dar (23).

Inhibiert wird das CAS über den C1-Esterase-Inhibitor (C1-Inh). Dieser hemmt sowohl die Funktion von FXIIa als auch von PKa. FXIIa kann weiterhin durch alpha 1- Antitrypsin und Plasmionogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) gespalten und inaktiviert werden. Long et al. zählen den C1 Esterase Inhibitor als eigenen Bestandteil des Kontaktsystems wohingegen er regulär dem Komplementsystem zugeordnet wird (2, 23).

2.2.2 Kallikrein-Kininogen-System

Während das CAS über FXII zur Thrombingenerierung führt, ist die Funktion des KKS hingegen hauptsächlich auf die Kallikrein-abhängige Spaltung der Kininogene und die Freisetzung von Kininen begründet (25). Bestandteile des KKS sind dabei neben den Kallikrein (PK und TK), die Kininogene HK und LK und die Kinine (25). Zu den Kininen gehören die Peptidhormone Bradykinin (BK) und Kallidin, letzteres wird auch Lys-Bradykinin (Lys-BK) genannt (13, 22). BK und Lys-BK unterscheiden sich dabei durch eine N-terminale Lysin-Einheit (26). Laut Tabassum et al. gibt es zwei generelle Wege der Freisetzung von BK. Einen weniger erforschten, intrazellulären Weg über die Aktivierung von TK zu aktiviertem Gewebskallikrein (TKa) und die Spaltung von LK, sowie einen FXII abhängigen Weg über PK und HK mit welchem sich diese Arbeit primär beschäftigt (s. Abbildung 3) (27).

HK und FXII binden mit gleicher Affinität an Thrombozyten und Endothelzellen. Bindungsrelevante endotheliale Rezeptoren für HK sind dabei gC1qR, CKq und u-PAR. Diese

spielen in der Regulation des KKS eine Rolle und stellen eine Verbindung zum Komplementsystem dar (28). Weiterhin wird die Aktivierung des KKS über C1-Inh, α_2 -Makroglobulin und Antithrombin III reguliert (28).

Das KKS initiiert primär proinflammatorische Prozesse, so spielt das KKS eine wichtige Rolle bei der Abwehr gegenüber Bakterien und Viren (11, 23, 28). Eine basale Freisetzung der Kinine besteht dabei kontinuierlich. Im Rahmen von Entzündungsreaktionen und Gewebsverletzung kann die Spaltung der aktiven Peptide allerdings hochreguliert werden (25). Eine Aktivierung des KKS kann dabei zusätzlich über bestimmte weitere Proteine oder Aggregate wie z.B. auch über Plasmin, Prolylcarboxypeptidase (PRCP), extrazelluläres HSP90 und fehlgefaltete Proteinaggregate initiiert werden (28).

Bradykinin wird parakrin sezerniert und hat eine kurze Lebensdauer von ca. 30 s (28). Die Wirkung der Kinine (im Weiteren insbesondere die von BK) werden über G_q - bzw. G_i -gekoppelte Rezeptoren vermittelt (25). Es sind zwei BK-Rezeptoren beschrieben. Der B2-Rezeptor (B2R) und der B1-Rezeptor (B1R). B2R ist der führende Rezeptor, der konstitutiv auf einer Vielzahl von Zellen, z.B. Endothelzellen, Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems exprimiert wird (11). Ein Einfluss auf andere Zellarten wie Enterozyten, Kardiomyozyten, Fibroblasten, quergestreifte Muskelzellen wird angenommen, allerdings ist die klinische Bedeutung bislang unklar (28). Über den B2R ist BK auch an der Entstehung von Fieber beteiligt und induziert eine Kontraktion der glatten Muskulatur in Uterus, Darm und Bronchien. Über die Bronchokonstriktion kann der Atemwegswiderstand BK-abhängig erhöht werden (27). Bezüglich der BK-vermittelten Wirkungen auf das inflammatorische und nozizeptive System ist vorwiegend ein weiterer Rezeptor, der B1R, relevant. Die B1R Expression wird im Gegensatz zum B2R bei Trauma oder Inflammation selektiv Cytokin-gesteuert und z.B. über IL-1 β induziert (29). BK bindet an B1R auf nicht-myelinisierte afferente Nervenzellendigungen und kann so Schmerz Wahrnehmung und eine Reflexantwort des autonomen Nervensystems auslösen (28, 30). BK ist im intravaskulären Raum ein starker Stimulator für die Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO), Prostazyklin (PGI₂) und Gewebsplasminogen. Weiterhin kommt es zu Interaktionen mit Rezeptoren des RAAS und somit zu einer Beteiligung an der Regulation des renalen Blutflusses, des Blutdrucks und der Diurese. BK sorgt über seine Signalwege für einer Steigerung der Gefäßpermeabilität, einer Vasodilatation und folglich zu einer kurzfristigen Senkung des Blutdrucks und beeinflusst über Chemotaxis die Invasion von Neutrophilen ins Gewebe (23). Durch die Kinin-abhängige Plasminogenaktivator-Aktivierung sowie durch die Hemmung der Thrombin-assoziierten Thrombozytenaktivierung zeigen die Kinine eine antithrombotische Wirkung (26). Die konsekutive Kinin-Produktion an intaktem Endothel durch endothelial gebundenes PK kann eine dortige Thrombusbildung unterdrücken (26). Am gesunden Gefäßendothel kommt es demnach Kinin-vermittelt zu einer antithrombotischen Wirkung, während es an geschädigtem Endothel CAS-vermittelt eher zu einer prohämostatischen Reaktion kommt (26). Auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit gestaltet sich die Bestimmung von BK-Spiegel schwierig. Diese zeigen sich nur bei deutlich gesteigerter Produktion wesentlich erhöht (28). Für den Abbau sind sowohl das Angiotensin Converting Enzyme (ACE), die Aminopeptidase P als auch die Metalloprotease Neutrale Endopeptidase relevant. Die Signalwege von BK spielen insbesondere in der Pathophysiologie des Hereditären Angioödems (HAE) eine bedeutende Rolle, der Abbau von BK ist beim ACE-Hemmer induziertem Angioödem relevant (28, 31, 32).

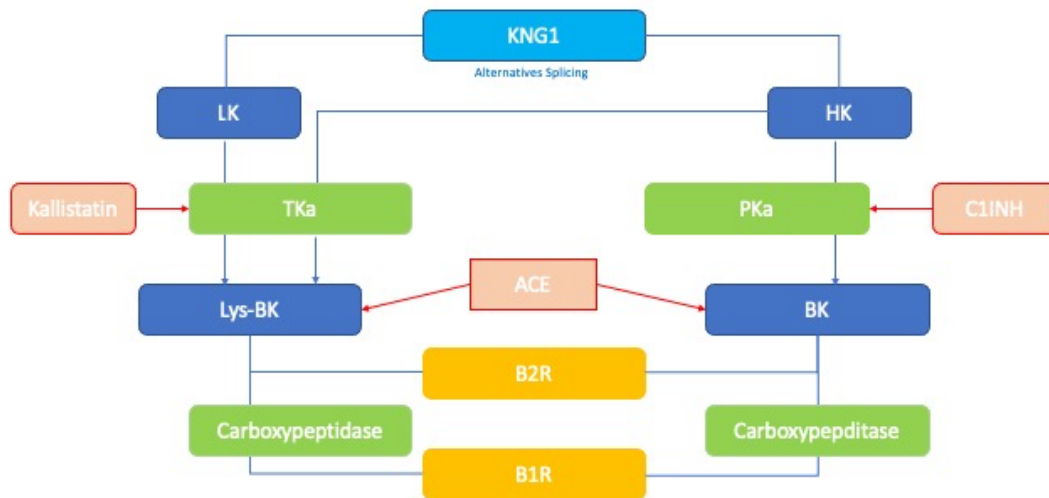


Abbildung 3: Bradykinin-Bildung, Abbau und Rezeptoren

Ausgehend von KNG1 werden durch alternatives Splicing die Kininogene HK und LK freigesetzt. Durch aktiviertes Gewebeskallikrein (tissue Kallikrein, TKa) oder Plamsakallikrein (PKa) wird Bradykinin (BK) oder Lys-Bradykinin (Lys-BK, Kallidin) gespalten. Dieser Vorgang kann über den C1-Esterase-Inhibitor (C1-Inh) oder Kallistatin inhibiert werden. Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) kann sowohl Lys-BK als auch BK inaktivieren. BK und Lys BK können B-2-Rezeptor (B2R) vermittelt ihre Funktionen ausüben. Über die Carboxypeptidase können BK und Lys-BK durch Abspaltung eines C-terminalen Argininrests am B1-Rezeptor (B1R) wirken. Abbildung angelehnt an: (25)

2.3 Pathophysiologie

Als Bestandteil des CAS und KKS ist HK, wie in den vorangegangenen Abschnitten erläutert an einer Vielzahl von Regelkreisen und Abläufen im menschlichen Organismus beteiligt, sodass auch Auswirkungen auf unterschiedliche physiologische und pathophysiologische Prozesse anzunehmen sind. Um mögliche zu erwartende Folgen der HK-Defizienz abzuleiten, werden im Folgenden die in der Literatur beschriebenen physiologischen und vor allem auch pathophysiologischen Zusammenhänge von HK als Bestandteil des CAS und KKS beschrieben. Hierbei wird nicht primär auf Untersuchungen an den HK-defizienten Fällen eingegangen, sondern vielmehr der wissenschaftliche Hintergrund anhand von Tierstudien und *in-vitro* Untersuchungen berichtet.

2.3.1 HK abhängige Pathologie der Hämostase

Thromboembolische Ereignisse sind eine der Hauptursachen für Morbidität und Mortalität in den Industrieländern und die Inzidenz ist durch die demographische Entwicklung im Sinne einer zunehmenden Alterung der Weltbevölkerung weiterhin steigend (33). Sowohl dem CAS als auch dem KKS werden Einflüsse auf die Entstehung von venösen und arteriellen Thrombosen nachgesagt (11). Dieses Potential ist der Hauptgrund, weshalb die Komponenten des CAS und des KKS in der letzten Zeit nach fast 60 Jahren wieder einen Zuwachs wissenschaftlichen Interesses genießen (33). In Tierstudien wurde eine verzögerte arterielle und venöse durch Endothelverletzung induzierte Thrombusbildung bei FXII-, HK-, oder PK-defizienten Mäusen beschrieben. Eine erhöhte Blutungsneigung oder anderweitige Einschränkungen der Hämostase werden trotz einer z.T. nicht messbar verlängerten aPTT anders als bei B2R-defizienten Mäusen jedoch nicht beobachtet (21). Kürzlich veröffentlichte Studien legen einen ähnlichen Effekt neuerdings auch bei anderen Säugetieren (Kaninchen, Primaten u.a.) nahe. Erste Ergebnisse aus Humanstudien (insbesondere FXI-Inhibitoren zur

postoperativen Thromboembolieprophylaxe nach elektiver Knie-TEP im Vergleich mit herkömmlicher Enoxaparin-Therapie) konnten diese Beobachtungen bestätigen. Laut Alban et al konnten allerdings insbesondere für FXII-Inhibitoren auch prothrombogenen Emboliefördernden Wirkungen beschrieben werden. PK-Inhibitoren, von denen z.B. Lanadelumab und Ecallantide in den USA zugelassen sind, werden aktuell hinsichtlich antikoagulativer Indikationen nicht weiterverfolgt. Allerdings scheinen FXI-Inhibitoren ein vielversprechendes antikoagulatives Potential zu bergen und werden weiterhin klinisch-pharmazeutisch erprobt. (2, 33, 34).

PK scheint neben der Beteiligung an der CAS-Aktivierung auch vermehrt über das KKS Einfluss auf die Thrombose-Entstehung zu nehmen. Ohne Anwesenheit von PK im Plasma zeigt sich im Mausmodell eine verringerte Expression des B2R, einhergehend mit einer erhöhten PGI₂-Konzentration und einer verringerten Gefäßwand-TF-Expression. Hieraus resultiert eine verringerte Thrombin-Bildung. Die Blutungszeit und Thrombozytenfunktion hingegen bleiben normal. Der Schutz vor Thrombosen durch einen PK-Mangel scheint somit über das KKS und die Gefäßwand-TF-Expression vermittelt zu werden und nicht primär über das CAS, welches auch ohne PK über die Autoaktivierung von FXII initiiert werden kann (11, 35). Auch bei B2R defizienten Mäusen wird eine Verzögerung der Thromboseentstehung beschrieben, was die pathophysiologischen Annahmen der PGI₂-abhängige Thrombus-Entstehung unterstützt (21). Allerdings zeigen diese Mäuse zusätzlich, im Gegensatz zu PK defizienten Tieren, eine inhibierte Kollagen-abhängige Thrombozyten-Aktivierung und infolgedessen auch Blutungen (21). Gegensätzlich zum Schutz vor thromboembolischen Ereignissen durch PK-Mangel lassen sich durch den beschriebenen Pathomechanismus auch Zusammenhänge mit der beobachteten Thromboseneigung bei Viruserkrankungen, z.B. dem SARS-CoV-2-Virus oder in Zusammenhang mit Corona-Impfungen beschreiben. Die Ereignisse können in Verbindung mit erhöhten BK-Spiegeln gebracht werden und sprechen für eine Aktivierung des KKS im Rahmen von Viruserkrankungen (siehe Abschnitt 2.3.5) (13).

Anhand von Mausversuchen lässt sich ein Einfluss von FXII, PK und HK auf das Auftreten von zerebralen Ischämien zeigen. HK, PK oder FXII defiziente Mäuse scheinen ein geringeres Risiko für das Auftreten ischämischer Schlaganfälle durch induzierte transiente Endothelverletzung (mittels Nylon-Filament-Versuchen) der Arteria cerebri media aufzuweisen. Allerdings wird bei den Untersuchungen zu PK nach ca. 3h eine Selbstkorrektur beobachtet. Dies ist möglicherweise auf die PK-unabhängigen Autoaktivierung von FXII zurückzuführen. Trotz des Fehlens von PK kommt es zu einer verzögerten Aktivierung des CAS. Der stärkste Effekt auf die Verzögerung vor einer Thrombose-Entstehung ist laut Schmaier et al. FXII zuzuschreiben, gefolgt von PK und HK. HK hat im Mausmodell den geringsten Effekt gezeigt (11, 21). Im Gegensatz zu FXII und HK defizienten Tieren ist der PK-abhängige Schutz vor induzierten Schlaganfällen auch in einem Langzeitverschlussmodell nachweisbar. Dies wird allerdings anderen Mechanismen z.B. veränderten Leukozyten-Aktivierung und -migration zugeschrieben (21). Es wird ebenfalls ein Schutz vor Malignom assoziierter Lungenembolie für Faktor XII und HK defiziente Mäuse angenommen (paraneoplastische Gerinnungsstörungen)(21). Momentan gibt es keine ausreichende Datenlage für eine Übertragung dieser Konzepte auf den Menschen (21).

Nicht nur im Rahmen iatrogen induzierter Gerinnungsprozesse bei Mäusen, sondern auch bei der humanen Disseminierten Intravasalen Gerinnung (DIC) kommt es zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems und intravasalen Thrombusbildung. Neue Studien beschreiben eine CAS abhängige Thrombinbildung im Zusammenhang mit der DIC-abhängigen Expressierung von NETs, thrombozytären Polyphosphaten und anderen negativ geladenen Oberflächen. Im Rahmen der DIC ist der FXIIa-Spiegel deutlich erhöht, während sich PK- und HK-Aktivität deutlich verringert darstellen. Diese Beobachtungen gehen mit der klinischen Schwere der DIC einher. Es wird angenommen, dass der Verbrauch von PK und HK im Rahmen der CAS Aktivierung Einfluss auf Kapillarpermeabilität, Ödembildung und Inflammation nimmt und mit an der Entstehung mikrovaskulärer Thromben beteiligt ist (36). Ob die HK-Aktivität oder PK-Aktivität als diagnostische Marker oder die Proteine als therapeutischer Ansatzpunkt dienen können, ist Gegenstand aktueller Diskussionen (36).

In der herkömmlichen antithrombotischen, antiembolischen Therapie gibt es eine Vielzahl etablierter Pharmazeutika: Thrombozytenaggregationshemmer (COX Inhibitoren, ADP-Rezeptorantagonisten und GPIIb/IIIa-Antagonisten) Heparine (niedermolekular, hochmolekular) Vitamin-K-Antagonisten und direkte orale Antikoagulantien (FXa/Thrombininhibitoren) (33). Allesamt bisher gebräuchlichen Antikoagulantien gehen allerdings mit einem mehr oder weniger erhöhtem Blutungsrisiko einher, sodass es zu relevanten Komplikationen z.B. gastrointestinaler- oder intrazerebraler Blutungen kommen kann (33). Durch die Entwicklung neuer Substanzen, die einerseits die pathologische Thrombosebildung hemmen, nicht aber die physiologische Hämostase beeinflussen verspricht man sich sicherere Therapieoptionen (33). Laut Schmaier et al. besitzt jedes der beteiligten Moleküle des CAS (HK, PK, FXII, FXI) eine Thrombose-protective Wirkung, ohne dabei die Hämostase generell zu beeinflussen. Bisher sind jedoch vornehmlich FXII (z.B. 3F7 (33)) und wie eingangs beschrieben FXI als Zielmoleküle untersucht worden. Sie sind bereits in der klinischen Forschung etabliert und es werden sogar Phase III Studien im Bereich der Antikoagulation bei artifiziellen Oberflächen (Stents, kathetergestützte Intervention etc.) eingesetzt. Sie versprechen klinisch relevante antithrombotische Wirkung, ohne ein erhöhtes Blutungsrisiko mit sich zu bringen (2, 21, 33). Die weitere klinische Erforschung einer zielgerichteten Hemmung von Bestandteilen des CAS als Angriffspunkt für eine Antikoagulation ist allerdings aufgrund der in der Routine etablierten Heparintherapie bei Katheter gestützten Eingriffen und Stent-Versorgungen, sowie der hohen Kosten einer solchen neuen Therapie erschwert (21).

Insgesamt sind die zu Grunde liegenden Mechanismen, wie FXII, PK und HK die Gerinnung beim Menschen beeinflussen, noch nicht ausreichend geklärt. Nichtsdestotrotz zeigt sowohl HK als auch FXII im Tierexperiment einen Schutz vor der Nylon-Filament-assoziierten Thrombosen. Weitere Untersuchungen am Menschen sind daher erforderlich, insbesondere auch hinsichtlich mögliche Langzeitfolgen einer möglichen Therapie, die mit der Hemmung der Bestandteile des CAS einhergehen könnten (11). Wie in den nächsten Abschnitten erläutert wird, wären Auswirkungen auf diverse andere Prozesse, wie z.B auf die Migration von Leukozyten, die Wundheilung, auf Angiogenese und Zellwachstum zu erwarten. (11, 21).

2.3.2 Leukozytenmigration

Faktor XII und PK beeinflussen die Leukozytenmigration ins Gewebe in dem Sinne, dass defiziente Mäuse eine geringere Leukozytenzahl im Gewebe als gesunde Tiere aufweisen. Eine Verringerung der Leukozytenzahl ist auch im Rahmen einer weniger starken Aktivierung der Leukozyten denkbar (21). Ebenso wurde bei einzelnen humanen Fällen bei FXII- und PK-Defizienz eine verringerte Leukozyten-Migration in induzierte Hautverletzungen beschrieben. Die detektierbaren Zellen bestanden vornehmlich aus Neutrophilen und Monozyten (37). Bei einem HK-defizienten Fall hingegen konnte in eine deutlich erhöhte Zellmigration im Wundbereich beschrieben werden. Laut Rebeck et al. waren hier vor allem Eosinophile sowie vereinzelte Basophile und Lymphozyten nachweisbar (37). Er erklärt dieses Phänomen damit, dass HK möglicherweise die Aufgabe eines physiologische Stopp-Signal erfüllt, um eine überschießende Leukozyten-Migration zu verhindern. Durch das Fehlen von HK würde dieses Signal wegfallen und es käme somit zur gesteigerten Einwanderung von Entzündungszellen. Ein Zusammenhang mit der Plasmin-induzierten Komplementaktivierung wird angenommen. Während bei FXII- oder PK-Defizienz die Plasmin- und Komplement-induzierte- Fibrin-abhängige und Kallikrein-bedingte Chemotaxis der Leukozyten vollends beeinträchtigt sind, scheint bei HK Defizienz möglicherweise ein physiologischer Feedbackmechanismus wegzufallen (37). Eine weitere Vermutung ist, dass die aus der HK-Spaltung hervorgehenden Histidin-reichen Bruchstücke (Domäne D5H), welche mit ihrer positiven Ladung negativ geladene Oberflächen im Bereich der Wunde neutralisieren können, eine Aktivierung von FXII verringern. Bei HK Defizienz würde dieser Ladungsausgleich ausbleiben und die Leukozyten-Migration würde uneingeschränkt voranschreiten (37).

Bestätigt werden diese Annahmen durch die Untersuchungen von Daniel et al. (38). Durch die Zugabe von HKa zu induzierten Verletzungen der A. femoralis konnte hier eine verringerte Akkumulation von Leukozyten (insbesondere CD68⁺ Zellen wie Monozyten und Makrophagen) und eine signifikant verringerte Proliferation der Neointima im Mausmodell beschrieben werden. Hieraus resultiert eine geringere Proliferation der glatten Muskelzellen des Endothels (smooth muscle cells, SMC). Eine Einflussnahme konnte allerdings nur für HKa, insbesondere die D5 und nicht für ungespaltenes HK nachgewiesen werden. Der Proliferation der SMC wird eine bedeutsame Rolle hinsichtlich der Entstehung von Gefäßstenosen nach Endothelverletzung zugesprochen. Die Bildung der Neointima scheint außerdem eng mit der lokalen ebenfalls HKa-abhängigen Leukozytenmigration zusammenzuhängen. Die antiproliferative und antiadhäsive Wirkung von HKa, insbesondere der D5 und die Auswirkungen auf die Ausbildung einer Neointima bieten somit mögliche therapeutische Ansätze in Bezug auf die Beeinflussung des vaskulären Remodelings nach Endothelverletzungen (38). Ob Patienten mit einer hereditären HK-Defizienz Veränderungen hinsichtlich der Reaktionen auf Endothelverletzungen zeigen, ist bisher noch unklar.

2.3.3 Kardiovaskuläres System

Durch die oben beschriebenen Auswirkungen des CAS bzw. KKS und seiner Bestandteile lassen sich Auswirkungen des Systems auf das kardiovaskuläre System und assoziierte Erkrankungen annehmen. Insbesondere zur Entstehung der diabetischen Retinopathie in Bezug auf das KKS herrscht eine gute Datenlage. Der im vorangegangenen Absatz geschilderte Einfluss besonders von PK auf Leukozyten könnte hier eine Rolle spielen. Die genauen zugrunde liegenden Mechanismen sind allerdings nicht endgültig beschrieben (21, 39). Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte bei hohen PK-Konzentrationen ein vermehrtes Auftreten von arterieller Hypertension sowie Proteinurie beschrieben werden. Weiterhin zeigt sich, dass das KKS zu einer retinalen Gefäßdysfunktion, Gefäßwandverdickungen und einer veränderten Gefäßpermeabilität bei Diabetes führt. Es konnten HK, PK und FXII in der Glaskörperflüssigkeit von Patienten mit fortgeschrittener diabetischer Retinopathie nachgewiesen werden. Bei Ratten zeigt sich außerdem eine erhöhte retinale B1R-Expression bei an Diabetes erkrankten Tieren im Vergleich zu Gesunden (11, 40). Die diabetische Retinopathie stellt eine bedeutende mikroangiopathische Komplikation der Diabetes Erkrankung dar. Es kommt stadienabhängig zu Neovaskularisation, Kapillarveränderungen mit Ödembildung, Ischämie und Hypoxie sowie Proliferation und Fibrose (40). Auswirkungen könnten auch auf die von Daniel et al. und Rebuck et al. beschriebenen Einflüsse von HK auf Endothelproliferation und -Entzündung zurückzuführen sein (37, 38). Liu et al. diskutieren vor allem die Einflüsse des KKS auf die Gefäßpermeabilität und resultierende Ödembildung als pathophysiologisch ursächlich (40). Bisher werden PK- sowie B1R-Inhibitoren als therapeutischer Ansatz der Behandlung der diabetischen Retinopathie diskutiert und zum Teil bereits beim Menschen in einer Phase 1B Studie getestet (39, 40).

Hinsichtlich der Beeinflussung des kardiovaskulären Risikos durch das CAS/KKS werden außerdem die Interaktionen mit dem RAAS untersucht. Auch wenn die Studienlage diesbezüglich noch nicht weit vorangeschritten ist, werden unterschiedliche Schnittstellen zwischen den Systemen beschreiben. Als Hauptbindeglied wird das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) vermutet, welches durch die Umwandlung von Angiotensin I zu II der Hauptaktivator des RAAS darstellt. ACE sorgt ebenfalls für den Abbau von BK und hemmt somit die Wirkung des KKS (41). Weitere Schnittstellen werden über das Angiotensin-Converting-Enzym 2 (ACE2) mit hauptsächlichem Einfluss auf Inflammation und das Atemwegsepithel sowie die Temperatur- und pH-abhängige Aktivierung von Prorenin angenommen. ACE2 hingegen kann das, von der Carboxypeptidase N1 aus BK entstandene des-Arg⁹-BK zu inaktiven Metaboliten abbauen und insbesondere die B1R assoziierten Signalwege beeinflussen (31). Auch die Regulation der B2R-Dichte scheint als Bindeglied der Systeme zu fungieren (41). Insgesamt bleiben die physio- und pathophysiologischen

Mechanismen noch weitestgehend unklar. Einflüsse auf Blutdruck(regulation), Inflammation, Cytokin-Regulation und Gerinnung werden angenommen (21, 41).

2.3.4 Bakterielle Infektionen und Sepsis

Die Beteiligung des CAS und KKS an pathophysiologischen Gerinnungsprozessen und Inflammation legt nahe, dass die Systeme auch an der Abwehr und Beseitigung von Bakterien und Viren beteiligt sind. Die Aktivierung des CAS/KKS ist unter anderem ein synergistisch wirkender Abwehrmechanismus, der der Beseitigung von Bakterien dient (24). Zwei Mechanismen werden beschrieben: Eine Fibrin-abhängige Festsetzung der Bakterien einerseits, andererseits eine Aktivierung des Immunsystems und eine vermehrte Bereitstellung von Entzündungszellen (23). HK spielt eine Rolle in der Bakterienabwehr, da durch HK antimikrobielle und antimykotische Peptide (Abbildung 2) freigesetzt werden können (24). BK kann direkt durch bakterieneigene Proteasen oder eine FXII-Aktivierung an Bakterienoberflächen freigesetzt werden. Erhöhte BK-Spiegel können z.B. als Biomarker bei Staphylokokkus aureus Septitiden fungieren (23). Im Mausmodell konnte nachgewiesen werden, dass HK, insbesondere die D5-Domäne, relevant für die Bindung von Lipopolysacchariden von Bakterienwänden ist und somit eine Rolle hinsichtlich Endotoxämie und Inflammation spielt. HK defiziente Mäuse zeigen eine geringere Mortalität bei gram-negativen Septitiden als gesunde Tiere. Durch Gabe von humanem HK konnte der Schutz vor Folgen der Sepsis aufgehoben werden. Für andere Komponenten des KKS war dieser Effekt nicht nachweisbar (42).

In jüngeren Studien wurde gezeigt, dass NETs in der Lage sind das CAS zu aktivieren. Sie stellen somit den Bezug zwischen Gerinnungssystem und angeborenem Immunsystem her (23, 24). NETs bestehen aus Nukleinsäuren, Histonen und antimikrobiellen Molekülen wie Peroxidase und Neutrophilen Elastase (24). Die Freisetzung wird durch Fremdmaterial oder Zellschaden-assoziierte Moleküle aktiviert (23). Bakterien haben Gegenmaßnahmen, die eine Expansion ins Gewebe ermöglichen, etabliert. So ist z.B. Streptokokkus pyogenes über die Freisetzung von Streptokinase in der Lage, das vom CAS mitgebildete Fibrinnetz zu spalten (23).

Das CAS und KKS scheinen im Laufe der Evolution sowohl ein effektives Werkzeug des angeborenen Immunsystems zur Immobilisierung von Krankheitserregern als auch ein Angriffspunkt für eben diese mit Folge einer unkontrollierten, pathologischen Immunaktivierung gewesen zu sein (23). Es bleibt zu untersuchen, wie HK-defiziente Individuen auf bestimmte Krankheitserreger reagieren und ob Komplikationen z.B. hinsichtlich einer überschießender Immunantwort ggf. weniger häufig bei HK-defizienten Fällen beschrieben werden. Daten hierzu liegen nicht vor.

2.3.5 Virusinfektionen

Eine ausgeprägte Dysregulation des inflammatorischen- und des Gerinnungssystems sind häufige Symptome bzw. Komplikationen einhergehend mit unterschiedlichen Viruserkrankungen. Da, wie in den vorangegangenen Absätzen erläutert, sowohl das KKS als auch das CAS eine relevante Rolle in der Pathophysiologie dieser Prozesse spielen, ist eine Aktivierung beider Systeme durch virale Infektionen anzunehmen (43). Unterschiedliche Autoren haben die Abläufe bei verschiedenen Viruserkrankungen untersucht. Aufgeführt werden sollen hier beispielhaft das Hantavirus und SARS-Cov-2. Daten bestehen ebenfalls zum Dengue-Virus und Herpes-Simplex-Virus Typ I (HSV-1) (31, 43).

Hantavirus-Infektionen führen zur Aktivierung des KKS und somit zu einer BK-vermittelten Verminderung der endothelialen Zellbarriere. Auch eine erhöhte Gerinnungsneigung über eine FXIIa assoziierte Thrombin-Freisetzung ist anzunehmen. Es bleibt dabei unklar, ob das Virus selbst oder befallene Zellen zu einer Aktivierung von FXII führen (23). Ähnliche Mechanismen

sind für HSV-1 beschrieben. Auch einige Symptome von COVID-19 könnten durch die Pathomechanismen des KKS/CAS erklärt werden. Klassischerweise bauen die Komplikationen der Infektion auf eine dysregulierte Immunantwort mit Cytokin-Sturm und Gerinnungsstörungen auf (31). Das SARS-CoV-2 zeigt eine besonders intensive Aktivierung des KKS/CAS. Es triggert gleichzeitig die Aktivierung des angeborenen Immunsystems sowie des Komplementsystems, sodass es zu einer Freisetzung von vasoaktiven Peptiden kommt, welche schlussendlich zum Schwere Akuten Respiratorischen Syndrom (SARS) und Multiorganversagen führen können (44). Über welche genauen Mechanismen die Oberflächenmoleküle von SARS-CoV-2 zur oben beschriebenen Aktivierung führen, ist noch nicht ausreichend untersucht (44). Die Virusproteine lösen über die Bindung an C1q den klassischen Weg der Komplementkaskade aus, können aber auch gC1qR binden, einen Rezeptor, der neben dem C1qr2s2-Komplex ebenfalls mit FXII und HK interagieren kann. Es kommt zu einer Aktivierung beider Systeme (44). Das Virus kann dabei durch seine Oberflächenmoleküle eine enorme inflammatorische Reaktion des Organismus hervorrufen. Therapeutische Strategien könnten daher die Blockade der vier großen Strukturproteine des Virus (Spike, Nucleocapsid, Membran und Envelope) sein, um eine überschießende Immunreaktion zu verhindern (44). Des Weiteren bindet SARS-CoV-2 das ACE2 und verringert somit den Abbau von des-Arg⁹BK und Angiotensin. Die erhöhten des-Arg⁹BK-Spiegel im Rahmen der Infektion unterhalten möglicherweise Entzündungsvorgänge in der Lunge, erzeugen Husten, Fieber und eine weitere Aktivierung des Gerinnungs- sowie des Komplementsystems. Hierrüber können die entsprechenden Symptome der COVID-19 Erkrankung mit erklärt werden (13). Es konnte auch ein Verbrauch der weiteren Bestandteile des CAS und KKS demonstriert werden. Ein Zusammenhang zur Schwere der Erkrankung wird angenommen (45). Studien zeigen, dass BK-Spiegel, BK-Spaltproduktspiegel und D-Dimere als laborchemische Vorhersagewerte zur Intensiv-Pflichtigkeit bei SARS-Cov-19 Patienten dienen können (31).

Das KKS/CAS scheint folglich eine relevante Rolle hinsichtlich der Entstehung von Symptomen und Komplikationen bei diversen Viruserkrankungen zu spielen. Eine Regulation der überschießenden Immunantwort- sowie der Oberflächen-aktivierten Gerinnung wird daher als möglicher therapeutischer Angriffspunkt zur Behandlung diskutiert (23). Zu HK-defizienten Fällen und der Reaktion auf bestimmte Viruserkrankungen liegen keine ausreichenden Daten vor. Es wäre spannend zu untersuchen, ob beispielsweise komplizierte COVID-Verläufe bei HK-defizienten Fällen weniger häufig auftreten als bei der Normalbevölkerung.

2.3.6 Allergische Reaktion

Insbesondere durch die FXII und PK abhängige Freisetzung von BK aus HK werden Einflüsse des KKS auf die Pathogenese allergischer Erkrankungen angenommen (11, 22, 23). Long et al. beschreiben eine mediatorbedingte Mastzell-vermittelte Aktivierung des KKS im Rahmen einer allergischen Reaktion. Das freigesetzte Heparin ist ein stark phosphoryliertes Molekül und kann somit FXII aktivieren. Über das KKS werden durch die BK-Freisetzung die typischen Symptome einer allergischen Reaktion verstärkt. Dies kann bis zur lebensbedrohlichen Anaphylaxie mit Hypotension, mukosalen Ödemen und einer vermehrten Kapillarpermeabilität und daraus folgender massiver blutdruckrelevanter Volumenverschiebung reichen. Eine übermäßige Aktivierung von FXI bzw. des CAS und damit verbundene prokoagulative Folgen bleiben aber aus, oder werden durch verschiedene Gegenmechanismen, z.B. die Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Heparin und Freisetzung eines Mastzell-eigenen Thrombin-Inhibitors verhindert (23). Die Relevanz des KKS auf die Auswirkungen allergischer Reaktionen werden anhand von Zudem sind im Mausmodell FXII- und B2R-defiziente Mäuse vor den Folgen einer Anaphylaxie geschützt (23), was die BK-vermittelte Verstärkung der allergischen Symptome nahelegt.

Ein Beispiel für eine nicht Histamin-induzierte allergische Reaktion zeigt sich bei Transfusionen. Pathologische Transfusionsreaktionen werden mit veränderten HK- und BK-Spiegeln in Verbindung gebracht und münden in einer BK-induzierten Hypotension (46). Bei

einer Chondroitin-Sulfat-beihaltenden Heparin-gabe wurde beispielsweise ein Fall mit einer schweren, letztlich letalen Hypotension beschrieben. Dies wurde einer vermehrten BK-Freisetzung durch das an negativ geladenen Oberflächen aktivierte KKS zugeschrieben (11). Auch in der Herstellung von Albumin Produkten muss daher aus Sicherheitsgründen eine in vitro Aktivierung von PK ausgeschlossen werden (11).

2.3.7 Hereditäres Angioödem

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist ein klassisches Krankheitsbild, welches mit dem KKS in Verbindung gebracht wird. Es handelt sich um eine autosomal dominant vererbte Erkrankung (23). Durch pathologische Varianten im SERPING1 kommt es zu einem Mangel (Typ I), oder einer Dysfunktion (Typ II) des C1-Inh (47). Die Serin-Protease stellt, wie bereits erläutert, den bedeutendsten Inhibitor des CAS dar, indem sie sowohl PK als auch FXIIa inhibiert (23). Bei Fehlen der C1-Inh-Funktion folgt eine massive Erhöhung der Plasmakonzentration von BK (11). Es kommt bei Betroffenen zu mitunter lebensbedrohlichen subkutanen oder submukösen Ödemen und dadurch bedingt insbesondere zu respiratorischen oder gastrointestinalen Symptomen (48). Die Thrombinfreisetzung und Thromboseeigung scheinen bei dem Krankheitsbild unverändert, wobei neuste Studien erhöhte D-Dimer-Spiegel nach HAE-Attacken zeigen, was für eine ablaufende Fibrin-Bildung und somit statthabenden Gerinnungsprozess spricht. Bisher wurden allerdings keine Thromboembolien in direktem Zusammenhang mit einer HAE-Attacke beschrieben (11).

Es gibt eine Vielzahl von Genen, deren Mutation zu einer klinischen Manifestation des HAE führen können. Zum Beispiel ist eine C1-Inh unabhängige, FXII abhängige Form des HAE beschrieben (Typ III) (23). Im Tierversuch wurden beim HAE Typ III erniedrigte PAI-1 Spiegel festgestellt, sodass eine Aktivitätsmodulation des KKS über diesen Weg denkbar ist (23). Bork et al. beschreiben eine KNG1-assoziierte Form von HAE (Typ VI) (49). Gemeinsam ist all diesen Formen, dass sie mit einer Fehlfunktion von BK oder seinem Rezeptor einher gehen und in einer gesteigerten BK Wirkung resultieren (50).

Therapeutische Ansatzpunkte bei HAE sind z.B. BK-Rezeptor-Inhibitoren wie Icatibant, C1-Inhibitoren als Konzentrat oder als rekombinanten C1-Inhibitor (z.B. Ruconest), FXII-Inhibition (z.B. Garadacimab) oder PK-Inhibitoren wie Ecallantide (Abbildung 4). Ansatzpunkte an anderen beteiligten Molekülen des KKS, wie HK sind denkbar (23, 47).

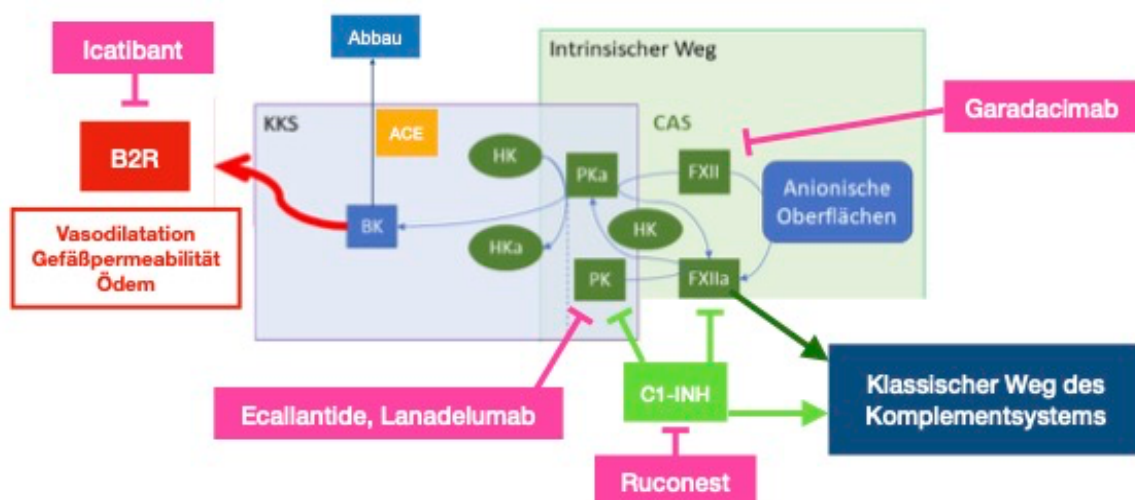


Abbildung 4: Darstellung der Angriffspunkte der medikamentösen Therapie des HAE.

PK (Präkallikrein), PKa (aktiviertes Kallikrein), HK (High Molecular Weight Kininogen), BK (Bradykinin) BK2R (BK-2-Rezeptor), ACE (Angiotensin-converting-Enzyme)) FXII (Faktor XII) FXIIa (aktivierter FXII) C1-INH (C1- Inhibitor) (2, 47)

2.3.8 High Molecular Weight Kininogen und Alzheimer Demenz

Die Alzheimer-Erkrankung (AD) ist eine neurodegenerative Erkrankung, welche mit intrazerebralen Proteinablagerungen, zerebraler Atrophie, Gefäßdysfunktion und chronischen Entzündungsvorgängen einhergeht (51). Es handelt sich um eine Tauopathie mit Amyloid-beta-Plaque (A β -Plaque) Bildung. Die aktuelle Forschung lässt außerdem eine bedeutsame Rolle von Mikrogliazellen annehmen. Bei Störungen der Mikrogliazellen kann es zu neuronaler Dysfunktion und Degeneration von Nervenzellen kommen (52). Neue Studien zeigen eine A β -initiierte Aktivierung des CAS und KKS bei AD (52). Hier stellt sich eine Schnittstelle der Pathophysiologie zwischen AD, Gerinnung und Entzündung dar (21, 52). Weiterhin gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe von HK Spiegeln und dem AD Braak Status (Kriterien zur neuropathologischen Einordnung des Krankheitsstadiums bei AD (53)), sodass ein Zusammenhang zwischen CAS Aktivierung und pathophysiologischen Prozessen der AD vermutet wird (52). HK-Spaltprodukte konnten sowohl im Liquor sowie im Hippocampus von AD-Patienten als erhöht nachgewiesen werden. PK-mRNA und -Aktivität waren im Hirngewebe der AD-Patienten vermindert (52). In *in vitro*-Untersuchungen konnte ein Einfluss von HK und HKa auf die Funktion von Mikrogliazellen beobachtet werden. Zusammenhänge mit dem Auf- und Abbau der A β -Plaques werden vermutet. Ob diese jedoch förderlich oder schädlich für die Entwicklung AD-Erkrankung sind, bleibt aktuell unklar. Eine Abhängigkeit vom Krankheitsstadium ist möglich (51, 52). Auch vaskuläre Folgen im Zusammenhang mit der KKS/CAS Aktivierung werden diskutiert (51, 52). Bei AD-Patienten lassen sich auch erhöhte Liquor-BK Spiegel messen, eine Korrelation mit dem Biomarker für AD der A β 40/42-Ratio und der Schwere der dementiellen Entwicklung wird vermutet (51). Im Mausmodell konnten Auswirkungen von FXII-Defizienz und B2R-Rezeptorblockaden hinsichtlich einer verbesserten kognitiven Leistung und einer verringerten Neuroinflammation dargestellt werden (51, 52).

Einschränkungen der aufgeführten Studienergebnisse sind die geringe Anzahl untersuchter Gehirne (52). Insgesamt bleibt die Funktion des CAS und KKS im zentralen Nervensystem noch sehr wenig erforscht. (52).

2.4 HK-Defizienz

Das Phänomen der HK Defizienz ist eine sehr seltene, angeborene Störung des Gerinnungssystems auf Grund eines Defektes des KNG1 Gens. Er führt zur verminderten oder fehlenden Produktion von entweder isoliertem HK oder sowohl HK als auch LK (1). Untersuchungen zu HK und PK und ihren Funktionen im Gerinnungssystem wurden bereits in den 1960er und 70er Jahren veröffentlicht (54, 55). Die Primärstruktur von bovinen HK wurde erstmals 1975 durch Han et al dargestellt (56).

Die ersten Fälle von HK Defizienz wurden fast zeitgleich in der Mitte der 1970er Jahren beschreiben. Colman, Donaldson, Lacombe und Saito beschrieben 1975 vier Patienten, die initial mit einer isoliert verlängerten aPTT auffielen, aber nicht einer der bereits bekannten Erkrankungen des FXII-, FXI- oder PK-Mangels zuzuordnen waren. Es handelte sich um eine 64-jährige Patientin namens Williams, einen 28-jährigen Patienten (CW) eine 50-jährige Patientin namens Flaujeac und einen 71-jährigen Patienten Fitzgerald (jeweils Familiennamen)(4, 5, 57, 58). Es bestanden klinische und laborchemische Parallelen zur PK-Defizienz und sie ließen auf einen ähnlichen pathophysiologischen Zusammenhang schließen (4). Die Diagnostik der HK-Defizienz erfolgte zu Beginn primär durch Ausschluss anderer, bereits bekannter Faktordefizienzen wie FXII-Defizienz (Hagemann-Faktor) oder PK-Defizienz (59). Dabei waren die Untersuchungen der einzelnen Autoren uneinheitlich. Nach der

Feststellung einer meist zufällig detektierten, deutlich verlängerten aPTT (11) folgten weitere Untersuchungen. Hierzu gehörte z.B. die Messung der korrigierten aPTT nach verlängerter Präinkubation oder Mischstudien (Zugabe korrigierender Gerinnungsfaktoren oder Plasmen) (4, 6, 58). Im Falle der HK Defizienz blieb eine Korrektur der aPTT nach verlängerter Präinkubation im Gegensatz zu einer PK-Defizienz jedoch aus (60). Die Prothrombinzeit (PT, Quick) zeigte sich normwertig, ebenso schienen in den meisten Fällen normale Spiegel der weiteren Faktoren des intrinsischen Gerinnungssystems vorzuliegen (4, 5, 57, 58). Für die weitere Diagnostik wurden außerdem HK und PK-Aktivität sowie deren Antigene bestimmt. Hierzu kamen Techniken wie Western Blots oder ELISA (Enzyme linked immunosorbent assay) zum Einsatz (61). Die Bezeichnung des fehlenden Faktors erfolgte, wie bei der FXII- und PK-Defizienz zunächst nach dem Familiennamen der betroffenen Patienten. Auf Grund der zeitgleichen Entdeckung mehrere Patienten entstand so eine unübersichtliche Namensgebung mit diversen Eigennamen (4, 5, 57, 58). Zu diesem Zeitpunkt war wenig über das CAS bekannt. Die genaue *in vivo*-Funktion und Zusammenhänge von HK und PK waren nicht klar (59, 62). Im Verlauf wurde angenommen, dass es sich bei Williams-, Flaujeac- und Fitzgerald-Trait um den gleichen Faktormangel handelte und das Zusammenspiel der Faktoren des frühen intrinsischen Systems geriet in den Fokus (63). Es wurden im Folgenden die Zusammenhänge und klinischen Konsequenzen der einzelnen Faktormangel beschrieben und bei unterschiedlichen Erkrankungen untersucht (64, 65). Radioimmunoassays und immunhistochemische Untersuchungen wurden ergänzt (66, 67) sowie letztlich auch molekulargenetische Tests (12, 68, 69). Kitamura et al. beschrieben 1985 den strukturellen Aufbau von humanem KNG1, inklusive der Nukleotidsequenz, der Exon-Intron-Abfolge und der resultierenden mRNA der beiden Unterformen, HK und LK (69). Hayashi et al. und Cheung et al. charakterisierten in den 90er Jahren erstmals die genetischen Hintergründe bei HK defizienten Patienten und ihren Angehörigen mittels Southern Blots (12, 68). In einigen späteren Studien folgten weiterhin die Sanger-Sequenzierung und das Next Generation Sequencing zur molekulargenetischen Aufklärung einer HK-Defizienz (1, 7, 70)

In den Jahren nach den ersten Falldokumentationen von HK-defizienten Individuen wurde zunächst bei fehlender klinischer Manifestation (Blutung oder Thrombose), welche sich bei der kleinen Anzahl der beschriebenen Patienten insbesondere im Tierversuch bestätigte, keine bedeutsame Rolle des Kontakt-Systems in Bezug auf die Hämostase angenommen (15, 71-73). Es konnte allerdings eine Reihe verschiedener Interaktionen der beteiligten Proteasen mit unterschiedlichen physiologischen und pathologischen Systemen beschrieben werden (profibrinolytisch, antiadhäsiv, proinflammatorisch etc.) (15). Ebenfalls sprechen die zuvor beschriebenen, mannigfaltigen Krankheitsbilder mit Beteiligung von HK für eine zentrale Rolle dieses Proteins und legen mögliche Folgen einer Defizienz nahe. Das wissenschaftliche Interesse verlor sich jedoch zunächst, vor allem da nur wenige HK defiziente Fälle entdeckt wurden. Noch 2016 wurden in der Literatur laut Ahmadinejad et al nur 20 Fälle einer hereditären HK Defizienz beschrieben. Eine systematische Analyse aller bekannten Fälle war bisher nicht erfolgt (74). Auf Grund der aktuellen Annahme, dass PK und HK an verschiedenen pathophysiologischen Prozessen z.B. dem HAE, SARS-CoV-2 oder AD beteiligt sind, rückt die zielgerichtete Forschung zuletzt wieder in den Vordergrund (27, 31, 42, 45, 51, 52, 75, 76).

Eine strukturierte Analyse der Literatur und eine objektivierte Zusammenfassung der klinischen und laborchemischen Charakteristika des hereditären HK-Mangels liegen nach aktuellem Stand der Literatur nicht vor (74). Ziel dieser Arbeit ist es, das Krankheitsbild des HK-Mangels hinsichtlich Fallzahlen, Diagnosekriterien und Klinik strukturiert zu analysieren und zu definieren. Dafür wurde in Zusammenarbeit mit Kooperationspartnern aus dem Centrum für Thrombose und Hämostase der Universitätsmedizin Mainz ein Review aller in der Literatur erfassten HK defizienten Fälle vorgenommen und um die Untersuchung eines neuen Falles und neue Analysen bereits bekannter Fälle ergänzt. Diese Kooperationsarbeit konnte erfolgreich durchgeführt und publiziert werden (10).

3 Material und Methoden

3.1 Fragestellung und Studienaufbau

Hervorgehend aus den Untersuchungen zum hereditären Präkallikreinmangel (77) stellte sich die Frage zur klinisch-epidemiologischen Einschätzung des hereditären Kininogenmangels. Mit dem Ziel, eine strukturierte Übersicht über den hereditären hochmolekularen Kininogenmangel zu erstellen, erfolgte der Aufbau dieser Arbeit anhand des Richtlinien zur Erstellung eines systematischen Reviews auch unter Einbeziehung des Leitfadens der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (78).

Nach einer orientierenden Scoping Search zeigte sich, dass systematische Übersichtsarbeiten zum Thema fehlend waren. Für die Erstellung eines systematischen Reviews wurden die folgenden Fragestellungen formuliert: A) Wie viele Kininogen-defiziente Fälle wurden seit Entdeckung beschrieben? B) Welche laborchemischen und klinischen Eigenschaften zeigen Kininogen-defiziente Individuen? C) Wie lassen sich einheitliche Diagnosekriterien formulieren? D) Welche genetischen Varianten sind ursächlich und wie ist deren Prävalenz zu berechnen? Letzteres wird allerdings nicht in dieser Arbeit, sondern in den Untersuchungen von A. Adenäuer aufgenommen. Die Studie und ihr Vorgehen wurden bei PROSPERO registriert und im Verlauf abgeschlossen (77).

3.2 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mit dem Ziel, möglichst alle in der Literatur beschriebenen Fälle (peer reviewed, wie auch ungeprüft) des hereditären hochmolekularen Kininogenmangels und, soweit möglich, Patientenmaterial für weitere biochemische Analysen zu erhalten. Hierzu erfolgte eine systematische Recherche der Datenbanken MEDLINE (Pubmed, NCBI), EMBASE (Ovid, Elsevier), Web of Science (Clarivate), der "Grauen Literatur" sowie institutioneller und Nutzer basierter Quellensammlungen (User Based Repositories). Im Rahmen der Recherche der Grauen Literatur, wurde sowohl auf „Abstract-Books“ verschiedener hämatologischer Kongresse zurückgegriffen (ASH, ECTH, ISTH und GTH), als auch Google Scholar und Datenbanken für graue Literatur (greyLit.org, opengrey.eu) durchsucht. Die Formulierung der Suchstrategie erfolgte, anhand der in der Scoping Search gewonnenen Informationen möglichst weitreichend, um eine sensitive Selektion zu gewährleisten. Dabei wurden auch die häufigsten in der Literatur aufgeführten Eigennamen von Kininogen (wie z.B. Flaujeac Faktor, oder Williams-Faktor, s. Tabelle 1) die der Übersicht von Schmaier et al. entnommen und durch die gefundenen Begriffe der MeSH-Term Suche und aus der MedGen Datenbank ergänzt wurden, in die Betrachtungen eingeschlossen (79, 80). Es wurde ebenso isoliert nach den Defizienzen aller Unterformen - totaler Kininogenmangel, LK- und HK-Mangel gesucht. Auf Grund der Sprachkenntnisse der Arbeitsgruppe wurde die Recherche gezielt durch die Suche in unterschiedlichen Sprachen (Englisch, Deutsch, Italienisch) ergänzt, um auch nicht-übersetzte Fallberichte einzuschließen. Die gesamte Recherche erfolgte jedoch ohne zeitliche oder sprachliche Restriktionen. Die genaue Suchstrategie der einzelnen Datenbanken ist in Abbildung 5 aufgeführt.

Tabelle 1: Zusammenfassende Übersicht der in der Literatur beschriebenen Eigennamen der HK-Defizienz

Studie	Eigenname
Saito 1975 (5)	Fitzgerald Factor Deficiency
Lacombe 1975 (6)	Flaujeac Factor Deficiency
Hayashi 1980 (63)	Fujiwara Trait
Hayashi 1988 (81)	Kishino
Lutcher 1979 (82)	Reid Trait
Nakamura 1985 (83)	Tachibana Trait
Shigekiyo 2007 (84)	Tsukai
Colman 1975 (4)	Williams Trait

Für die Übersetzung einiger Artikel wurde der Dienst von Google Translator genutzt. Verzichtet wurde bewusst auf die Recherche in Review-Datenbanken wie Cochrane, mit dem Ziel möglichst „Primärdaten“ aus Case-Reports und keine zusammengefassten Reviews zu erhalten. Ebenfalls wurden Datenbanken für Interventionsstudien außer Acht gelassen, da solche zum Thema HK Defizienz bei Menschen nicht existieren.

<p>Medline via PUBMED (19.06.2018, updated on 24.08.2022)</p> <p>#1 "kininogens"[MeSH Terms] OR "kininogen"[All Fields] OR "kininogens"[All Fields] OR "kininogeno"[All Fields] OR "chininogeno"[All Fields] OR "HMWK"[All Fields] OR "LMWK"[All Fields] OR "Fitzgerald factor"[All Fields] OR "Flaujeac factor"[All Fields] OR "Williams factor"[All Fields]</p> <p>#2 "deficiency"[All Fields] OR "deficit"[All Fields] OR "deficient"[All Fields] OR "mangel"[All Fields]</p> <p>#3 "Fitzgerald trait"[All Fields] OR "Williams trait"[All Fields] OR "Flaujeac trait"[All Fields] OR "Fujiwara trait"[All Fields]</p> <p>#4 (#1 AND #2)</p> <p>#5 (#4 OR #3)</p>	<p>Web of Science (09.06.2018, updated on 12.01.2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> • "Kininogen Deficiency" (All Fields) or "Fitzgerald Trait" (All Fields) • in Articles or Meeting Abstracts or Letters • exclusion of articles already found in pubmed (results: 24) (update: 24) <p>EMBASE via Ovid (11.06.2018, not updated due to access restrictions)</p> <ul style="list-style-type: none"> • HMWK.mp. or exp HMWK/ or LMWK.mp. or exp LMWK/ or kininogen/ or chininogen.mp. or exp chininogen/ • exclusion of Medline journals • exclusion of articles found in pubmed and Web of science (results: 108)
<p>Congress abstracts and the grey literature (19.06.2018, * = updated on 12.01.2022)</p> <p style="text-align: right;">(results: 9) (update: 9)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abstract books of the following congresses or scientific meetings: International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), American Society of Hematology (ASH), European Hematology Association (EHA), Gesellschaft für Thrombose- und Hämostasieforschung (GTH), Italian Society on Thrombosis and Hemostasis (SISSET) (Search words: HMW, KNG, Kininogen, Fitzgerald factor, Fitzgerald trait, Flaujeac, Williams trait) * • Google scholar and Google ("kng1 mutation" OR "kng1 variant" OR "kininogen AROUND(3) deficiency" OR "HMWK AROUND(3) deficiency" OR "Fitzgerald factor deficiency" OR "Fitzgerald trait" -intitle:rat -intitle:mouse -intitle:mice -intitle:murine); variants in different languages have also been searched * • Thesis repositories, dissertation databases, and university libraries • Hematology guidelines delivered by scientific societies and institutions • Grey literature databases (e.g. http://www.greylit.org/, http://www.opengrey.eu/, http://oaister.worldcat.org) * • User-based repositories (Researchgate, ORCID, Pubfacts, Publons, [...]) 	

Abbildung 5: Literaturrecherche und Suchstrategie

Suchstrategie sowie Updates anhand der unterschiedlichen Datenbanken (10)

Die orientierende Literaturrecherche wurde am 16.01.2018 begonnen (Scooping Search). Die initiale Recherche zum Einschluss von Arbeiten fand im Juni 2018 statt und wurde 2022 aktualisiert. Die Recherche in Embase ließ sich auf Grund von abgelaufenen Zugangsbeschränkungen nicht aktualisieren (s. Abbildung 5).

Anhand einer primären Sichtung von Titel und Abstracts aller eingeschlossenen Publikationen erfolgte eine erste Selektion. Ausgeschlossen wurden insbesondere Studien, deren Fokus auf Tierversuchen oder rein biochemischen Inhalten, ohne Fallbeschreibungen oder Präsentation klinischer Daten lag. Die erste Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Untersucher mit Hilfe des Onlinedienstes Rayyan (85). In einem zweiten Schritt wurden die Studien anhand einer Volltext-Analyse gefiltert. Quellenangaben relevanter Arbeiten wurden beachtet und auf eventuell übersehene Fallbeschreibungen hin untersucht. Ausschlusskriterien der Volltextanalyse waren unter anderem Daten einzig aus Tierversuchen, doppelt beschriebene Fälle ohne neue relevante Information, fehlende oder ungenaue Angaben über laborchemische und genetische Testungen. Auch die Volltext-Analyse wurde unabhängig voneinander durch zwei Mitglieder der Arbeitsgruppe durchgeführt. Wenn möglich, erfolgte die Kontaktaufnahme mit Autoren der interessanten Studien, um zusätzliche klinische Daten, oder bestmöglich auch Blutproben beschriebener Fälle zu erhalten. Näheres hierzu ist dem Abschnitt 3.2. „Patientenakquise“ zu entnehmen.

Die beschriebenen Fälle wurden im Folgenden auf Plausibilität überprüft und es wurden Definitionskriterien für das Vorliegen einer HK-Defizienz festgelegt (s. Abschnitt 3.4).

3.3 Patientenakquise

Anhand der selektierten Volltexte wurden tabellarisch alle beschriebenen HK-defizienten Fälle und alle extrahierbaren zugehörigen klinischen, laborchemischen und genetischen Daten zusammengefasst. Die Datenextraktion erfolgte manuell und wurde durch zwei unabhängige Kooperationspartnern geprüft. Ergänzt wurde die Liste mit genannten Familienmitgliedern der Indexpatienten und deren zugehörigen Daten. Die Endpunkte der eingeschlossenen Patientendaten sind dem nächsten Abschnitt 3.5 „Klinische Daten“ zu entnehmen.

In einigen Arbeiten wurden zwar eine Anzahl von Patienten mit Kininogen-Mangel beschrieben, es fehlten allerdings entweder detaillierte Angaben (z.B. genauer Werte zu HK:C) oder es waren keine genetischen Analysen durchgeführt worden. In diesen Fällen folgte die Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Autoren, um weitere Daten und bestenfalls auch Probenmaterial ggf. auch von Angehörigen für eigene Untersuchungen zu erhalten. Den Autoren wurde die Intention dieser Arbeit mit der Bitte um deren freundliche Kooperation, auch im Rahmen einer Mitarbeit an unserer Studie vorgestellt. Anschließend erhielten die Autoren vorgefertigte Tabellen (s. Anhang 8.2) zur Datenerhebung und ein Angebot zur organisatorischen und finanziellen Unterstützung für den Versand eventuellen Probenmaterials. Die Tabellen für die Datenerhebung wurden, angelehnt an die des vorangegangenen Projekts der Arbeitsgruppe zum Thema PK-Defizienz (77), hinsichtlich der HK Defizienz überarbeitet. Zusätzlich wurde von allen Patienten und Angehörigen, von welchen Probenmaterial zur Diagnose einer HK Defizienz oder zur nachträglichen Sequenzierung an uns übermittelt wurde, das schriftliche Einverständnis für die Analysen und pseudonymisierte Publikation eingeholt

3.4 Etablierung von Definitionskriterien des Kininogen-Mangels

Um eine reproduzierbare nachvollziehbare Zuordnung der einzelnen, in der Literatur beschriebenen und neu untersuchten Fälle zu sichern, wurden Diagnosekriterien formuliert, anhand derer ein beschriebener Kininogen-Mangel eindeutig verifiziert werden musste.

Die beschriebenen Fälle mit HK-Mangel wurden anhand dieser definierten Einschlusskriterien überprüft und aus dem Studienkollektiv ein- oder ausgeschlossen. Es mussten entweder 1) Werte für die HK-Clotting-Activity (HK:C) und/oder das HK-Antigen (HK:Ag) verfügbar sein und unterhalb von $\leq 15\%$ des Normwertes liegen, oder 2) ursächliche biallelische KNG1 Mutationen müssen nachgewiesen sein. Es wurde ein Schema zur Differenzialdiagnose zwischen PK- und HK-Mangel entworfen. Der Cut off für die HK:C wurde auf $< 15\%$ festgelegt, da erst ab einer HK:C von $< 12\%$ eine Verlängerung der aPTT angenommen wurde. Zudem unterliegt die HK:C einer Messungenauigkeit im Bereich von ca. $\pm 10\%$, weshalb auf 15% aufgerundet wurde, um möglichst keinen Fall zu übersehen.

3.5 Klinische Daten

Die klinischen Daten wurden aus den eingeschlossenen Abstracts und Volltexten extrahiert und von einem zweiten Mitglied der Arbeitsgruppe auf Richtigkeit und Vollständigkeit geprüft. Ergänzt wurden diese Literatur-Daten durch die, von den kollaborierenden Autoren zur Verfügung gestellten Informationen und durch die Ergebnisse, die aus eigenen Analysen des zugesendeten Probenmaterials gewonnen werden konnten.

Neben Basisdaten (Alter, Geschlecht, ethnische Herkunft) wurden Blutungs- und Gerinnungsneigung von Patienten und ihren Familienangehörigen betrachtet. Eine mögliche Konsanguinität wurde, insbesondere hinsichtlich des zu Grunde liegenden autosomal-rezessiven Erbgangs gezielt erfasst. Blutungsereignisse wurden, wo möglich nach den SSC-ISTH- Kriterien in „major-bleeding“- und „minor-bleeding“-Events (s. Anhang 8.1) klassifiziert (86). Komorbiditäten und Medikation wurden, abgesehen vom Vorliegen von Blutdruckabweichungen, unspezifisch abgefragt. Da aus den Arbeiten zu PK abzusehen war, dass die Diagnosestellung häufig im präoperativen Setting bei Routineuntersuchungen erfolgte, wurden operative Eingriffe und, ob die Diagnosestellung in Zusammenhang mit diesen erfolgte, gezielt abgefragt (87). Die laborchemischen Daten (HK:C, HK:Ag, PK:C, PK:Ag, usw.) wurden um die BK-Liberation ergänzt. Die extrahierten Daten wurden anschließend von zwei unabhängigen Kooperationspartnern geprüft. Das Ziel der Datenerhebung war eine möglichst umfassende Aussage zu den klinischen Folgen des schweren hereditären HK-Mangels treffen zu können.

Die erhobenen Daten wurden hierzu anschließend einer mathematischen und statistischen Analyse (s. Abschnitt 3.7) unterzogen.

3.6 Laborchemische und genetische Daten

Aus den eingeschlossenen Studien und den uns zugesendeten Patientendaten erfolgte die tabellarische Zusammenfassung aller relevanten laborchemischen und genetischen Informationen. Es wurden folgende Parameter erhoben: die Art des Probenmaterials, die HK-spezifische Gerinnungsaktivität (HK:C), der HK-Antigenspiegel (HK:Ag), PK:C und PK:Ag, die Kinin-Freisetzung, Bradykininspiegel, aPTT, das Vorliegen von Lupus-Antikoagulans und die Aktivität anderer Gerinnungsfaktoren (FXII, FXI, FX, FIX, FVIII, FVII, FV, FII, FI). Anhand der zusammengestellten Fallliste an HK-defizienten Fällen extrahierten meine Kooperationspartner (Anke Adenäuer) bereits beschriebene Mutationen und prüften diese auf ihre Plausibilität. Auf Basis der erhobenen Daten (laborchemisch-klinisch und genetisch) konnten Kriterien für die Definition des HK-Mangels vorgeschlagen werden (s. Abschnitt 4). Die Ergebnisse neuer laborchemischer und genetischer Untersuchungen erhielt ich von meinen Kooperationspartnern und die Erhebung ist Teil der Promotionsarbeit von Anke Adenäuer. Die Ergebnisse wurden in die statistischen Analysen der Gerinnungsfaktoren bei HK-Defizienz im Rahmen dieser Arbeit mit einbezogen. Die genaue Vorgehensweise wird in der Originalpublikation behandelt (10).

3.7 Mathematische und statistische Analyse

Die Analyse der Daten diente der Erhebung von Häufigkeiten und Tendenzen innerhalb der Studienpopulation und Bestimmung epidemiologischer Daten wie Prävalenzen und Inzidenzen. Die Auswertung erfolgte auf Grundlage der erstellten Tabellen mit Hilfe der Programme IBM SPSS Statistics 27 und Microsoft Excel (Version 2304) und den open source Onlinediensten Statistic Kingdom und sowie OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health (88-90). Für alle Berechnungen wurde ein Signifikanzniveau von 5% vorausgesetzt.

Die Analyse erhobener Daten wie Geschlechtszugehörigkeit, Konsanguinität, Identifikation durch präoperatives Screening, Herkunft und ethnische Zugehörigkeit sowie Studientyp (Nominalskalenniveau) wurde auf Basis deskriptiver und explorativer Datenanalyse durchgeführt. Dabei wurden sowohl absolute als auch relative Häufigkeiten für das jeweilige Merkmal berechnet. Diese Untersuchungen wurde in Bezug auf die die Geschlechterverteilung den Anteil und die Häufigkeit konsanguiner Fälle, der Häufigkeit der Erstdiagnose im präoperativen Setting, der Verteilung unterschiedlicher Ethnien und die Art der Publikation angewendet. Das Auftreten von klinischen Ereignissen, wie Blutungen, thromboembolischen Komplikationen, kardiovaskuläre Erkrankungen wurden ebenfalls deskriptiv nach absoluter und relativer Häufigkeit untersucht. Weiterhin erfolgte eine epidemiologische Betrachtung der Lebenszeitprävalenz sowie die jährliche Ereignisrate (Annualized Event Rate) in Bezug auf 1000 Patientenjahre. Das 95%-Konfidenzintervall für die Lebenszeitprävalenz wurde auf Grund der kleinen Gruppengröße anhand des Wilson Score Intervall mit Kontinuitätskorrektur berechnet. Für die Berechnung der jährlichen Ereignisrate wurde ein 95%- Konfidenzintervall nach Poisson berechnet, da bei der kleinen Gruppengröße von rund 50 Fällen von seltenen Ereignissen auszugehen war.

Für die nicht binären Daten höherer Skalenniveaus (Ratioskala) wie Alter zum Diagnosezeitpunkt, Gerinnungsfaktorkonzentration/ -aktivität und andere erhobene laborchemische Parameter (z.B. FXII, s. Abschnitt 3.6) erfolgte die Analyse einer zentralen Tendenz mittels Berechnungen des Mittelwertes und der Standardabweichung beziehungsweise Median und Interquartilenbereich (IQR) bei nicht normalverteilten Daten. Einzelne Verteilungen wurden anschließend innerhalb der Kininogen-defizienten Patienten, mit den Ergebnissen gleicher Analysen bei PK Defizienz, welche von Barco et al. erfasst wurden (87) verglichen. Für die vergleichende Analyse von PK:C und PK:Ag mit einer Wildtypkohorte wurden die Werte eines gesunden Kontrollkollektivs unserer Kooperationspartner verwendet. Zuvor wurden die Daten auf Normalverteilung mit dem Shapiro-Wilk-Test geprüft. Zum Vergleich der normalverteilten Variablen erfolgte ein T-Test unabhängiger Stichproben inkl. Testung auf gleiche Varianz (Levene-Test). Für die nicht normalverteilten Werte erfolgte eine Berechnung mittels Mann-Whitney-U-Test.

Während die Untersuchung von Alter bei Diagnose, Diagnosedstellung im präoperativen Setting, Konsanguinität und Familienanamnese die Analysen in Bezug auf die Indexpatienten erfolgte, bezog sich die Auswertung von Daten zu klinischen Ereignissen und Laboranalysen auf die gesamte Studienpopulation. Dies erfolgte mit der Absicht, die Folgen der direkten Verwandtschaft nicht mit in die Bewertung einfließen zu lassen. Hinsichtlich der Konsanguinität und Familienanamnese würde es bei Betrachtung aller Patienten, anstatt nur der Indexfälle zu Doppelungen von Angaben kommen. Bezüglich des Alters bei Diagnosedstellung erfolgte die isolierte Untersuchung der Indexpatienten, da angenommen wurde, dass überdurchschnittlich häufig Screenings der Familie im Nachhinein erfolgten. Die Diagnosedstellung im präoperativen Setting wäre somit falsch niedrig. Eine Ausnahme bildeten zwei Fälle, welche unabhängig vom Indexfall im Rahmen eines präoperativen Screenings diagnostiziert wurden (74, 91). Beide wurden zusätzlich zu den Indexpatienten in die Berechnung des Alters bei Diagnosedstellung einbezogen, da die Diagnosedstellung unabhängig vom Indexpatient erfolgte.

Nur ein weiteres Filterkriterium fand Anwendung: bei der Untersuchung der Gerinnungsparameter wurden Fälle mit bekannter relevanter Vorerkrankung des Gerinnungssystems wie Hämophilie A(-Trägerschaft) oder von Willebrand-Syndroms (s.

Markierungen in den jeweiligen Tabellen im Anhang 8.5) ausgeschlossen. So sollten beeinträchtigende Störfaktoren objektiviert werden.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Literaturrecherche

Mittels der oben beschriebenen Suchkriterien erfolgte der erste Schritt der Literaturrecherche. Es konnten initial n=570 Studien aus MEDLINE (Pubmed), n=132 Studien aus EMBASE (Ovid) und Web of Science sowie n=9 Studien aus der Grauen Literatur eingeschlossen werden (Abbildung 1 Abbildung 5 und Abbildung 6). Bei der EMBASE-Suche wurden in MEDLINE geführte Artikel ausgeschlossen. Die Graue Literatur wurde nach Duplikaten aus anderen bereits erfassten Quellen gefiltert und bereits vorselektioniert. Auch enthält sie eine heterogene Datenstruktur aus z.B. Querverweisen, Zitationen und Kongressjahrenbüchern deshalb ist die Gesamtzahl der betrachteten Quellen nicht erfasst worden, sondern nur die Anzahl der aus der systematischen Recherche entnommenen Artikel s.o. sowie die vielversprechendsten, selektionierten Artikel aus den heterogenen weiteren Quellen.

Nach Sichtung von Titel und Abstracts konnten einige Studien ausgeschlossen werden. Insgesamt verblieben nach der ersten Selektion 48 Studien aus MEDLINE (Pubmed), EMBASE (Ovid) und Web of Science (n=6) einschließen (Abbildung 6) Aus der Grauen Literatur wurden keine weiteren Arbeiten ausgeschlossen (n=9). Nach der Volltext-Sichtung wurden n=22 Arbeiten aus MEDLINE (Pubmed), n=0 Studien aus EMBASE (Ovid) und Web of Science und n=6 Arbeiten aus der Grauen Literatur eingeschlossen.

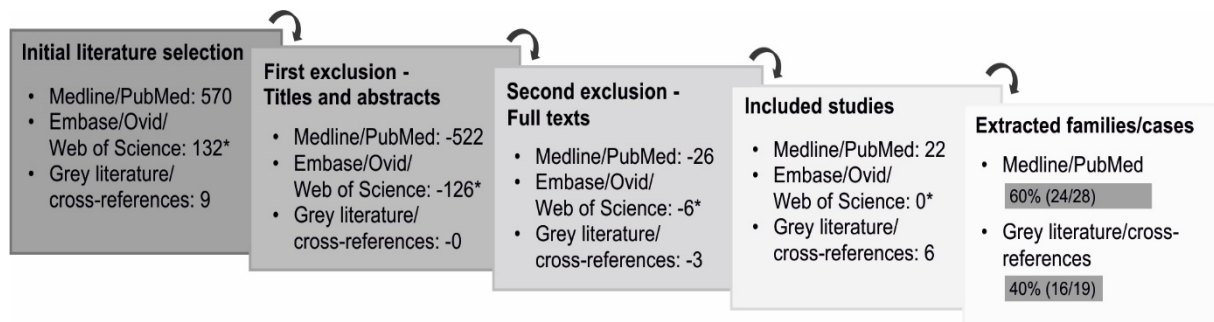


Abbildung 6: Literaturrecherche

Die Abbildung verdeutlicht graphisch den Ablauf der Literaturrecherche, die Suchergebnisse der einzelnen Datenbanken sind aufgeführt. (Abbildung 1a aus der Originalpublikation dieser Arbeit) (10)

Gründe für den Ausschluss von Studien waren unter anderem: Daten erhoben aus Tierversuchen, die keine individuelle Patienteninformation enthielten, Übersichtsarbeiten bereits beschriebener Fälle, ohne neue klinische oder genetische Daten, fehlende Angaben über Laborwerte (z.B. HK:C) oder fehlende genetische Untersuchungen, die eine sichere Identifikation als Kininogen-Mangel unmöglich machten. Bevor eine Studie wegen lückenhafter Information ausgeschlossen wurde, wurde versucht Kontakt zum entsprechenden Studienteam aufzunehmen, um die fehlenden Daten zu akquirieren (s. Abschnitt 4.2).

Die Ausschlussgründe für jede einzelne Studie der Volltext-Selektion sind im Anhang (Abschnitt 8.3) tabellarisch aufgeführt.

4.2 Ergebnisse der Patientenakquirierung

Nach der Sichtung der Volltexte, erfolgte die Kontaktaufnahme mit denjenigen Autoren, deren Studien Hinweise auf einen bestehenden Kininogen-Mangel-Fall lieferten, aber unvollständige Patientendaten beinhalteten. Die Autoren wurden gebeten weitere Daten, zusätzliches Patientenmaterial oder Informationen über Familienangehörige zur Verfügung zu stellen.

Im Abstract Book des ISTH Kongresses von 2011 beschrieb die Arbeitsgruppe von Alesci et al. im Artikel „Is a prolonged PTT, caused by a deficiency of factor XII, HMWK- or prekallikrein, associated with a hemorrhagic diathesis?“ (92) einen Fall mit HK-Mangel (Case 20). Wir konnten dank Ihrer Hilfe weiterführende Patientendaten, aber kein Probenmaterial erhalten.

Pancione et al. veröffentlichten 2013 einen neuen Fallbericht (Case 3) mit vollständigem Kininogen Mangel (93). Die Arbeitsgruppe wurde kontaktiert und es konnte eine Kollaboration mit der Arbeitsgruppe Rocco et al. aufgebaut werden. Dankenswerterweise konnten sowohl klinische Daten als auch Blutproben von einem Patienten und drei Familienangehörigen bereitgestellt werden.

Im Abstract Book des ISTH-Kongresses von 2015 sprach die Arbeitsgruppe von Echenagucia et Ruiz-Sáez von elf neuen Fällen mit HK-Defizienz (91). Eine Auflistung durchgeführter Tests (aPTT, PT, TT) lag vor, allerdings wurden keine Einzelergebnisse präsentiert. Nach Kontaktaufnahme mit Ruiz-Sáez und Dank Ihrer freundlichen Kooperation konnten sowohl klinische als auch laborchemische Daten von neun der elf venezolanischen Fälle zur Verfügung gestellt werden. Eine Übersendung von Blutproben war jedoch auf Grund der politischen Lage in Venezuela nicht möglich. Die Analyse der bereitgestellten Daten führte zum Einschluss von sieben Indexfällen sowie zwei Familienangehöriger (Cases 23-31), die ebenfalls eine HK- Defizienz aufwiesen (n=9 gesamt). Zwei der ursprünglich elf beschriebenen Fälle mussten auf Grund nicht sicher erfüllter Diagnosekriterien ausgeschlossen werden.

Ebenfalls im Abstract Book des ISTH Kongresses von 2015 beschrieb die Arbeitsgruppe von Subramanian et al. im Artikel „Spectrum of rare bleeding disorders“ (94) bei der Untersuchung der Prävalenz seltener Gerinnungsstörungen jeweils einen Fall von PK- und einen von HK Defizienz diagnostiziert zu haben. Es wurde eine verlängerte aPTT beschrieben, genauere Daten lagen nicht vor. Nach Kontakt mit Subramanian konnten trotz seiner Bemühungen keine weiteren Daten oder eine Probe des beschriebenen Patienten generiert werden. Deshalb musste der Fall aufgrund fehlender exakter Werte zur Funktionalität von HK ausgeschlossen werden.

Nazir et al. berichtete 2019 im Hematology & Transfusion International Journal von fünf Fällen (Cases 2, 40-43) von hereditärem Kininogen-Mangel im Oman (9). Durch die freundliche Kooperation von Nazir konnten sowohl Probenmaterial von einem HK-defizienten Patienten zur Verfügung gestellt werden als auch Patientendaten von diesem und den vier weiteren Fällen.

Im Fall Donaldson et al. (58) verzichteten wir angesichts der langen zurückliegenden Publikation und des heutigen Alters der Autoren sowie der vermutlich bereits verstorbenen Patienten auf eine Kontaktaufnahme.

Weiterhin wurden Material und Daten eines noch nicht in der Literatur beschriebenen Patienten (Case 1) mit Verdacht auf Kininogen-Mangel (verlängerte aPTT, kein alternativer Faktorenmangel detektierbar) zur Analyse und Bestätigung von Dr. Chiara Ambaglio aus Italien eingeschickt.

4.3 Ergebnisse der Datenerhebung klinischer und laborchemischer Daten und statistische Auswertung

4.3.1 Studienkollektiv

Die aus den eingeschlossenen Studien extrahierten Patientendaten wurden tabellarisch sortiert. Insgesamt konnten 47 Fälle aus 28 eingeschlossenen Studien einbezogen werden (Abbildung 6). Zusammen mit einem bisher nicht beschriebenen, neu diagnostizierten Fall (Fall 1, Mainz/Italien Tabelle 2) ließen sich insgesamt 48 Kininogen-defiziente Patienten aus 41 Familien beschreiben. Dabei konnten 22 Experten-geprüfte Studien aus MEDLINE (Pubmed) (28 Fälle) extrahiert und 6 Publikationen (19 Fälle) aus der grauen Literatur entnommen werden. Ungefähr 40% der Fälle wurden also in der Grauen Literatur veröffentlicht. Die meisten Studien untersuchten dabei nur einen Indexpatienten und seine Familie. Nur drei Autoren beschrieben einen Kininogen-Mangel in mehreren Familien (9, 74, 91).

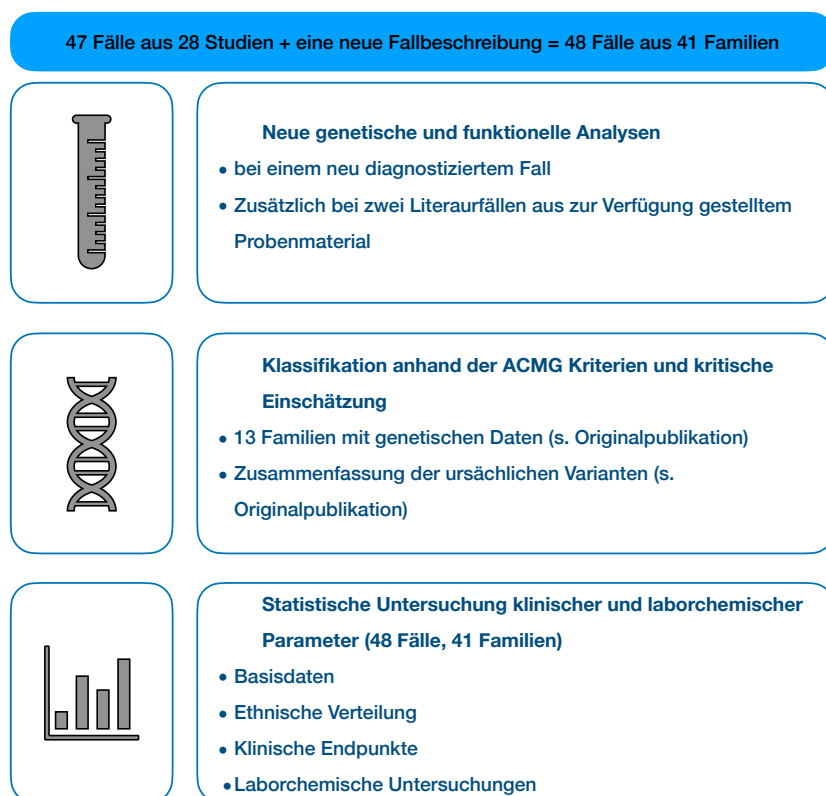


Abbildung 7: Studienstruktur

Anhand der in die Studienpopulation eingeschlossenen Fälle veranschaulicht die Abbildung die einzelnen methodischen Schritte der Untersuchung. (ACMG: American College of Medical Genetics) (10)

4.3.2 Basisdaten

Von diesen 48 Fällen waren 29 weiblich und 18 männlich (eine Angabe fehlend), was einen Anteil von 61,7% Frauen zu 39,3% Männer ausmacht. Entsprechend des Tests auf Binominalverteilung ließ sich in der Studienpopulation kein signifikanter Unterschied zwischen der Verteilung zwischen Männern und Frauen im Vergleich zur Normalbevölkerung (Annahme 1:1 Verteilung) festmachen ($p = .145$) (Tabelle 2). Stammbauminformationen lagen bei 23 Indexfällen (56,1 %) vor. Bei 10 von 23 der Indexpatienten mit Angabe hierzu lag eine Konsanguinität vor (entspricht 43,5%).

Das mittlere Diagnosealter der Indexpatienten lag bei 36,98 Jahre (SD $\pm 22,8$ Jahre). Dabei war der jüngste Patient zwei Jahre und der älteste 87 Jahre alt. Männer waren zum

Diagnosezeitpunkt im Schnitt 5 Jahre älter als Frauen. Auf Grund der kleinen Gruppengröße wurden keine weiteren statistischen Vergleiche hierzu angestellt.

Bei einem Fall (Fall 35) wurde das Alter als „älter als das, der Schwestern“ angegeben, eine genauere Angabe lag nicht vor. Gerechnet wurde mit 56 Jahren (63).

Die Diagnose der Indexpatienten erfolgte in 67,7% Fällen (21 von 31 Patienten mit Angabe) im Rahmen eines präoperativen Screenings. Bezogen auf alle Patienten, die im Rahmen eines präoperativen Settings diagnostiziert wurden, lag das Durchschnittsalter bei 41,7 (SD ±20,38) im Vergleich zu 30,1 Jahren (±SD 25,07) wenn die Diagnose unabhängig von dem Setting gestellt wurde (nur Indexpatienten beachtet). In zwei Fällen erfolgte die Diagnose eines Familienangehörigen eines Indexpatienten unabhängig von dessen Diagnose, im Rahmen eines präoperativen Screenings. Diese Fälle mit einbezogen (Indexpatienten + 2, entspricht n=42) lag das mittlere Diagnosealter bei 37,43 Jahren (SD ± 22,58) und der Anteil, der im präoperativen Setting diagnostizierten Fälle bei 69,7 % (23 von 33 Fällen).

Unter den Kininogen-defizienten Fällen vertretene ethnische Gruppen waren Ostsiaten (n=7; japanische Patienten n=5; südkoreanische Patienten n=1; chinesische Patienten n=1), Mestizen (n=7), Araber (n=6) und Kaukasier (n=6). Vier weitere Ethnien (Aborigene, Afroamerikaner, Türken, Pakistani) wurden vereinzelt beschrieben (Abbildung 8). Von neun Fällen war die ethnische Herkunft nicht bekannt. Eine statistische Untersuchung hinsichtlich der Häufung bestimmter ethnischer Gruppen erfolgte auf Grund der geringen Datenlage nicht.

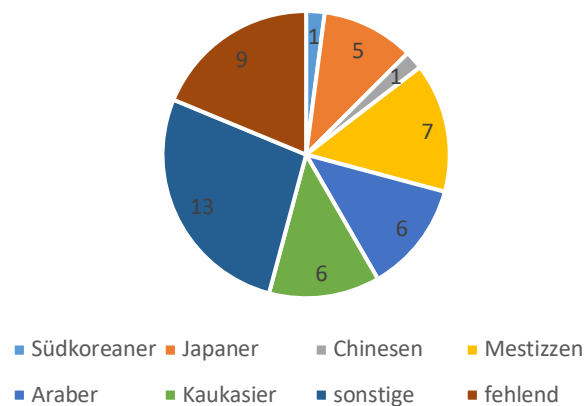


Abbildung 8: Verteilung verschiedener Ethnien innerhalb Studienpopulation.

Die maskuline Form wurde der grafischen Übersichtlichkeit halber gewählt und soll keine Aussage zum tatsächlichen Geschlecht der Betroffenen treffen.

Die folgende Tabelle zeigt die Übersicht der erhobenen Basisdaten.

Tabelle 2 Baseline-Daten der Studienpopulation:

Fallnummer, Familienzugehörigkeit, Studiengruppe, Alter des Patienten bei Diagnosestellung, das Geschlecht und das Jahr der Veröffentlichung ist aufgeführt. Insgesamt sind 48 Patienten aus 41 Familien beschrieben. OP: hat eine operativer Eingriff stattgefunden, Sex: Geschlecht, Y: Yes/ja, N: No/nein, -: fehlend, es wurde zur vereinfachten Darstellung einheitlich die männliche Form der Ethnizität verwendet (10)

Fall	Familie	Studie	Alter	OP	Konsanguinität	Sex	Ethnizität	Publikationsdatum
1	1	Mainz/Italy	87	Y	N	M	Kaukasier	-
2	2	Nazir (9)	21	Y	Y	F	Araber	2019
3	3	Pancione (93)	22	Y	-	M	Kaukasier	2013

Ergebnisse

4	4	Tomao (95)	72	Y	-	F	Kaukasier	2015
5	5	Colman (Williams) (4)	64	Y	-	F	Afro- amerikaner	1975
6	6	Fukushima (8)	67	N	Y	M	-	2013
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	-	Y	F	Japaner	1988
8	8	Jeong (7)	37	Y	-	M	Koreaner	2019
9	9	Krijanovski (70)	6	N	Y	M	-	2003
10	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	Y	N	F	Japaner	1985
11	11	Shigekiyo (84)	35	N	Y	F	Japaner	2007
12	12		67	-	Y	M		
13	12	Yang (1)	63	N	Y	F	Chinese	2020
14	12		58	N	Y	F		
15	13	Geisen (96)	19	Y	N	F	Kaukasier	2003
16	14		27	Y	-	F	-	
17	14	Ahmadinejad	31	Y	-	F	-	2016
18	15	(74)	25	N	Y	M	-	
19	16		12	N	-	F	-	
20	17	Alesci (92)	19	N	N	F	Türke	2011
21	18	Davidson (97)	66	Y	-	M	Araber	2001
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	Y	N	M	Afro- amerikaner	1976
23	20		4	N	Y	F		
24	21		53	Y	N	F		
25	21		31	-	N	F		
26	21		62	Y	N	F		
27	22	Echenagucia (91)	52	Y	-	F	Mestize	2015
28	23		4	Y	Y	M		
29	24		9	N	N	M		
30	25		55	Y	N	M		
31	26		33	-	N	F		
32	27	Exner (99)	57	N	-	M	Aborigine	1987
33	28	Hayashi	56	Y	N	F	Japaner	
34	28	(Fujiwara)	56	N	N	F		1980
35	28	(63)	>56	N	N	F		
36	29	Komiyama (100)	34	Y	-	F	Japaner	1987
37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	Y	Y	F	Kaukasier	1975
38	31	Lefrère (101)	23	Y	N	F	Kaukasier	1986
39	32	Lutcher (82)	35	-	-	M	-	1979
40	33	Nazir(9)	5	-	-	F	Araber	2019

41	34		2	-	-	F		
42	35		11	-	-	M		
43	36		48	-	-	F		
44	37	Raman (102)	67	N	-	M	Afro-amerikaner	1983
45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	-	-	M	-	1975
46	39	Scott (67)	-	-	-	-	-	1980
47	40	Stormorken (103)	30	Y	N	F	Pakistani	1990
48	41	Vincente (104)	36	Y	N	M	-	1986

4.3.3 Klinische Ereignisse

Die Häufigkeit jeglicher berichteter Blutungsereignissen lag insgesamt bei 34,9% (n=15). Fehlende Angaben zum Vorliegen von Blutungsereignissen lagen in fünf Fällen vor (Tabelle 3). Unter den 15 Patienten mit Blutungsereignis litten drei an „major bleeding events“ nach ISTH (Anhang 8.1), neun an „non major bleeding events“ und bei drei Fällen wurde das Ereignis nicht weiter differenziert. Zu den beschriebenen „major bleeding events“ zählten: transfusionspflichtige Mälena, starke vaginale Blutungen und massive postoperative Blutung nach Hysterektomie bei Uterusmyom. Die Major-Bleeding-Events machten einen Anteil von 20% aller blutenden Patienten aus. Zu den erfassten „non major bleeding events“ zählten unter anderem eine Magenulkus-Blutung, Hämorrhoidalblutungen, Hämatochezie unklarer Ursache, verlängerte Blutungszeiten bei Bagatellverletzungen, Epistaxis und Ekchymosen, Blutungen nach Zahnextraktion sowie gynäkologische Blutungsereignisse z.B. Hypermenorrhoe.

Insgesamt erfolgte bei 22 der HK defizienten Patienten eine OP. Blutungsassoziierte Komplikationen bei Eingriffen erlitten insgesamt 5 Personen (Fall 20, 24, 25, 26 und 34), davon waren allerdings 3 Hämophilie-A-Trägerinnen (Fall 24, 25 und 26) und Fall 20 wies eine positive Familienanamnese für eine Gerinnungsstörung (Faktor VII-Mangel) auf hatte selbst aber, bei normwertigem INR von 1 keine Hinweise auf eine zugrunde liegende höhergradige Koagulopathie. Unabhängig davon wurde in vier (Fall 1, 16, 37 und 47) Fällen präoperativ eine medikamentöse Blutungsprophylaxe verabreicht. 77,3% aller operierten Patienten zeigten keine vermehrte Blutungsneigung.

In der Familienanamnese gaben fünf Familien Blutungsereignisse an. Von diesen lag allerdings bei drei Fällen eine konkurrierende Störung des Gerinnungssystems vor: eine FVII Defizienz (Fall 20), eine von Willebrand-Erkrankung (vWD) (Fall 23) und eine familiäre Hämophilie A-Trägerschaft (Fall 24). Patienten aus Familien, die eine positive Blutungsanamnese angaben (n=5), erlitten selbst in 80% der Fälle ein Blutungsereignis. Eine Häufung von Major-Bleeding-Events konnte nicht beobachtet werden.

Thromboembolische Ereignisse wurden bei drei Fällen mit Kininogen-Mangel beschrieben: ein Todesfall unter Pulmonalarterien Embolie im Alter von 64 Jahren (15, 105), ein Fall einer spontanen Milzvenenthrombose im Alter von 67 Jahren (8) und ein Fall mit Verschluss der zerebralen Basilararterie bei a.e. traumatisch-bedingter linksseitiger A. vertebralis Dissektion und resultierender rezidivierender zerebraler Ischämie im Alter von 6 Jahren (70). Es sind folglich zwei thromboembolische Ereignisse des arteriellen Systems und eine venöse Thrombose beschrieben. Bezüglich der Lungenarterienembolie lagen laut Colman et al. konkurrierende, nicht näher beschriebene Risikofaktoren vor (15) Angaben lagen von ~70% aller Patienten vor. Eine positive Familienanamnese bezüglich thromboembolischen

Ereignissen beschrieben zwei der Indexpatienten, welche selbst keine thromboembolischen Ereignisse erlitten. Von 80% der Indexpatienten lagen diesbezüglich allerdings keine Daten vor. Beschrieben wurden ein Myokardinfarkt und ein Schlaganfall in der Familienanamnese. Weitere Informationen hinsichtlich des zu Grunde liegenden kardiovaskulären Risikos als konkurrierende Gründe für thromboembolische Ereignisse lagen nicht vor.

Die Prävalenz von thromboembolischen Ereignissen in der Studienpopulation der HK-defizienten Patienten lag bei 9,1 % (95% CI: 2,4-25,5%) bezogen auf diejenigen mit Angabe hierzu (n=33), was einer jährlichen Inzidenzrate von 2,17 Ereignissen pro 1000 Patienten-Jahren entspricht (95% CI: 0,44-6,34). Die Prävalenz von Blutungsereignissen (major bleeding events) lag bei den Kininogen-defizienten Patienten bei ~7%: (95% CI 1,8%-20,1%), entsprechend einer jährlichen Inzidenzrate von 1,7 Ereignissen pro 1000 Patientenjahre (95% CI: 0,35-5,06). Die Prävalenz von non-major oder nicht genauer beschriebenen Blutungsereignissen ließ sich mit 27,91 (95% CI 15,8-43,9) berechnen.

Aussagen über eine Häufung von einer bestimmten Komorbidität können bei der geringen Gruppengröße nicht getroffen werden. Angaben zu vorliegenden Komorbiditäten lagen bei 23 Patienten (47,9%) vor. 15 von insgesamt 29 weiblichen Patientinnen litten an gynäkologischen Komplikationen: drei Patientinnen hatten eine Hysterektomie in der Krankengeschichte, zwei Fälle von Uterusmyomen, ein Fall von Endometriose und mehrere Fälle von Hypermenorrhoe und vaginalen Blutungen wurden beschrieben (Tabellen im Anhang, Abschnitt 8.5.2 und 8.5.4). Setzt man diese beobachteten Fälle in Zusammenhang mit den beobachteten Frauen, ergibt sich eine Prävalenz allgemeiner gynäkologischer Komplikationen von 51,7% (95 % CI: 32,5-70,5) und eine jährliche Inzidenzrate pro 1000 Patientinnenjahre von 1,3 (95% CI: 0,7-2,1). Hierbei handelt es sich um eine orientierende Einschätzung. Die berechneten Werte beziehen sich auf alle weiblichen Kininogen-defizienten Fälle, unabhängig vom Alter oder Entwicklungsstand, sodass ein nicht zu vernachlässigender Anteil zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht im gebärfähigen Alter (4 Fälle \leq 12 Jahre) war und somit nicht die typische Kohorte für gynäkologische Komplikationen. Für genauere Untersuchungen ist die Anzahl der untersuchten Fälle zu gering und die Population zu heterogen. Es bleibt aber ein spannender Ansatz für ggf. folgende Untersuchungen.

Von nur 14 Fällen lagen Angaben zu Blutdruckwerten vor. Dabei wurde bei vier Fällen ein arterieller Hypertonus beschrieben. Das entspricht einer Prävalenz von ~30% (28,6 95% CI: 10,4-61,1). Bei einem Patienten (Case 25) zeigten sich eher niedrige Blutdruckwerte, die allerdings die Richtlinien für eine arterielle Hypotonie nicht gänzlich erfüllten, sodass von einer Anzahl n=0 für arterielle Hypotonie ausgegangen wird. Konkrete Angaben zu Blutdruckwerten lagen von 8 Patienten vor. Es gab keine Angaben, an welche Richtwerte die Einteilung der Hypo- und Hypertonie angelehnt war. Ich gehe im Folgenden von der 2020 etablierten Einteilung nach ISH (International Society of Hypertension) aus. Hiernach liegt eine arterielle Hypertonie ab einem Blutdruck von 140-150/90-99 mmHg vor. Eine Definition für das Vorliegen einer Hypotension ist in den ISH-Guidelines nicht definiert (106). Im Allgemeinen definiert man eine arterielle Hypotonie als eine Unterschreitung der Blutdruckwerte von <100-90 mmHg systolisch und <60 mmHg diastolisch (107). Auf Grund der geringen Anzahl exakter Blutdruckangaben, der unklaren Datenerhebung und vermutlich nicht verwertbaren Einmalmessungen erfolgte weitere Einordnung der Werte. Da es sich um Stichprobenwerte handelt, und keine Angaben über die Art und Weise der Messung vorliegen, ist hier aber eine Einschätzung der Aussagen schwierig.

Tabelle 3 Darstellung der klinischen Ereignisse in der HK-defizienten Studienpopulation inklusive Berechnung der Lebenszeitprävalenz sowie des mittleren Alters bei Eintreten des Ereignisses. Konfidenzintervall (CI) der relativen Häufigkeit nach Wilson mit Kontinuitätskorrektur, CI der Inzidenzrate nach Byar/Poisson.

CI: Konfidenzintervall

	Anzahl absolut (Fälle mit Daten)	Relative Häufigkeit (95% CI)	Durchschnittsalter (min.-max.)	Jährliche Inzidenzrate /1000 Patientenjahren (95% CI)
Frauen	29 (47)	61,7 (46,3-75,1)	36,79 (2-72)	-
Männer	18 (47)	38,3 (24,9-53,6)	41,67 (4-87)	-
Konsanguinität	12 (10 Familien) (29)	41,4 (24-60,9)	-	-
Diagnose im präoperativen Setting	23 (37)	62,2 (44,8-77)	41,74 (4-87)	-
Blutungsereignisse	15 (43)	34,9 (22,4-49,8)	35,7 (4-70)	8,7 (4,84-14,28)
Major Bleeding	3 (43)	6,97 (1,8-20,1)	39,3 (25-59)	1,7 (0,35-5,06)
Non Major Bleeding und unspezifiziert	12 (43)	27,91 (15,8-43,9)	34,8 (4-70)	6,9 (3,57-12,1)
Familiäre Blutungsereignisse	9 (24)	37,5 (19,6-59,2)	-	-
Operationen	22 (27)	81,5 (61,25-93,0)	-	-
Thrombembolische Ereignisse	3 (33)	9,1 (2,4-25,5)	51,22 (6-81)	2,17 (0,44-6,34)
Familiäre thrombembolische Ereignisse	4 (10)	40 (12,7-72,6)	-	-
Arterielle Hypertension	4 (14)	28,6 (9,6-58)	54 (28-81)	8,62 (2,32-22,07)
Arterielle Hypotension	0 (14)	0	-	-

4.3.4 Laborchemische Daten

Die Analyse der laborchemischen Daten ergab für alle Untersuchten Parameter eine Normalverteilung abgesehen von HK:C, HK:Ag, PK:C und FVIII (Shapiro-Wilk, $p < 0,05$). Der Median der HK:C lag bei 0,99 % (IQR = 0,19) wobei der kleinste Wert bei 0% und das Maximum bei 5% lag (Tabelle 4). Werte lagen von 47 Patienten vor. Angaben zu HK:Ag lagen bei 12 Fällen vor. Die Werte lagen zwischen dem Minimum von 0% bis 13% und es ergab sich ein Median von 0,99% (ICR = 2,86). Der Median der PK:C lag bei 41,7 % (IQR = 24,0). Das Minimum lag bei 7%, das Maximum bei 105%. Der Mittelwert der PK:Ag lag bei 39,25% (SD \pm 26,55). Die Werte streuten zwischen dem Minimum von 5 % bis 90%. Bei zwölf Fällen lagen Angaben bezüglich der PK:Ag vor.

Tabelle 4 Durchschnittliche Angaben zur Konzentration von HK-C (Kininogen-Gerinnungsaktivität) HK-Ag (HK-Antigen-Konzentration) und zu PK-C(PK-Gerinnungsaktivität) PK-Ag (PK-Antigen) und der einzelnen

Gerinnungsfaktoren der Kininogen-defizienten Studienpopulation und der Kontrollkohorte (PK-defiziente und gesunde Population (WT))

	Anzahl	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum	Standardabweichung	IQR
Kininogen defiziente Kohorte							
HK-C	47		0,99	0,0	5		0,19
%							
HK-Ag	12		0,99	0,0	13,0		2,86
%							
PK-C	35		41,7	7,0	105,0		24,0
%							
PK-Ag	12	39,25		5	90	26,55	
%							
FXII %	43	90,56		35	155	27,6	
FXI %	42	75,68		21,0	140	25,23	
FX %	9	113		100	130	11,12	
FIX %	37	101,92		37	56	27,75	
FVIII %	37		101,5	28	212		67
FVII %	9	113,89		60	190	37,32	
FV %	10	109,2		90	136	15,447	
FII %	11	110		80	200	33,36	
Kontrollkohorte: PK-Defizienz							
FXII (PK) %	45	83,84		25	180	29,66	
FXI (PK) %	43		88,5	49	200		27,8
FX (PK) %	42	94,57		38	173	26,23	
FVIII (PK) %	42		100	47	330		75
Kontrollkohorte: Wildtyp							
PK:C (WT)%	26	102,39		60,6	158,35	21,59	
PK:AG (WT)%	26	90,19		41,28	161,28	27,09	

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ebenfalls die Konzentration anderer Gerinnungsfaktoren bei HK-Defizienz beurteilt (Tabelle 4, Abbildung 9). Die meisten Gerinnungsfaktoren (FII, FV, FVII, FVIII, FIX, FX) lagen bei allen Fällen im regulären Normbereich (ca. 50-150% Faktorlevel). Niedrige oder niedrig normale Werte ließen sich bei den Faktoren XII, XI und VIII finden. Hinsichtlich FXII wiesen die Fälle Nummer 8, 9, 14, und 22 auffällig niedrige Werte auf (<60%). Die FVIII Aktivität war bei drei Hämophilie A Trägerinnen (Familie 21, Case 24, 25 und 26) reduziert bei 38%, 30% und 28%. Die Aktivität von Faktor XI zeigte sich reduziert und lag im Mittel bei 75,68% mit einer $SD \pm 25,23$.

Es erfolgte eine vergleichende Untersuchung mit den Ergebnissen aus der Arbeit zur PK-Defizienz sowie mit einer gesunden Kohorte (77). (Tabelle 4, Abbildung 9) Dabei wurden PK:C und PK:Ag zwischen der gesunden Kohorte und der HK defizienten verglichen, um einen Vergleich zur Normalbevölkerung zu ziehen. Es ergaben sich signifikante Unterschiede (PK:C Mann-Whitney-U $p < 0,001$, PK:Ag T-Test $p < 0,001$), wobei die HK-Gruppe niedrigere Werte für beide Parameter zeigte. Alle weiteren Faktoren wurden mit den Faktorenleveln einer PK-defizienten Kohorte verglichen, da diese auf vergleichbare Weise erhoben wurden. Es zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der FXI-Werte (Mann-Whitney-U-Test $p = 0,005$). Alle weiteren Vergleichspaare zeigten keine signifikanten Abweichungen.

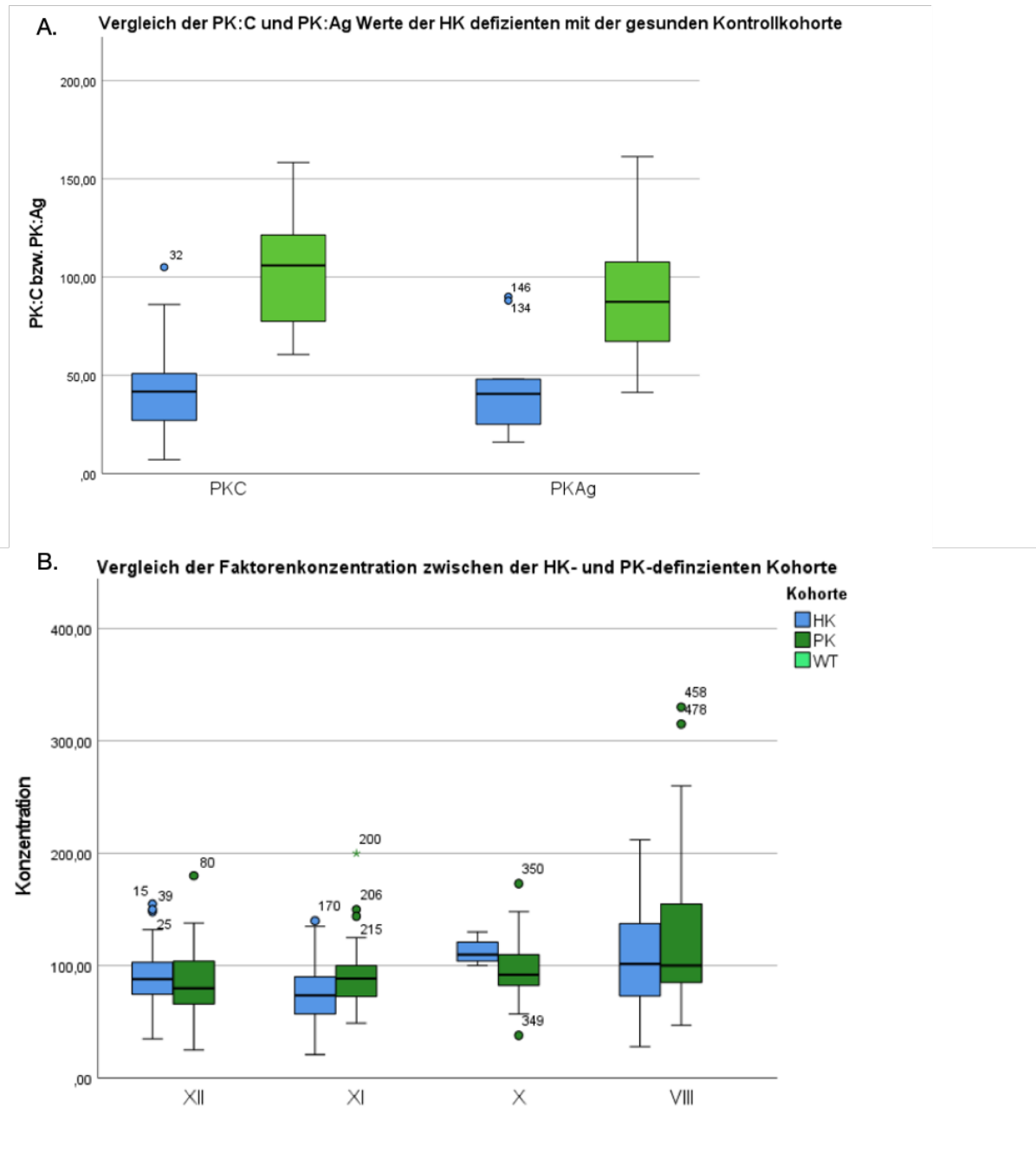


Abbildung 9: Vergleiche der Laborparameter von HK, PK und Gesunden

Die Abbildung zeigt in A die Verteilung der Clotting-Aktivität (:C) und Antigen-Konzentration (:Ag) sowie in B die Konzentration anderer Gerinnungsfaktoren bei HK-defizienten Fällen (blau). Verglichen werden diese mit den PK-defizienten Fällen (dunkelgrün) und einer gesunden Vergleichsgruppe (hellgrün, n=26) (10). Signifikante Unterschiede ergaben sich für die PK:C (Mann-Whitney-U-Test: $p < 0,001$) und PK:Ag (T-Test: $p < 0,001$) im Vergleich zur gesunden Kohorte, sowie bei FXI (Mann-Whitney-U: $p = 0,005$) im Vergleich zur PK-defizienten Gruppe

Da nur bei 9 von 48 Fällen eine Aussage zur BK-Freisetzung vorlag und die Messsysteme heterogen sind, ist eine Bewertung der BK-Freisetzung bei der HK-defizienten Population schwierig (Tabelle 5). Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass bei 8 von 9 Fällen eine verminderte BK-Freisetzung angegeben war. Sowohl das totale Kininogen-Antigen als auch LK- Antigen war bei jeweils 4 Patienten nachweisbar, aber vermindert.

Tabelle 5: Übersicht der Fälle mit Angabe zur BK-Freisetzung

BK-Freisetzung aus LK bzw. totalem KG sowie nachweisbare AG; Sex (Geschlecht); F: female M: male, R: release/Freisetzung, AG: Antigen, LK: Low Molecular Weight Kininogen, BK: Bradykinin, KG: Kininogen), *Angehörige der gleichen Familie

Fall	Autor	Alter	Sex	LK (AG- oder BK Freisetzung) %	total KG (AG- oder BK Freisetzung) %
5	Colman (Williams) (4)	64	F	<1 LK AG	<1 BK R
7	Hayashi (Kishino) (81)	39	F	<1 BK R	<1 BK R
9	Krijanovski (70)	6	M	LK AG: nachweisbar im Western Blot	-
10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	F	-	~7-8.5 BK R
11	Shigekiyo (Tsukai) (84)	35	F	>100 BK R	-
22	Donaldson (CW) (98)	28	M	-	<1 KG AG, BK R
33*	Hayashi (Fujiwara) (63)	56	F	<1 BK R	<1 BK R
34*		56	F	-	-
35*		56	F	-	-
36	Komiyama (100)	34	F	8 BK R	-
37	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	F	-	9 KG AG
39	Lutcher (82)	35	M	50-100	-
45	Saito (Fitzgerald) (5)	71	M	38 (LK AG) -50 (BK AG)	33.6 (KG AG) -48 (BK R)
47	Stormorken (103)	30	F	<1 sowohl AG als auch R	<1 sowohl AG als auch R
48	Vincente (104)	36	M	LK AG nachweisbar in Ouchterlony	KG AG nachweisbar in Ouchterlony

4.4 Diagnosekriterien

Anhand unserer im Abschnitt 3.4 formulierten Diagnosekriterien konnte eine strukturierte Identifikation der untersuchten Fälle bezüglich des Vorliegens eines (biallelischen) HK-Mangels erfolgen. Die vorgeschlagenen Diagnosekriterien konnten als für die Zuordnung valide angesetzt werden.

Zur Identifikation einer HK-Defizienz muss eine verlängerte aPTT bei normaler PT und TT vorliegen, andere Ursachen wie Faktormangel, Vorliegen von Lupus Antikoagulanz, pharmakologisch bedingte Veränderungen müssen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden, ebenso wie das Vorliegen einer PK-Defizienz als häufigere Ursache einer isolierten klinisch stimmigen aPTT-Verlängerung. Die HK:C und HK:Ag sollen $\leq 15\%$ liegen oder die Defizienz soll mittels Sequenzierung und erklärender biallelischer KNG1-Variante nachgewiesen werden. Der Cut-off Wert von $<15\%$ HK:C führte zum sicheren Einschluss aller Fälle. Das Maximum der HK:C lag bei 5%. Im Abschnitt 5.2.5 werden die Diagnosekriterien in der Abgrenzung zur PK-Defizienz diskutiert.

4.5 Publikation

Die oben aufgeführten Ergebnisse konnten im Dezember 2022 im Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH) unter dem Titel „Severe high-molecular-weight kininogen deficiency: clinical characteristics, deficiency-causing KNG1 variants, and estimated prevalence“ veröffentlicht werden. Der Impact-Faktor beträgt 16,036. Die Arbeit war eine Kooperation des

Centrums für Hämostase und Thrombose (CTH) und dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

5 Diskussion

Diese Arbeit stellt das erste systematischen Review zum hereditären Mangel an hochmolekularem Kininogen dar. Sie bietet eine Zusammenfassung über die klinischen und epidemiologischen Hintergründe der HK-Defizienz. Durch die freundliche Bereitstellung der Ergebnisse von A. Adenauer konnten diese klinischen Daten durch genetische und laborchemische Informationen ergänzt werden. Die Originalpublikation konnte wie oben beschreiben bereits veröffentlicht werden (10).

Im Folgenden soll die Methodik dieser Arbeit kritisch hinterfragt werden und eine Darstellung des Krankheitsbilds nach den bewährten Charakteristika Definition, Epidemiologie, Ätiologie, Klinik, Diagnostik, Therapie, Komplikationen und Prognose dargestellt und diskutiert werden. (108). Anschließend werden mögliche klinisch und pharmakologische Konsequenzen und Zusammenhänge auf Grundlage der aktuellen – auch im Tierversuch erhobene Daten, die in der Literaturdiskussion dargelegt wurden, erörtert. Es werden außerdem die möglichen Optionen, die die Einführung eines Registers für HK-Defizienz, wie es vom Institut für klinische Chemie und Laboratoriums Medizin der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz geplant wird, diskutiert.

5.1 Studienkritik

5.1.1 Studienaufbau

Um eine qualitativ hochwertige Übersicht über die klinischen und epidemiologischen Charakteristika des hereditären Kininogen-Mangels abzubilden, bot das systematische Review die optimale wissenschaftliche Form an. Es dient der strukturierten Zusammenfassung von Daten mit dem Ziel der übersichtlichen Darstellung von Zusammenhängen und Schlussfolgerungen. Anhand der PRISMA-Kriterien (109) sollen systematische Reviews in ihrer Vorgehensweise vergleichbar und in ihrer Qualität gesichert werden. Hierzu wurde von Page et al 2020 neue Leitlinien zur Verfassung systematischer Übersichtsarbeiten inkl. einer Checkliste verfasst. (109). Die PRISMA Checkliste ist dabei primär nicht für die Bewertung deskriptiver Reviews mit epidemiologischen Fragestellungen gedacht, sondern dienen klassischerweise dazu Reviews und Metaanalysen, die mehrere Interventionsstudien oder andere Formen klinischer Studien vergleichen, zu evaluieren. Bezogen auf diese Arbeit wurden vornehmlich Primärdaten zusammengefasst präsentiert und neu erhoben. Daher lassen sich nicht alle PRISMA Kriterien auf die hier vorliegende Studie anwenden. Einschränkungen bestehen v.a. hinsichtlich der Bewertungsschemata für Bias und auch die Konfidenzabschätzungen. Unter Einbeziehung unserer Originalpublikation (10) ließen sich einige von 42 Punkten der Checkliste erfüllen (s. Anhang 8.7). Stärken und Schwächen des Studienaufbaus werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

In der Überschrift dieser Arbeit wird sie als systematisches Review deklariert. Hierfür kann ein Punkt auf der PRISMA-Checkliste vergeben werden (109) Die Einleitung und Literaturdiskussion der Arbeit geben einen Überblick über den aktuellen Stand der Wissenschaft und setzen ihn in Bezug zur Zielsetzung dieser Arbeit. Die Items 3 und 4 der Checkliste sind somit erfüllt. Für die Literaturrecherche werden im Abschnitt „Material und Methoden“ die Items 5, 6, 7 und 8 erfüllt (109). Es wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Literaturrecherche formuliert (Item 5), die Suchstrategie in den einzelnen Datenbanken inklusive der verwendeten Suchbegriffe und Recherchedaten wird offengelegt (Item 6 und 7). Außerdem wird beschrieben, wie die Selektion der ausgewählten Studien in den einzelnen Schritten durch unabhängige Leser durchgeführt wurde (Item 8). Im den Abschnitten Material und Methoden 3.5 und 3.6 sowie im Anhang 8.5 wurde die Methodik der Datenerhebung aus den ausgewählten Studien aufgeführt, die Anzahl der Reviewer dargelegt (Item 9). Der Item

10b bezieht sich auf die Erhebung und Festlegung möglicher Variablen, die neben den primären Endpunkten erhoben wurden. Auf Grund der deskriptiven, epidemiologischen Fragestellung wurden keine ergänzenden Variablen in die Literaturrecherche aufgenommen. Aus dem gleichen Grund konnten die Items 11 und 12 (Bias und Effektstärken) nicht auf dieses Review angewandt werden und entfallen. In Bezug auf Item 13 gibt es ebenfalls einige Limitationen, die der Studienart und nicht der Qualität der Arbeit geschuldet sind. Es wurden beispielsweise keine Vergleiche von Subgruppen oder Einzelergebnissen angestellt, sondern Primärdaten erhoben und deskriptiv präsentiert. Abgesehen von einem Kreisdiagramm wurden die erhobenen Daten tabellarisch präsentiert. Zusammenfassungen der erhobenen Information (z.B. in Bezug auf das Alter bei Diagnosestellung und die Erhebung der laborchemischen Daten unter Ausschluss von Patienten mit bekannter Gerinnungsstörung) wurden offengelegt. Die genaue Auflistung der einzelnen Komponenten des Items 13 sind dem Anhang 8.7 zu entnehmen. Die Ergebnisse der Arbeit sind erwartungsgemäß explorative, deskriptive Daten zum HK-Mangel. Im Bereich der Ergebnispräsentation und Datenverarbeitung gibt es insofern einige Limitationen hinsichtlich der PRISMA-Checkliste da keine weitergehende statistische Analyse erfolgen konnten. Die Items 18, 19 und 20a sowie 21, und 22 konnten auf Grund daher nicht erfüllt werden. In der folgenden Diskussion werden die Punkte des Items 23 bearbeitet und die Ergebnisse der Arbeit in Kontext mit der bestehenden Evidenz gesetzt, das Studiendesign mit Stärken und Limitationen über die hier aufgeführte Übersicht hinaus detailliert diskutiert und Vorschläge und Implikationen für die weitergehende Forschung zum Thema HK-Mangel aufgeführt. Die Arbeit wurde, wie im Abschnitt Material und Methoden 3.1 aufgeführt, bei PROSPERO registriert und abgeschlossen. Das Studienprotokoll ist dort ersichtlich. Änderungen am Studienprotokoll fanden nicht statt (Item 24). Die Items 25 und 26 werden in der Originalpublikation angegeben. Für diese Arbeit gibt es weder finanziellen- noch nicht-finanziellen Unterstützung noch anderweitige Sponsoren oder Interessenskonflikte. Alle Quellen sind im Literaturverzeichnis aufgeführt (Item 27).

Die PRISMA-Checkliste beinhaltet eine Erweiterung für Abstracts systematischer Reviews. Anhand dieser wurde das Abstract der Publikation von Adenauer et al. bewertet (10). Auch hier ließen sich nur wenige Punkte der Liste erfüllen (s. Anhang 8.7.1). Dies ist primär darauf zurückzuführen, dass PRISMA nicht für die Betrachtung seltener Erkrankungen ausgelegt ist und, dass in der in der Originalpublikation der Fokus zwar auch auf die systematische Übersicht zum Kininogenmangel liegt, aber auch neu erhobene Primärdaten veröffentlicht und untersucht werden (10).

Im Folgenden werden einzelnen Abschnitte des Studienaufbaus explizit noch einmal hinsichtlich ihres Aufbaus und ihrer Durchführung diskutiert.

Primäre Literaturrecherche

Faktor Mangel des CAS und KKS genossen in den letzten Jahren keine große wissenschaftliche Aufmerksamkeit. Die ersten Fälle von HK Defizienz wurde im Jahr 1975 durch Colman, Donaldson, Lacombe und Saito et al (4-6, 98) beschrieben. Dieser begrenzte Zeitrahmen und die bisher mäßige Aufmerksamkeit, ließen vermuten, dass eine überschaubare Anzahl an Veröffentlichungen zum Thema vorlag. Die Literaturrecherche wurde daher mit dem Ziel durchgeführt, möglichst sensitiv, alle publizierten Fälle mit einem HK-Mangel zu identifizieren. Diese Intention ließ sich durch die im Methodenteil beschriebene Suchstrategie im Bereich der Experten-geprüften Texte problemlos erreichen. Der Zeitaufwand, die gesamten recherchierten Texte anhand der Ein- und Ausschlusskriterien zu prüfen, war nach der primären Selektion von 711 Studien durchaus überschaubar. Anhand der objektivierten Ein- und Ausschlusskriterien konnte durch die Prüfung durch zwei unabhängige Leser eine qualitativ hochwertige, umfangreiche Literaturrecherche gewährleistet werden. Es war möglich eine intensive Bewertung innerhalb der einzelnen Selektionsschritte durchzuführen und das fälschliche Ausschließen relevanter Texte zu vermeiden. In der Regel handelte es sich bei unseren Quellen um deskriptive Fallberichte. Die extrahierten Patientendaten wurden in Bezug auf ihre Plausibilität und Qualität geprüft. Die

Ausschlussgründe wurden entsprechend des Leitfadens zur Erstellung Systematischer Reviews für jede ausgeschlossener Studie im Anhang (s. 8.3) aufgeführt (78). Der Ein- und Ausschlussprozess und seine Ergebnisse wurden anhand eines PRISMA-Flow-Charts offengelegt (s. Abbildung 5, Abbildung 6, Abbildung 7) (10, 78).

Kreuzreferenzen

Einige Fälle von Kininogen Mangel werden in der Literatur nur innerhalb des Fließtextes bestimmter Studien aufgeführt, die den eigentlichen Einschlusskriterien der Suchstrategie nicht entsprachen. Beispielsweise erwähnt Scott et al im Methodenteil ihrer Arbeiten von einem durch V. Donaldson identifizierten Fall „Mack“ (Case 46)(67). Die Studie entsprach initial nicht den Einschlusskriterien der Suchstrategie, wurde aber im Rahmen Hintergrundrecherchen zum Thema bearbeitet. Im weiteren Verlauf der Arbeit gab es ausreichend laborchemische Angaben, um die Definitionskriterien des HK-Mangels zu erfüllen. Der Fall konnte in die Arbeit aufgenommen werden. Auch der Fall „Reid“, beschrieben durch Lutcher et al 1975, konnte nur anhand von Kreuzreferenzen anderer Studien und deren genauer Volltextanalyse, nicht aber anhand der Literaturrecherche identifiziert werden (82). Trotzdem erfüllt der Fall die Definitionskriterien und wurde in die Liste HK-defizienter Patienten aufgenommen. Diese beiden Fälle sind Beispiele dafür, dass, obwohl Querverweise und Quellen orientierend durchsucht wurden, es nicht sicher auszuschließen ist, dass in anderen wissenschaftlichen Arbeiten, die nicht den Einschlusskriterien der Literaturrecherche entsprachen, zufällig weitere unberücksichtigte Fälle beschrieben sein könnten. Zudem fußt die hier durchgeführte Literaturrecherche darauf, dass Artikel online erschienen sind. Manche älteren lokalen Journale wurden möglicherweise niemals digitalisiert und waren somit nicht durchsuchbar.

Sprachliche Barrieren

Die Literaturrecherche fand primär in englischer Sprache statt, wobei auf Grund der Sprachkenntnisse der Arbeitsgruppe auch deutsche und italienische Begriffe zum Einsatz kamen. Ein sprachliches Problem stellten einige japanische Originalpublikationen dar, welche im Rahmen unserer Untersuchungen nicht professionell, sondern lediglich mittels Google Translator übersetzt werden konnten. In den meisten Fällen ließen sich Patientendaten den entsprechenden Arbeiten anhand von englisch verfassten, oder leicht zu übersetzenden Tabellen entnehmen. Die Inhalte der Volltexte waren auf Grund des Alters der Publikationen schwierig maschinell zu übersetzen, weshalb eventuell Informationen verloren gegangen sind. (14, 81). Auch wurden bei der Recherche im Bereich der grauen Literatur zwar japanische Eigennamen wie „Fujiwara Trait“, einbezogen, allerdings wurde nicht in japanischer Schrift gesucht, sodass in diesem Bereich Lücken in der Suche entstanden seien könnten. Es wurde allgemein nur in lateinischer Schrift gesucht. Nicht übersetzte Paper in anderen Schriftsystemen könnten der Suche entgangen sein. Auch ist es auf Grund der hohen Anzahl von Eigennamen, die für Kininogen Mangel verwendet werden (s. Tabelle 1), nicht auszuschließen, dass trotz der Bemühungen diese zu berücksichtigen, weniger populäre Bezeichnungen (z.B. Eigenamen einzelner Familien) übersehen und nicht in die Suche einbezogen wurden.

Patientendaten

Aufgrund oft kurzer Abhandlungen und vieler nicht peer-reviewed veröffentlichter Publikationen, war es essenziell für den Erfolg dieser Arbeit entsprechende Autoren zu kontaktieren und zu versuchen verlässliche ergänzende Angaben, ggf. auch von noch nicht beschriebenen Fällen zu erhalten. Die Kontaktaufnahme mit den Autoren aktueller Studien war in den meisten Fällen unkompliziert, (Email)Adressen lagen vor und die Autoren waren meist einfach erreichbar. Bei älteren Quellen waren Kontaktadressen zum Teil schwierig zu erlangen. Insbesondere auf dem Hintergrund, dass die Patienten und deren Familienangehörige zum Zeitpunkt der Recherche bereits verstorben sein mussten und die Erhebung neuer Daten unwahrscheinlich war, wurde in einigen Fällen auf die Kontaktaufnahme angesichts geringer Erfolgchancen verzichtet. (z.B. Lutcher oder

Donaldson) (58, 82). Auch bei erfolgreicher Kontaktaufnahme war eine erneute Rekrutierung der Patienten und Beschaffung von Probenmaterial nicht immer möglich, sodass keine weitgreifenden zusätzlichen laborchemischen Untersuchungen oder Sequenzierungen erfolgen konnten und unsere Datensätze mitunter trotz der freundlichen Kooperation der Kolleg:innen lückenhaft blieben. Im Falle von Subramanian et al. war beispielsweise eine Kontaktaufnahme zwar möglich, allerdings konnten die entsprechenden Patienten nicht mehr akquiriert werden. Es folgte, da die definierten Diagnosekriterien nicht erfüllt werden konnten, der Ausschluss des Falls, obwohl die Vermutung nahe lag, dass es sich tatsächlich um einen HK-defizienten Fall handeln könnte (94). Ähnliches lässt sich auch über die Untersuchungen von Kesavan et al. behaupten. Hier gingen wir von einem hereditären HK-defizienten Fall aus, die Autoren gingen allerdings von einer erworbenen HK-Defizienz aus. Obwohl in den Angaben der Autoren Widersprüche diesbezüglich ausgemacht werden konnten, musste der Fall letztlich ausgeschlossen werden (110). Durch den konsequenten Ausschluss nicht eindeutig identifizierbarer Fälle, wurde eine hohe Spezifität gewährleistet, allerdings mit dem Risiko HK-defiziente Patienten nicht auf Grund einer falschen Diagnose, sondern auf Grund fehlender Angaben nicht mit einzuschließen.

Berücksichtigt werden sollte auch der Zeitrahmen von über 50 Jahren, aus dem Patientendaten erhoben wurden. Die Weiterentwicklung laborchemischer Untersuchungen insbesondere hinsichtlich molekulargenetischer Untersuchungen hat einen Einfluss auf die vorliegenden Daten und deren Vergleichbarkeit. Zum Teil wurden in unterschiedlichen Publikationen abweichende Ergebnisse zu bestimmten Parametern einzelner Fälle beschrieben. Die hier vorliegenden Angaben wurden soweit möglich den Originalpublikationen der ersten Fallbeschreibung entnommen oder es wurden die plausibelsten vergleichbarsten Werte (anhand Labormethoden und Maßeinheiten) gewählt. Eine möglicherweise genauere Vorgehensweise hätte die Erhebung eines gemeinsamen Mittelwertes aller gemessener Ergebnisse darstellen können, worauf im Rahmen dieser Arbeit verzichtet wurde. Durch die heterogene Struktur der erhobenen Daten und teilweise lückenhaftem Vorliegen ergaben sich Schwierigkeiten in der strukturierten Auswertung. Anhand des geplanten Registers mit definierten Diagnose- und Einschlusskriterien soll hier Abhilfe geschaffen werden.

Internationalität

Im Rahmen der internationalen Zusammenarbeit versuchten wir ein möglich globales Abbild der Kininogen-Defizienz zu schaffen. Allerdings lassen sich hier bestimmte Verzerrungen nicht ausschließen. Die einbezogenen Studien stammen 86,21 % (29 von insg. 33 Studien) aus Industrienationen entsprechend der Liste der 20 größten Volkswirtschaften (nach BIP) aus dem Jahr 2022 nach Angaben von statistica.com. (111). Präoperative Blutuntersuchungen werden in sozioökonomisch schwachen Ländern nicht global zum Standard gehören. Besonders in wirtschaftlich schwachen Ländern mit einem weniger etablierten Gesundheitssystem werden hier weniger präinterventionelle Untersuchungen vermutet und möglicherweise bei veränderten Blutwerten ggf. auch die weitergehenden Mittel zu einer umfangreichen Abklärung (Mixing-Studien oder molekulargenetische Untersuchungen) fehlen. Zufällige Identifikationen HK-defizienter Patienten würden dementsprechend nicht erfolgen. Es wird daher ein möglicher Bias in Bezug auf die geographische Verteilung von Fällen angenommen.

5.1.2 Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten und die Ergebnisse dieser Arbeit sind vornehmlich deskriptive Daten. Dies ist keine Limitierung, sondern geht mit der initialen Fragestellung und der primären Zielsetzung dieser Arbeit einher, ein epidemiologisches systematisches deskriptives Review zum HK-Mangel zu präsentieren.

Auf Grund der geringen Studiengröße fanden keine Subgruppenanalysen statt (78). Abgesehen von wenigen offengelegten Ausnahmen fanden keine Filterkriterien Anwendung.

Im Bezug auf die Untersuchung der Konzentration der Gerinnungsfaktoren fand ein Ausschluss diesbezüglich vorerkrankter Fälle statt, da diese einen deutlich zu erwartende Einfluss auf die Werte gehabt hätten, welcher aber als unabhängig von HK-Mangel zu werten ist. Ebenso gilt dies für die Untersuchung des Durchschnittsalters bei Diagnosestellung. Hier wurden auf Grund der Diagnose im präoperativen Setting, zwei nicht-Indexpatienten mit in die Berechnungen aufgenommen, anstatt klar zwischen Index- und Nicht-Index-Patienten zu filtern. Alle Rohdaten sind zur Übersicht im Anhang angegeben. Hinsichtlich der klinischen Präsentation des hereditären hochmolekularem Kininogen-Mangels konnten nur einige wenige Ereignisse deskriptiv bezüglich ihrer Häufigkeit betrachtet werden, z.B. Blutungsereignisse und thromboembolische Komplikationen. Allerdings wird bei diesen Ereignissen auch ein zugrundeliegender Bias angenommen. Da HK-defiziente Fälle primär auf Grund von Gerinnungsanalysen identifiziert werden, ist anzunehmen, dass sich Krankheitsbilder, die sich auf die Gerinnung auswirken in dem Studienkollektiv artifiziell häufen. Dieser Bias wird möglicherweise dadurch abgemildert, dass die Diagnose vieler Fälle zufällig in präoperativen Screenings stattfindet, trotzdem sind die hier beschriebenen Inzidenzen zu Blutungen und thromboembolischen Ereignissen kritisch zu hinterfragen.

Des Weiteren konnten keine verlässlichen Aussagen zu möglichen Confoundern getroffen werden. Die einzigen konsequenten Angaben lagen zu Alter und Geschlecht vor. Weitere allgemeine Risikofaktoren wie Rauchen, Übergewicht o.ä. wurden nur äußerst selten erfasst, weshalb Regressionsanalysen nicht möglich waren. Ein weiterer Faktor ist die Verwandtschaft der Patienten. Eine familiäre Häufung bei kardiovaskulären Ereignissen ist auch unabhängig von der HK-Defizienz durch genetische und epigenetische Faktoren anzunehmen. Aussagen über kausale Zusammenhänge zwischen dem Auftreten klinischer Ereignisse und der HK-Defizienz waren nicht möglich.

5.2 Das Krankheitsbild

5.2.1 Definition

Die HK Defizienz ist ein seltener, monogener autosomal rezessiv vererbter Proteinmangel, welcher auf Grund fehlender Symptommanifestation primär im präoperativen Screening anhand einer isolierten, verlängerten aPTT als Zufallsbefund diagnostiziert wird. Betroffene Personen erscheinen gesund.

5.2.2 Epidemiologie

Mit 48 Fällen in 50 Jahren wirkt die HK Defizienz äußerst selten. Würde man anhand dessen die Prävalenz abschätzen, käme man ca. auf einen Fall pro 60 Millionen Personen weltweit. Da aber bei der Recherche rund 40% der Fälle der Grauen Literatur entstammen und ca. 70% der Fälle primär zufällig im Rahmen präoperativer Untersuchungen identifiziert werden, ist eine hohe Dunkelziffer und somit eine möglicherweise höhere Prävalenz anzunehmen. Das fehlende Bewusstsein für die Erkrankung sowie die unauffällige Klinik sorgen weiterhin dafür, dass selbst bei erhöhter aPTT möglicherweise keine endgültige Differentialdiagnostik betrieben wird. Ebenfalls ist ein Publikationsbias auf Grund des bisher eher geringen wissenschaftlichen Interesses anzunehmen. Identifizierte Fälle sind möglicherweise somit nie publiziert worden.

Trotz all dem konnten wir anhand der gesammelten HK defizienten Fälle zum ersten Mal eine Schätzung für die Prävalenz der HK Defizienz erheben. Dafür haben Studienkollegen auf die Datenbank GnomAD zurückgegriffen und Kriterien für die Pathogenität von möglichen HK Defizienz verursachenden Varianten etabliert. Laut diesen Analysen liegt die Prävalenz für eine HK Defizienz bei einem Fall pro 8 Millionen Personen weltweit, wobei die Zahlen je nach Ethnizität von 1/2.000.000 – 1/22.000.000 schwanken. Unter Annahme dieser Prävalenz ist die HK Defizienz als seltenes bis extrem seltenes Krankheitsbild einzuordnen (10). Im

Vergleich zur obigen Prävalenzabschätzung anhand der berichteten Fälle, bestätigt sich das Vorhandensein einer hohen Dunkelziffer.

Natürlich unterliegt auch dieses Vorgehen einem Bias. Auf Grund der ungleichen Abbildung der tatsächlichen Weltbevölkerung in den zur Prävalenzberechnung verwendeten Datenbanken, z.B. hinsichtlich der Verteilung ethnischer Gruppen, könnten die Ergebnisse lokale Effekte überbewerten oder vernachlässigen (z.B. Founder-Effekte). Ebenfalls waren die Kriterien für die Abschätzung von ursächlichen Varianten sehr konservativ gehalten und hier könnten eventuelle in Zukunft neue beschriebene ursächliche Varianten dazu führen, dass sich die geschätzte Prävalenz erhöht

Geschlechtsspezifische Verteilung

Der Anteil von Frauen und Männern mit HK Defizienz sollte sich bei einem autosomal rezessiven Erbgang gleich verteilen. Hinsichtlich der Studienergebnisse zeigte sich eine Verteilung von 60:40 zu Gunsten der weiblichen Personen. Wie im Ergebnisteil aufgeführt, ist diese Verteilung jedoch binominalverteilt und nicht signifikant verschieden. Genauere Untersuchungen sollten anhand einer größeren Studienpopulation erhoben werden. Der möglicherweise erhöhte Frauenanteil wäre sehr wahrscheinlich nicht auf eine genetische Komponente zurückzuführen, da es sich um einen monogenen Defekt handelt und funktionelle Analysen und Stammbaumauswertungen den rein rezessiven autosomalen Erbgang untermauern. Mögliche Einflussgrößen für den hohen Frauenanteil an der Population könnten vermehrte Blutuntersuchungen bei Frauen im gebärfähigen Alter sein auf Grund von Menorrhagien, sowie ggf. häufigeren Gerinnungsuntersuchungen z.B. bei Schwangerschaften oder Fehlgeburten. Hierbei handelt es sich allerdings um rein spekulative Annahmen. Es ließen sich keine entsprechenden Belege finden.

Altersspezifische Verteilung

Das Manifestationsalter ist bei ursächlichem Gendefekt von Geburt an anzunehmen, ob bereits Säuglinge und Kleinkinder eine verlängerte aPTT aufweisen ist allerdings nicht beschreiben, aber entsprechend der pathophysiologischen Grundlage anzunehmen. Der jüngste beschriebene Fall ist 2 Jahre alt. Es ist unklar, welche Laborveränderungen bei Säuglingen und Kleinkindern zu erwarten wären, da das Gerinnungssystem und die entsprechenden Faktorkonzentrationen sich zunächst im ersten Lebensjahr entwickeln (112).

Das durchschnittliche Diagnosealter lag bei 39,06 Jahren (SD \pm 22,16) bezogen auf alle Fälle unabhängig von dem Setting der Diagnosestellung. Die Diagnosestellung erfolgte weitestgehend im Rahmen von präoperativen Screenings, sodass das Alter nicht als Zeichen einer Manifestation zu werten ist, sondern als zufällig in Abhängigkeit vom Auftreten operativer Eingriffen, welche konklusiver Weise in den fortgeschrittenen Lebensjahren häufiger stattfinden (113).

5.2.3 Ätiologie

Ursächlich für eine HK-Defizienz ist Homozygotie oder Compound-Heterozygotie für Varianten im KNG1 Gen, welche zu einem Funktionsverlust (bisher nur ein Fall beschrieben, Fall 45, (5)) oder zu einem Fehlen von HK oder HK und LK führen. Bisher waren 10 Indexpatienten sequenziert worden, welche 9 unterschiedliche Gen-Varianten aufwiesen. Im Rahmen dieser Studie zum Kininogen-Mangel konnten drei weitere Fälle sequenziert werden, sodass insgesamt von 13 Indexpatienten genetische Untersuchungen vorliegen. Es wurde eine neue ursächliche Variante entdeckt (10). Abgesehen von drei Fällen einer Compound-Heterozygotie lag bei allen anderen Fällen eine Homozygotie vor, was mit dem hohen Anteil konsanguiner Fälle korreliert. Es handelte sich in der Regel um Varianten, die zum kompletten Verlust des HK und LK führen. In sechs Fällen konnte ein isolierter HK-Mangel beschrieben werden, allerdings wurde nur bei fünf dieser Fälle LK aktiv nachgewiesen (s. Tabelle 5). Ein reiner LK-Mangel wurde nicht gefunden, allerdings wäre es auf Grund des geringen Wissens über LK

und da sich der Mangel nicht auf die aPTT auswirken würde, schwer, einen solchen Fall zu detektieren (10).

Eine Ausnahme stellt der Fall „Fitzgerald-Trait“ (5) dar, da ein defektes HK und verringertes LK nachweisbar war. Klinisch und laborchemisch handelt es sich definitiv um einen Fall von HK Defizienz (HK:C <1), allerdings bleiben die molekulargenetischen Grundlagen unklar. Laut Adenauer et al wurde eine KNG1 Variante durch Krijanowski et al beschrieben, allerdings bleibt die Kausalität und Funktionalität der Variante unklar, sodass sie aktuell nicht in die Liste der HK Defizienz verursachenden Mutationen aufgenommen wurde (10).

Beschrieben sind trunkierende Varianten, z.B. Varianten der Splice-Regionen, Nonsense- oder Frameshift-Varianten. Missense-Varianten sind als Ursache des HK-Mangels nicht bekannt (10). Allerdings gibt es eine funktionsverändernde Missense-Variante des KNG1 Gens, welche jedoch im Zusammenhang mit dem HAE steht und nicht mit einer HK-Defizienz (49). Adenauer et al. postulieren, dass Veränderungen der Proteinstruktur bei HK nur begrenzt Auswirkungen auf seine Funktion zeigen, da HK als Gerüstprotein möglicherweise weniger auf seine Sekundärstruktur angewiesen ist als z.B. Enzyme. Relevante Veränderungen sind eher bei Beteiligung der entsprechenden Regionen (BK-Region, Singalpeptide etc.) zu erwarten. (10) Entsprechend Datenbanken-Recherchen (GnomAD) ist KNG1 c.1038+1G>A (rs377594184, 9/ 254024 Allelen) (10) die häufigste HK-Defizienz verursachende Variante, während c.586C>T p.(Arg196*) die bislang am häufigsten bei HK-defizienten Individuen detektierte Variante ist.

Fraglich ist, ob die HK Defizienz einen Selektionsvorteil mit sich bringt, der zur positiven Selektion von KNG1 Variante führt. Im Tierversuch konnten Vorteile von HK-Defizienz hinsichtlich der Ausprägung einer reaktiver Arthritis (114), der Atemwegsobstruktion (gemessenen als Enhanced Pause) bei allergischem Asthma (115) und dem Risiko für induzierten Thrombosen (21, 116) festgestellt werden. Obwohl in dieser Übersichtsarbeit keine direkten klinischen Folgen der HK Defizienz *in vivo* beim Menschen darstellbar waren, so zeigte sich HK als pathophysiologisch relevant in multiplen anderen Erkrankungen. Wie in der Literaturdiskussion beschrieben, beeinflusst das CAS/KKS die AD (51, 52, 117) diverse Viruserkrankungen wie COVID-19 (44), die vaskuläre Pathophysiologie bei metabolischem Syndrom, Diabetes mellitus (21, 39, 118) und weitere. Daher wäre ein Vorteil für heterozygote oder homozygote Merkmalsträger bei all diesen Erkrankungen denkbar. Untersuchungen hierzu liegen nicht vor und wären spannende zukünftige Projekte.

5.2.4 Klinik

Zusammenfassend kann den Ergebnissen dieser Arbeit entnommen werden, dass sich beim hereditären HK-Mangel beim Menschen keine offensichtlichen klinischen Auffälligkeiten manifestieren. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass dies der lückenhaften Berichterstattung und dem kleinen Studienkollektiv geschuldet ist, in welchem nur Effekte einer hohen Stärke erkennbar wären. Mildere modulierende Effekte sind möglicherweise nicht erfassbar. Einzig die in der Literatur bereits an Einzelfällen beschriebenen fehlende Blutungs- und Thromboseneigung Kininogen-defizienter Patienten durch die Ergebnisse dieser Arbeit an Hand eines validen Studienkollektivs aller bisher bekannter Fälle untermauern.

Thromboembolische Ereignisse

Von insgesamt 33 Patienten mit diesbezüglichen Angaben erlitten nur drei ein thromboembolisches Ergebnis, was wie im Ergebnisteil beschrieben, mit einer Lebenszeitprävalenz von 9,1% einhergeht. Beschrieben wurde u.a. ein Fall mit einer Vertebralisdissektion im Rahmen eines zervikogenen Traumas im Alter von 6 Jahren, welches zu einer Basilaris-Thrombose führte (8, 70). Insbesondere bei diesem Fall ist ein Zusammenhang mit der zugrundeliegenden HK-Defizienz zu bezweifeln, da ein traumatisches Ereignis als direkter Auslöser identifiziert werden kann. An dieser Stelle ließe sich zudem ein erhöhtes Risiko durch iatrogene Fehlbehandlung diskutieren. Der Patient erhielt bei einem

akuten ischämischen Schlaganfall einzig auf Grund einer verlängerten aPTT FFP bis zur Korrektur des Laborparameters. Im Verlauf kam es zu zwei Reinfarkten, letzterer unter einer Warfarin-Therapie (INR von 2.0)(70). Laut heutiger Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ist, analog zum Ischämischen Schlaganfall anderer Ätiologie, auch bei Dissektionen, wenn keine Kontraindikationen bestehen, eine intravenöse Lysetherapie und eine mechanische Rekanalisation indiziert (119). Dieser Patient erhielt vor der Angiografie ein gerinnungsförderndes Medikament auf Grund eines erhöhten Laborparameters ohne vorherige klinische Gerinnungs- oder Blutungsneigung. Ob die rezidivierenden Ereignisse des Patienten mit der prokoagulatorischen Medikation im Zusammenhang standen, oder als Komplikation der Vertebralisdissektion zu werten sind, kann nicht differenziert werden. Dieses Beispiel beleuchtet aber die Dringlichkeit der kritischen Indikationsstellung der antihämorrhagischen Therapie auf Grund der isolierten Betrachtung von Laborparametern. Ob bei den weiteren Fällen mit thromboembolischen Ereignissen weitere diesbezügliche Risikofaktoren (Immobilisation, Adipositas, Blutbildveränderungen) vorlagen ist unklar und sollte in zukünftigen Fallberichten genauer erfasst werden. Zusammenfassend gehen wir angesichts der erhobenen Daten nicht davon aus, dass ein HK-Mangel zu einem signifikant erhöhten Thromboembolierisiko führt.

Blutungsrisiko

In Anbetracht der zusammenfassenden klinischen Untersuchungen, ließ sich kein erhöhtes Blutungsrisiko bei HK defizienten Patienten darstellen. Einerseits ergaben sich nur selten Major bleeding Events, andererseits sprach auch die fehlende Häufung intra- oder postoperativer Blutungskomplikationen gegen eine erhöhte Blutungsneigung. Angesichts der häufigen Diagnosestellung im Rahmen eines präoperativen Screenings erhielten viele der beschriebenen Fälle eine Operation. Trotz für Blutungskomplikationen prädisponierendem Setting wurden diese nur selten (zwei Hämophilie-Gen-Trägerinnen und zwei zusätzliche Fälle) beschrieben. Vier Patienten erhielten präoperativ bei pathologischem Gerinnungsscreening eine blutungsprophylaktische Medikation (Desmopressin (DDAVP) oder FFP) (Case 1, 16, 37, 47). Anhand der erhobenen Daten bleibt zweifelhaft, ob diese indiziert gewesen ist. Ein weiterer Fall (Case 24) erhielt DDAVP bei allerdings konkurrierend bekannter Hämophilie-A-Trägerschaft (91).

Komorbiditäten

Bezüglich weiterer Komorbiditäten ist es angesichts der vorliegenden Datenmenge nicht möglich valide Aussagen zu treffen.

Subjektiv erlangt man den Eindruck eines gehäuften Auftretens gynäkologischer Krankheitsbilder. Es sind Hysterektomien, Myome oder vaginale Blutungen beschrieben. In der Allgemeinbevölkerung (am Beispiel Deutschland) wird eine Prävalenz von Hysterektomien von 17,5% der befragten Frauen zwischen 18 und 79 Jahren angegeben (120). Die hier erhobenen Daten sind für weitere Vergleich zu heterogen und unspezifisch, allerdings wären weitere Untersuchungen und eine explizite Anamneseerhebung zu gynäkologischen Komplikationen spannend. Es gibt einige Studien, die Zusammenhänge zwischen gynäkologischen Krankheitsbildern und dem KKS untersuchen. Wegweisende Schlussfolgerungen konnten aber nicht abgeleitet werden. Laut Coleman et al wird im Tiermodell ein Einfluss der Geschlechtshormone Östrogen und Progesteron auf die Genexpression von Kininogen beschrieben. So zeigten sich bei Ratten nach Ovariectomie und nach Progesterongabe erniedrigte Kininogen-Transkription, während unter Einfluss von Östrogen und bei Schwangerschaft vermehrt Kininogen mRNA nachweisbar war (15). Es gibt außerdem Untersuchungen zu aPTT bei Frauen mit Fehlgeburt im Sudan (n= 100, Fehlgeburten n=50). In der Fallgruppe mit Fehlgeburt waren mehr Frauen mit verlängerter aPTT, allerdings waren auch diese Unterschiede nicht signifikant (121). Hinsichtlich des Krankheitsbildes der Endometriose beschreiben Ling et al eine verkürzte aPTT bei den betroffenen Patientinnen und einen Anstieg der aPTT nach erfolgreicher medikamentöser Therapie mit Mifepriston (122), was zwar einem gehäuften Auftreten bei HK Defizienz

widerspricht, aber doch Zusammenhänge hinsichtlich des Gerinnungssystems und der Pathophysiologie der Endometriose annehmen lässt.

Es wäre spannend, hierzu weitere Untersuchungen anzustellen, sobald eine größere Studienpopulation vorliegt.

Bezüglich des Vorliegens von Blutdruck-Abweichungen würde man anhand des Fehlens von BK (Vasodilatator) ein gehäuftes Auftreten von arterieller Hypertension annehmen. Das ist den Ergebnissen dieser Arbeit nicht zu entnehmen. Es sind zwar mehr Patientin (vier) mit einer arteriellen Hypertension beschrieben, allerdings ist die Datenlage nicht ausreichend für eine ernsthafte Bewertung von Blutdruckpathologien. Es kann den erhobenen Daten nicht entnommen werden, ob es sich um Einmal-Messungen (nicht valide für die Diagnose einer arteriellen Hypertension) handelt. Eine genaue Untersuchung diesbezüglich ist sinnvoll auch unter Berücksichtigung des Alters und weiteren Risikofaktoren.

Selektionsbias

Weiterhin ist anzumerken, dass die Patienten des hier untersuchten Kollektivs häufig durch zufällige Messung einer verlängerten aPTT im präoperativen Setting detektiert wurden. Der zweithäufigste Detektionsgrund ist eine positive Familienanamnese. Patienten mit relevanten hämorrhagischen-, oder thromboembolischen Ereignissen erhalten in der Regel eine erweiterte Gerinnungsdiagnostik (123). Die aPTT ist weiterhin häufig Teil einer Routineuntersuchung bei ärztlicher Vorstellung und vor Interventionen (123). Es erfolgt also eine Selektion von Patienten, die sich in ärztliche Behandlung begeben. Die Wahrscheinlichkeit, dass kranke Menschen einer Routine-Labordiagnostik unterzogen werden, ist somit höher als bei Gesunden. Vorerkrankte Fälle können somit wahrscheinlicher mittels verlängerter aPTT auffallen, dies unabhängig davon, ob die verlängerte aPTT mit klinischen Beschwerden einhergeht. Es könnte also ein Selektionsbias hinsichtlich hämorrhagischer-, thromboembolischer Ereignisse und sogar allgemeiner Komorbiditäten vorliegen.

5.2.5 Diagnostik

Die Etablierung von Diagnosekriterien für die HK Defizienz ist ein hauptsächlicher Erfolg dieser Arbeit. Er ermöglicht die Identifikation von Patienten und verhindert, angesichts der erhobenen klinischen Daten, z.B. die nicht indizierte Gabe von blutungsprophylaktischer Medikation oder die Verzögerung von operativen Eingriffen auf Grund komplizierter folgender Diagnostik.

Wie in der Literaturdiskussion beschrieben, sind die Diagnosekriterien des hereditären HK-Mangels bis dato nicht definiert, sodass eine kritische Fallprüfung im Rahmen des Patienteneinschlusses bei jeden beschriebenen Fall erfolgen musste und zum Teil auch Fehldiagnosen detektiert werden konnten (77, 95). In der Vergangenheit wurden die Patienten anhand einer verlängerten aPTT auffällig und es folgten zur Detektion des HK-Mangels diverse weitere diagnostische Abklärungen wie One Stage Clotting Assays mit defizienten Substratplasma, Verlängerung der Inkubationszeit bei Messung der aPTT und die Bestimmung weiterer Gerinnungsfaktoren.

Letztlich ist es für die Detektion des HK-Mangels nicht nötig, alle Gerinnungsfaktoren zu bestimmen, insbesondere kann auf die Bestimmung der Faktoren FI bis FVII bei normaler PT wie bei HK-Defizienz zu erwarten, gänzlich verzichtet werden. Auch eine aPTT-Messung mit verlängerter Präinkubation kann lediglich als Indiz für die Diagnosestellung herangezogen werden (124). Anhand der hier vorgeschlagenen Diagnosekriterien sind weitaus weniger Untersuchungen nötig, was nicht nur dem Patienten zugutekäme, sondern über dies, hinsichtlich Verweildauer im Krankenhaus und diagnostischen Kosten, wirtschaftlich von Vorteil ist. Nicht zuletzt wird durch die definierte Diagnostik und Festlegung des Krankheitsbilds (ohne, dass ein Krankheitswert besteht) ein höheres Bekanntheitsniveau der hereditären HK-Defizienz erzielt und das klinische Wissen verbessert. Aufklärungsarbeit

hinsichtlich des fehlenden Blutungsrisikos bei Operationen, kann dazu führen, dass Verzögerungen von Eingriffen vermieden werden.

Das folgende Schaubild soll den diagnostischen Ablauf bei HK Defizienz veranschaulichen (10).

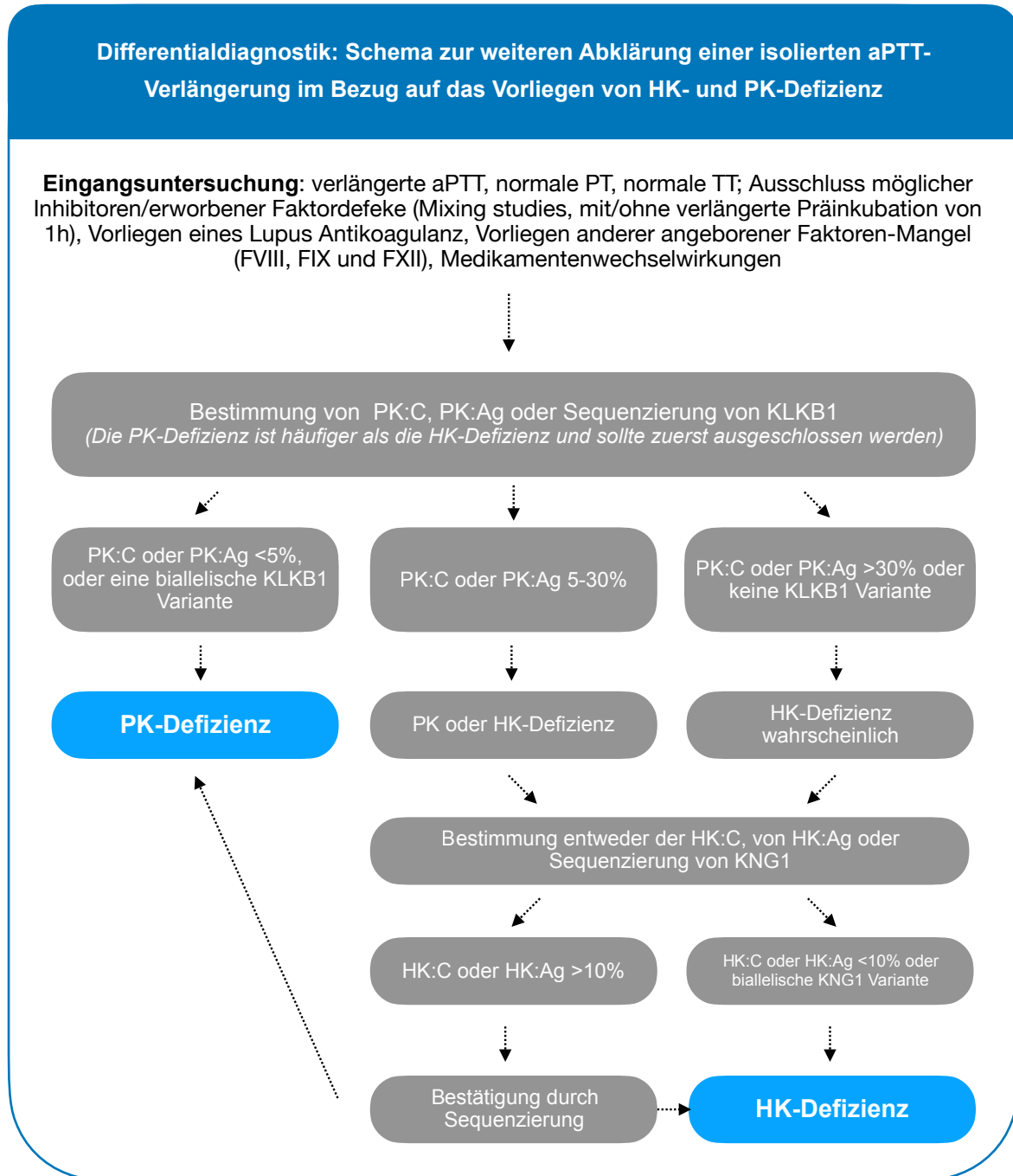


Abbildung 10: Flowchart zur Darstellung der diagnostischen Schritte zur Identifikation einer HK Defizienz.

aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, PT: Prothrombinzeit, TT: Thrombinzeit, FVIII: Faktor VIII etc., PK: Präkallikrein, KLKB1: Gen für PK, HK: high molecular weight kininogen, HK:C: HK-Gerinnungsaktivität, HK:Ag: HK-Antigen, PK:C PK-Gerinnungsaktivität, PK:Ag: PK-Antigen, KNG1: Gen für HK (10)

Letztlich kann die Diagnose gestellt werden, wenn a) eine verlängerte aPTT bei normaler PT und TT vorliegt, sowie andere begründende Ursachen (Faktormangel, Vorliegen von Lupus Antikoagulanz, pharmakologisch bedingte Veränderungen) und b) eine PK-Defizienz als häufigere Ursache zuvor ausgeschlossen wurde. Zudem sollte c) die HK:C oder HK:AG bei $<10\%$ liegt oder eine biallelische KNG1-Variante vorliegt.

Es erweist sich in diesen Untersuchungen als sinnvoll, zunächst eine PK Defizienz sicher auszuschließen. Sowohl die PK:C als auch PK:Ag waren im Vergleich zur gesunden Kohorte bei HK-defizienten Individuen signifikant reduziert. Wie bereits beschrieben, dient HK als Trägermolekül und Stabilisator für PK. Diese Trägerfunktion ist bedeutsam, da sie erklärt, weshalb bei einigen Kininogen-defizienten Individuen durch den Verlust dieser Bindungsfunktion auch eine herabgesetzte Konzentrationen von PK nachweisbar ist (13). Da die PK-Defizienz entsprechend der Untersuchungen von Barco et al. vor allem bei Afrikanern und Europäern wesentlich häufiger vorliegt als eine HK Defizienz, ist es sinnvoll bei einer isoliert verlängerten aPTT zunächst einen PK Mangel auszuschließen (87). Bei einer PK-Aktivität/Antigenkonzentration von 5-30% kommen sowohl eine HK- als auch ein PK-Defizienz in Frage (87). Ab Werten von einer PK:C $>30\%$ ist eine HK Defizienz insbesondere beim Fehlen pathogener KLKB1 Mutationen wahrscheinlich. Die laborchemischen Untersuchungen ergaben weiterhin, dass in allen Fällen von hereditärem HK-Mangel die HK-Gerinnungsaktivität $\leq 5\%$ lag. Die initial formulierte Grenze von 15% HK:C wurde, wie zuvor beschrieben auf $<10\%$ reduziert und festgelegt. Hierdurch ist trotz bekannter Messunsicherheiten ein sensitiver Einschluss von Fällen möglich. Sind HK:C und/oder HK:Ag $>10\%$ sollte zur Sicherung der Diagnose eine Sequenzierung erfolgen. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde die Sequenzierung durch Frau Andenauer durchgeführt. Bei allen Fällen bestätigte sich die Diagnose durch Nachweis einer biallelischen, HK-Defizienz verursachenden Variante (10). Durch diese Ergebnisse lässt sich nach aktuellem Kenntnisstand annehmen, dass die HK-Defizienz ein monogen verursachtes Phänomen ist, welches einzig dem KNG1-Gen zugeordnet werden kann. Weitere HK-Defizienz-verursachenden Gene sind aktuell nicht beschrieben. Eine Übersicht aller sequenzierter Fälle und somit aller bisher beschriebenen HK-Defizienz-verursachenden Varianten wurde freundlicherweise von Adenauer et al zur Verfügung gestellt und ist in im Anhang (s. Abschnitt 8.6) aufgeführt (10). Wie im Bereich „5.2.3 Ätiologie“ aufgeführt, sind bisher nur trunkierende Mutationen als ursächlich für eine HK Defizienz beschrieben worden, bei Missense-Mutationen sollten weitere laborchemische Funktionstestungen erfolgen, um die Diagnose zu sichern (10). Bei einer HK:C von $<10\%$, ist auch ohne eine KNG1 Sequenzierung die Diagnose eines HK Mangels zu stellen, da es bisher keine andere Konstellation gibt, bei der es zu einem isoliert erniedrigten HK-Level kommt. Es konnte bisher weder ein isolierter erworbener HK-Mangel nachgewiesen werden, noch gibt es wie bei der PK-Defizienz einen alternativen Faktormangel, der zu einer sekundären HK-Erniedrigung führt. Ein Zusammenhang von HK-Mangel in Verbindung mit Antiphospholipid-Antikörpern bzw. Antiphosphatidylethanolamin-Antikörpern wird allerdings diskutiert, da diese Antikörper möglicherweise Kininogene erkennen und binden können (125, 126). Ein Fall einer erworbenen HK Defizienz ist zwar durch Kesevan et al. beschrieben (110) und ließ sich nach kritischer Evaluation durchaus als HK defizienter Fall identifizieren, ein erworbener HK-Mangel konnte aus den vorliegenden Daten aber nicht eindeutig abgeleitet werden. Es fehlen der Nachweis eines Autoantikörpers und der Ausschluss anderer hereditärer Ursachen. Der geschilderte Patient litt an einem Melanom mit Lebermetastasen. Es kam im Verlauf zu einer verlängerten aPTT bei normwertigen übrigen Gerinnungsfaktoren. Die Diagnose eines HK-Mangels beruhte auf Mixing-Studies. Die aPTT normalisiert sich unter Hinzugabe von PK-defizientem Plasma (1:1 Mischungsverhältnis), nicht aber unter Zugabe von HK-defizientem Plasma. Die Normalisierung im 1:1 Verhältnis spricht gegen das Vorliegen eines möglicherweise erworbenen Autoantikörpers. Eine Bestimmung der HK:C sowie genetische Analysen fanden nicht statt. Einzig auf Grund einer vorherig unauffällig gemessenen aPTT wurde der Fall von den Autoren als erworben und nicht hereditär eingestuft. Es ist jedoch nicht plausibel, dass auf Grund eines diffusen Leberschadens, unter welchem der beschriebene Patient litt, eine isolierte HK-Defizienz ausgelöst wird, bei sonst normwertigen ebenfalls hepatisch synthetisierten

Gerinnungsfaktoren. Der Fall musste, auf Grund der beschriebenen Unklarheiten aus der HK-defizienten-Population ausgeschlossen werden. Szenarien, unter denen ein HK-Mangel sekundär zu erwarten wäre, wäre bei einer Synthesestörung z.B. durch eine Leberbeeinträchtigung denkbar. Hierbei wären allerdings auch andere Gerinnungsfaktoren (FII, FVII, FIX, FX, Protein C und S) reduziert (127). Ein Verbrauch von HK, wie bei der Pathophysiologie der DIC angenommen, ist vorstellbar, würde allerdings ebenfalls weitere Faktoren betreffen (39). Zusätzlich wäre eine autoimmune Genese oder eine Beeinträchtigung durch das Lupus-Antikoaganz wie oben beschrieben denkbar (125, 126). Ein persistierender isolierter HK Mangel durch einen übermäßigen Verbrauch ist allerdings bisher *in vivo* nicht beschrieben(23).

Kombinierte Faktorenmangel konnten in der HK-Kohorte nachgewiesen werden und beeinflussten die Diagnosestellung nicht (z.B. Fall Hämophilie-A-Trägerinnen Fall 24-26) Hinsichtlich dem Vorliegen begleitender gerinnungsbeeinflussender Antikörper z.B. dem Nachweis von Lupus-Antikoaganz langen zu den HK-defizienten Fällen *in vivo* keine ausreichenden Daten vor, sodass keine eindeutige Aussage hierzu getroffen werden kann. Entsprechend der Untersuchungen von Sugi et al wäre eine Beeinflussung allerdings denkbar (126). Bei der PK-Defizienz schienen Kombinationen möglich und führten nicht zum Ausschluss einer PK-Defizienz-Diagnosestellung (91). Heterozygote Mutationen der meisten Faktoren führen nicht zur nennenswerten Veränderung der aPTT oder HK-Konzentration-

Anhand der durchgeführten vergleichenden Untersuchungen konnten signifikante Abweichungen für PK:C, PK:Ag und FXI beschreiben werden. Die Abweichungen für FXI erklären sich möglicherweise ähnlich wie bei den erniedrigten PK-Werten im Rahmen der HK Defizienz durch die Trägerfunktion von HK für Faktor XI. Diese allerdings scheint diese nicht gleichermaßen relevant für den Erhalt der Plasmakonzentration zu sein, wie es für PK gilt. (15, 128) Nichtsdestotrotz werden signifikant niedrige Faktor XI Spiegel bei HK Defizienz detektiert (10). Auffallend niedrige Werte für Gerinnungsfaktoren ließen sich in Einzelfällen neben FXI noch für die Faktoren XII und VIII finden, ohne dass es zu nennenswerten Abweichungen der zentralen Tendenz kam. Allerdings werden relevante Funktionseinschränkungen erst ab deutlich reduzierten Werten < 20-30% angenommen (129). Derart niedrige Werte fanden sich nur bei den Hämophilie-A-Trägerinnen (Familie 21). Wie im Ergebnisteil 4.3.4 beschrieben, lagen die Fälle 8, 9, 14, und 22 im unteren Referenzbereich von FXII. Eine pathologische Relevanz ist nicht anzunehmen, da selbst ein vollständiges Fehlen von Faktor XII bislang nicht mit einer eindeutigen Klinik assoziiert werden konnte und eine häufige Promotorvariante bekannt ist, die zu mäßig erniedrigten Faktor XII führt (130). Darüber hinaus können keine weiteren Angaben zu Auffälligkeiten der Aktivität anderer Gerinnungsfaktoren bei HK-defizienten Fällen getroffen werden.

5.2.6 Therapie

Entsprechend der fehlenden klinischen Manifestation der HK-Defizienz und ausbleibender Blutungsneigung oder thromboembolischer Ereignisse ist keine Therapie indiziert. Im Abschnitt Komplikationen werden die Folgen einer antihämorrhagischen Therapie bei HK-defizienten Patienten erörtert.

5.2.7 Komplikationen und Prognose

Komplikationen, die direkt durch den HK-Mangel verursacht sind, sind nach derzeitiger Datenlage nicht zu erwarten. Es ist anhand der erhobenen Studienergebnisse nicht von einer Lebensqualitäts- oder Lebenszeiteinschränkung durch den HK-Mangel zu rechnen, beschriebene Komplikationen sind eher iatrogener Art.

Perioperatives Patient Blood Management

Laut Fenger-Eriksen sind standardisierte Gerinnungstest im Rahmen von präoperativen Screenings kein geeignetes Mittel, um verlässlich ein intraoperatives Blutungsrisiko vorherzusagen (131). Die Amerikanische Gesellschaft für Anästhesie und das Britische Komitee für Standards in der Hämatologie raten von generellen Gerinnungstestungen im präoperativen Setting ab, solange keine anamnetischen oder klinischen Risikofaktoren vorliegen (132). Auf Grund von auffälligen Point-of-Care-Untersuchungen, welche nicht kritisch hinterfragt werden, könne es zu einer vermeidbaren Risikosteigerung und Komplikationen durch Transfusionen oder Medikamente kommen (131). Patienten mit HK-Mangel entsprechen genau der Patientengruppe, welche hier adressiert wird. In einem Routine-Screening fallen die Patienten durch eine verlängerte aPTT auf. Eine erhöhte Blutungsneigung besteht in der Regel nicht. Trotz unauffälliger Anamnese erhielten Patienten Transfusionen im Rahmen operativer Eingriffe einzig auf Grundlage auffälliger Laborparameter (z.B. Fall 1(10)). Die verwendeten Produkte selbst z.B. Thrombozyten-Konzentrate, FFP, Prothrombinkonzentrat (PPSB), Desmopressin haben ein hohes Nebenwirkungspotential, welchen Patienten nur bei entsprechender Indikation ausgesetzt werden sollten (133-135). Gleiches gilt für PK-defiziente Patienten (87). Meine Untersuchungen konnten kein erhöhtes Blutungsrisiko bei der HK-defizienten-Personen nachweisen, sodass eine antihämorrhagische, prophylaktische Therapie meines Erachtens bei HK-defizienten Patienten nicht indiziert ist. Die Therapieindikation sollte als Einzelfallentscheidung unter Berücksichtigung der individuellen Anamnese, nicht aber isoliert auf pathologischen Laborwerte begründet, gestellt werden. Hier ist eine Aufklärung des medizinischen Personals und des Patienten über das Krankheitsbild dringend notwendig. Eine präoperative sorgfältige Anamnese, beispielsweise anhand des ISTH-Bleeding-Scores (s. Abschnitt 8.1), könnte dazu dienen, eine klinische Risikostratifizierung zu erheben und ein strukturiertes perioperatives Bloodmanagement bei HK-Defizienz zu etablieren. Nur bei einem eindeutig auffälligen Ergebnis sollte eine Therapie oder Prophylaxe erwogen werden.

Verzögerung von Eingriffen

Neben der Tatsache, dass HK defiziente Patienten auf Grund der aPTT-Verlängerung einer Vielzahl von diagnostischen Schritten zugeführt werden, kann es, wie auch bei den Ahmadinejad beschrieben, zu einer Verzögerung von medizinisch indizierten Eingriffen und zu einer verlängerten Hospitalisierung kommen (74). Dies kann mit einem schlechteren Outcomes der Intervention einhergehen, wie sich am Beispiel der SARS-Cov-2-Pandemie (136), in Studien zur Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (137) und von hepatobiliären Malignomen (138) demonstrieren lässt.

Verlängerte Krankenhausaufenthalte gehen beispielsweise mit einem erhöhten Risiko für krankenhaustypische Infektionen, stellvertretend z.B. Clostridium difficile Infektionen oder Bakteriämien einher (139, 140). In einer australischen Studie konnte einer erhöhte Mortalität für stationäre Patienten in Zusammenhang mit einer verlängerten stationären Aufenthaltsdauer nachgewiesen werden (141). Insbesondere in den vergangenen Jahren während der SARS-Cov-2 Pandemie ist mehr denn je bewusst geworden, wie bedeutsam Krankenhauskapazitäten sein können. Verzögerungen von Operationen führen laut Rovers et al. nicht nur zu erheblichen Mehrkosten für das Gesundheitssystem, sondern führen zu gesundheitlichen Folgen und Einbußen in der Lebensqualität betroffener Patienten. (142) HK-defiziente Patienten haben kein erhöhtes Komplikationsrisiko bei Operationen, wie meinen Untersuchungen zu entnehmen ist. Zeitaufwendige, und Arbeitskraft-kostende Verzögerungen aufgrund eines nicht etablierten Diagnoseprozederes und der mangelnden Einschätzbarkeit des Krankheitsbildes könnten durch die neuen Diagnosekriterien und Ergebnisse zur Blutungs- und Thromboemboliehäufigkeit erleichtert werden. Um Verzögerungen effektiv zu verhindern, könnte beispielsweise ein Notfallpass etabliert werden, der über die benigne aPTT-Verlängerung informiert und so in der Akutsituation Prozesse erleichtern könnte.

5.3 Pharmakotherapie im Zusammenhang mit CAS und KKS

Durch die Möglichkeit der antikörpergesteuerten zielgerichteten Pharmazeutika-Entwicklung rückten auch die Bestandteile des CAS und KKS in den Fokus als mögliche Zielstrukturen für entsprechende Therapie Ansätze (2).

5.3.1 Orale Antikoagulation

Da es, wie in der Literaturdiskussion beschrieben bei Fehlen entsprechender Anteile des CAS oder ihrer aktiven Hemmung im Rahmen von Pharmastudien nicht zu einer vermehrten Blutungsneigung aber in einigen Tierversuchen zu einem geringeren Auftreten von ischämischen Schlaganfällen, TVTs und anderen kardioembolischen Ereignissen kam, erhofft man sich durch Inhibition der einzelnen CAS-Bestandteile eine komplikationslose neue Methodik der Antikoagulation. Ziel bei der Forschung ist es, insbesondere für Patienten mit einem Risiko für thromboembolische Ereignisse aber auch mit einem erhöhten Blutungsrisiko unter DOAK-Therapie eine sichere und verlässliche Therapieoption zu generieren (143).

Autoren wie Yi et al. gehen auf Grund der in der Literaturdiskussion beschriebenen Annahmen zum CAS und KKS davon aus, dass sich die zu Grunde liegenden Mechanismen der physiologischen Hämostase und pathologische Thromboseentstehung z.B. im Kontakt mit aktivierenden Oberflächen vollständig voneinander abgrenzen lassen (143).

Dem Faktor XII konnten in epidemiologischen Studien keine *in vivo* Auswirkung auf das venösen Thromboembolie-, Myokardinfarkt- oder Schlaganfallrisiko nachgesagt werden. Trotzdem wird, wie im Abschnitt 2.3.1 beschrieben, angenommen, dass FXII-Inhibitoren eine Aktivierung des CAS und KKS stoppen und somit eine kontakt-aktivierte Thromboseentstehung verhindern könnten, ohne dabei zu einer erhöhten Blutungsneigung zu führen. Auch antiinflammatorische Eigenschaften werden angenommen (144). Hinsichtlich FXII sind bereits einige Produkte in klinische Studien in der Erprobung (z.B. Xisomab 3G3) bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz und chronischer Dialysepflicht (144). Insbesondere auch hinsichtlich der Fremdkörper-assoziierten Eingriffe wird dem CAS/KKS als Zielstruktur ein therapeutisches Potential zugesprochen (21). Laut Alban et al. sind FXII-Inhibitoren allerdings klinisch, auf Grund einer beobachteten profibrinolytischen und thrombusstabilisierenden Wirkung kein sinnvoll verfolgbares Target im Bereich der Antikoagulation, sondern dienen eher als therapeutische Option zur Therapie des HAE, Sepsis, Multipler Sklerose (MS)-, AD und zur Neuroprotektion nach Schädelhirntrauma (2).

Faktor XI Inhibitoren rückten ebenfalls in den Fokus der zielgerichteten Antikoagulation. FXIa ist durch die reziproke Aktivierung über Thrombin auch in die Tissue Faktor induzierte Gerinnung involviert. Aktuell sind laut Alban et al. acht FXIa Inhibitoren in der klinischen Erprobung (z.B. Abelacimab, Osocimab, u.a.). Sie finden beispielsweise in der postoperativen Thromboseprophylaxe nach Knie-TEP, Schlaganfallbehandlung, paraneoplastische Gerinnungsstörung und bei Niereninsuffizienz in Rahmen von Medikamenten-Studien Anwendung und scheinen vielversprechender als FXII-Inhibitoren oder PK-Inhibitoren, welche eher für andere klinische Fragestellung adressiert werden (2, 143).

Ob auch HK, als wesentliche früherer Bestandteil der Kaskade des CAS als Angriffspunkt für eine Medikation sinnvoll ist, sollte weiter untersucht werden. Auch die Folgen der HK und PK-Hemmung abseits des CAS sollte auf Grund ihrer vielfältigen Interaktionen wie in der Literaturdiskussion beschrieben, nicht vernachlässigt werden. Es bleibt ebenso fraglich welche Konsequenzen eine Inhibition des KKS und möglicherweise einhergehende erniedrigte BK-Spiegel haben.

HK-Inhibitoren sind bereits in der Forschung in Anwendung, vornehmlich aber mit anderer klinischer Zielsetzung.

5.3.2 HK-Inhibitoren

HK-Antikörper wurden im Tiermodell als pharmakologische Zielstruktur zur Inhibition der Angiogenese und des Tumorwachstums bei Kolonkarzinom und Multiplen Myelom (Monoklonaler AK C11C1 gegen D5) (145, 146), zur Verhinderung von Metastasierung bei malignem Melanom (146), gegen reaktive Arthritis (114) und zur Behandlung eine Lipopolysaccharid-assoziierten Sepsis (42) erprobt. Bezüglich der AD konnte im Mausmodell durch eine Hemmung der FXII-Aktivität die Spaltung von HK reduziert werden und auch eine Reduktion der neuroinflammatorischen zerebralen Prozesse sowie eine verbesserte Kognitionsfähigkeit nachgewiesen werden. (144) MS erkrankte Patienten scheinen höhere FXII-Level aufzuweisen. Untersuchungen zu Kininen als neurodegenerativem Marker zeigen diesbezüglich ebenfalls Zusammenhänge und mögliche Therapieoptionen auf (144, 147). Weiterhin etabliert und in Anwendung sind Inhibitoren des KKS, z.B. PK-Antikörper zur Behandlung des HAE (s. Abschnitt 2.3.7). Eine HK-Blockade wäre denkbar (23, 47).

Die Vielfältigkeit dieser Einsatzgebiete in Zusammenschau mit den komplexen physiologischen und pathophysiologischen HK-abhängigen Prozessen, welche in der Literaturdiskussion ausführlich erörtert wurden, bringt sowohl Chancen als auch Risiken hinsichtlich der Erprobung neuer Arzneimittel. Einerseits bieten sich viele Möglichkeiten der Beeinflussung von Funktionen, andererseits ist es schwierig bei der komplexen Interaktion von HK mögliche Nebenwirkungen und Risiken der Therapie einzuschätzen.

5.4 Register für Fälle mit HK-Defizienz

Um die hier begonnenen Untersuchung anhand eines größeren Kollektivs strukturiert zu untermauern und dem Publikationsbias vorzubeugen, plant das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz die Erstellung eines Registers zum hereditären Kininogen-Mangel, wie auch zum hereditären Präkallikrein-Mangel. Ziel ist es nicht nur, eine höhere Anzahl an Fällen zu sammeln, sondern primär die Qualität der erhobenen Daten zu verbessern und eine prospektive Beobachtung der Patienten zu ermöglichen. Wie im Abschnitt 5.1 ausführlich beschrieben, unterlag die Untersuchungen dieser Arbeit einigen Einschränkungen. Zu nennen sind hier vor allem die heterogene Datenstruktur und ein Publikationsbias. Anhand der neu erarbeiteten Diagnosekriterien sollen in internationaler Zusammenarbeit HK-defiziente Fälle gemeldet und gesammelt werden, um eine realistischere Darstellung der HK-defizienten Fälle abzubilden. Entsprechend identifizierte Personen sollten anhand strukturierter Fragebögen bezüglich thromboembolischer Ereignisse, Blutungsanamnese und Familienanamnese sowie Komorbiditäten anamnestiziert und untersucht werden. Zur Bestätigung der Diagnose soll die Sequenzierung zumindest der Gene KNG1 Und KLKB1 des Patienten und im Rahmen einer Familienanalyse auch die seiner Angehörigen erfolgen. Für aussagekräftige Ergebnisse und die Vermeidung von möglichen Publikationsbias wäre eine weltweite Zusammenarbeit nötig und wünschenswert. Insbesondere auch da, wie aus den Untersuchungen zur PK Defizienz abzuleiten, epidemiologische Häufungen unterschiedlicher ethnischer Gruppen zu erwarten sein könnten, welche auf Grund der geringen Studienpopulation und dem zuvor beschriebenen Publikationsbias (v.a. Industrieländer vertreten) hier gegebenenfalls nicht signifikant nachweisbar waren. Eine solche Häufung könnte für die Betroffenen von Relevanz sein, da bei bestimmter ethnischer Herkunft und weiteren Anzeichen für eine HK-Defizienz, für weitere Screenings eine hohe Vortestwahrscheinlichkeit gegeben wäre. Die Aufmerksamkeit für das Krankheitsbild soll zudem gesteigert werden. Einerseits, um die Folgen eines Publikationsbias zu reduzieren, andererseits um eine Verbesserung im Umgang betroffenen Patienten zu ermöglichen. Nicht zuletzt sollen Vorphase-Defekten im Hinblick auf Folgen betrachtet werden, die nicht das Gerinnungssystem betreffen. Eine systematische Betrachtung solcher Folgen war bislang auf Grund der wenigen berichteten Fälle und der z.T. unvollständig, oder nicht korrekt durchgeführten Diagnostik schlicht nicht möglich.

Abgeleitet aus den Ergebnissen dieser Arbeit wird empfohlen, die differenzierte Anamnese und Untersuchung der zukünftig diagnostizierten und publizierten HK-Patienten anhand der folgenden Punkte durchzuführen. Dabei wird zunächst von einem theoretischen Idealzustand ausgegangen. Die Umsetzung in der Realität müsste an die vorhandenen Ressourcen angepasst werden.

Basisparameter

Geschlecht, Alter, ethnische Herkunft, Konsanguinität, Diagnosestellung im präoperativen Setting sollten erhoben werden zur epidemiologischen Untersuchung, wie in dieser Arbeit erfolgt.

Blutungsanamnese

Anhand des ISTH-Bleeding-Scores sollten Patienten nach Major- und Non-Major-Bleeding Events befragt werden, durchgeführte Interventionen- und Operationen sollten erhoben werden. Bei Frauen sollten gezielt Menstruationskomplikationen erfragt werden.

Thromboseanamnese

Thromboembolische Ereignisse (z.B. Myokardinfarkte, zerebrale Ischämien, Extremitätenischämien, Mesenterialischämien, tiefe Beinvenenthrombosen etc.) sollten erfragt und strukturiert dokumentiert werden. Eine Einteilung nach venösen und arteriellen Ereignissen wäre hilfreich für weitere Untersuchungen und Differenzierungen. Mögliche vorliegende Thrombophilien sollten angegeben werden. Bei thromboembolischen Ereignissen sollen weitere Risikofaktoren (z.B. entsprechend des Wells-Scores (148)) erhoben werden, um mögliche Confounder auszuschließen.

Insbesondere bei Versorgungen mit Stents oder anderen Fremdkörper-assoziierten Interventionen sollte eine gezielte Komplikationsanamnese hinsichtlich Re-Stenosen erhoben werden. Beispielsweise sind Risikofaktoren für In-Stent-Restenosen in der Versorgung von Myokardischämien beschrieben (149). Eine gezielte Abfrage entsprechender Risikofaktoren könnte auch bei Stent-versorgen Kininogen-defizienten Patienten hilfreich sein, um weitere Informationen hinsichtlich eines möglichen Stenose-Risikos bewerten zu können. Kim et al beschreiben hierzu Patienten-assoziierte Faktoren, Gefäßfaktoren und prozedurale Faktoren (149)

Komorbiditäten

Zunächst sollte das kardiovaskuläre Risikoprofil der HK-Patienten erfragt werden. Hierzu wären systematische Blutdruckuntersuchungen, z.B. anhand mehrerer 24h Langzeit-Blutdruckmessungen sinnvoll. Für eine solche Messung ist direkter Patientenkontakt nötig. Es bleibt fraglich, ob die kooperierenden Kollegen entsprechende Werte für das Register erheben können. Hinsichtlich des Vorliegens einer diabetischen Stoffwechsellage sollte Blutzucker anhand des HbA1c untersucht werden (150). Da, wie im Absatz 2.3.3 beschrieben Zusammenhänge in der Pathophysiologie insbesondere hinsichtlich der diabetischen Retinopathie und CAS/KKS vermutet werden, wäre eine gezielte Erhebung einer vorliegenden Retinopathie bei an Diabetes erkrankten HK-defizienten Patienten sinnvoll. Eine Hypercholesterinämie sollte, ebenso wie das Vorliegen anderer Gefäßerkrankungen z.B. einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), einer koronaren Herzkrankheit (KHK), Vaskulitiden etc. abgefragt werden. Im Verlauf könnten je nach Ergebnissen auch weitere spezifische Untersuchungen angeschlossen werden, wie z.B. eine Bestimmung von Intima-Media-Verhältnis bei bestimmten Gefäßen, oder Vaskulitis-Antikörper-Profile, sollte sich eine Häufung bestimmter Pathologien in der HK-defizienten Kohorte ergeben.

Weiterhin sollte der BMI der Patienten erhoben werden, um mögliche Korrelationen der Aktivität des KKS mit dem Vorliegen von Übergewicht darzustellen (118, 151). Sollten sich Unterschiede ergeben, könnte im Verlauf die Verteilung von Fettgewebe z.B. mit der Waist-to-hip-Ratio untersucht werden, da unterschiedliche Verteilungen mit einem unterschiedlichen

kardiovaskulären Risikoprofil einhergehen (152). Auch hier ist als Einschränkung der zwingende Patientenkontakt für die Datenerhebung aufzuführen. Zur Analyse möglicher Confounder hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse sollten Risikofaktoren gezielt erfragt werden. Dazu gehört eine Suchtmittelanamnese (Nikotin, Alkohol, weitere Substanze) und eine ausführliche Familienanamnese in Bezug auf thromboembolische- und Blutungsereignisse.

Wundheilungsstörungen oder andere Hauterkrankungen sollten abgefragt werden. Auf Grund der beschriebenen veränderten Leukozytenmigration (s. Abschnitt 2.3.2). Gynäkologische Komplikationen schienen möglicherweise akkumuliert in der Studienpopulation vorzuliegen. Zusammenhänge mit dem KKS/CAS und gynäkologischen Auffälligkeiten wurden bereits untersucht. Allerdings ergaben sich bisher keine signifikanten Zusammenhänge (121, 122). Trotzdem sollte hier eine gezielte Anamnese bezüglich des Vorliegens von Hypermenorrhoe, Uterus Myomen, Endometriose, Fehlgeburten oder anderen gynäkologischen Erkrankungen erfolgen, um Zusammenhänge weiter auszuschließen. Bei Auffälligkeiten könnten im Verlauf auch bestimmt laborchemische Untersuchungen wie Hormonspiegel etc. bestimmt werden.

Da sich, wie im Abschnitt 2.3.8 beschrieben, Zusammenhänge zwischen der Pathophysiologie und Klinik neurodegenerativer Erkrankung und Kininogen vermuten lassen, sollte nach dem Vorliegen und Verlauf entsprechender Erkrankungen, insbesondere nach AD und MS gefragt werden.

Bei Vorliegen von Infektionskrankheiten sollten die verantwortlichen Erreger identifiziert und der individuelle Krankheitsverlauf z.B. bei Sepsis erfragt werden, hierzu steht eine Vielzahl an verschiedenen Scores zur Verfügung, z.B. der APACHE-Score (153). Insbesondere auf Grund der hohen Zahlen der durchgemachter SARS-CoV-2 Infektionen könnten aussagekräftige Untersuchungen zum Covid-Verlauf bei HK-Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erfolgen. Hierzu würde sich der 4C (Coronavirus Clinical Characterisation Consortium) Score anbieten, welcher sich als verhältnismäßig robust präsentierte. Eine Vielzahl von Scores sei eher unzuverlässig (154).

Da es beim HK-Mangel auch zu einer fehlenden BK-Bildung kommt, und BK-Ausschüttung und ACE-Inhibitor-induzierter Husten pathophysiologisch zusammenhängen (155), wäre eine Untersuchung hinsichtlich der Häufigkeit eines ACE-Inhibitor-induzierten Hustens- und ob dieser oder das ACE-induzierte-Angioödem überhaupt bei HK-defizienten Patienten auftritt, spannend.

Die Inzidenz von Tumorerkrankungen und Metastasierungen sollte erhoben werden, insbesondere hinsichtlich der Ergebnisse im Tierversuch, in denen Angiogenese und Metastasierung durch die HK Blockade verhindert werden konnte (145, 146).

Laborchemische Untersuchungen

Um die oben genannte Anamnese laborchemisch zu unterstützen, sollten folgende Parameter untersucht werden:

Tabelle 6: Empfehlungen zur Laborchemischen Untersuchung von HK defizienten Patienten aPTT: aktivierte partielle Thromboplastinzeit, TT: Thrombinzeit, PT: partielle Thrombinzeit, F: Faktor, LDL: low density Lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, TGA: Triglyceride, HbA_{1c}: Anteil an glykosyliertem Hämoglobin, HK:C: HK-Gerinnungsaktivität, HK:Ag: HK-Antigen, LK:Ag: LK-Antigen, PK:C: PK Gerinnungsaktivität, PK:Ag: PK- Antigen, BK: Bradykinin

Basisparameter	Blutbild, Differenzialblutbild, Gerinnungsdiagnostik (aPTT; TT, PT, FXII, FXI, FX, FIX, FVIII, Lupus Antikoagulanzen)
Kardiovaskuläres Profil	Blutfette: LDL, HDL, TGA, Cholesterin Diabetes: HbA _{1c}
HK spezifische Untersuchungen	HK:C, HK:Ag, LK:Ag, PK:C, PK:Ag, BK-Freisetzung, u.v.m. (s. Anhang 8.2.2)

Auch die Schwere von bestimmten Komorbiditäten oder Krankheitssymptomen könnte durch die HK-defizienz beeinflusst werden. Sollten sich im Verlauf eine Tendenz zum häufigeren Vorliegen von bestimmten Erkrankungen oder deren besonderer Ausprägung, aber auch gegenteilig, eine verringerte Manifestation bestimmter Pathologien bei der HK-defizienten Bevölkerung ergeben, könnten im Anschluss diesbezüglich weitere Untersuchungen stattfinden. Beispielsweise Liquoruntersuchungen bei AD oder MS Patienten, hinsichtlich höhere oder niedrigere HK-Spiegel und ob diese mit anderen Biomarkern korrelieren. Die Ergebnisse könnten mit gesunden oder nicht HK-defizienten AD oder MS Patienten verglichen werden. Sollten sich Unterschiede in der Inzidenz oder dem Verlauf von Tumorerkrankungen bei HK Defizienten Patienten ergeben, wäre die Erhebung tumorspezifischer Parameter im Vergleich zur betroffenen Normalbevölkerung interessant.

Es bleibt anzumerken, dass trotz einer strukturierten Registererhebung keine hohen Fallzahlen zu erwarten sind, und die oben beschriebenen Untersuchungen, insbesondere im Bezug auf das Auftreten von ggf. ebenfalls seltenen Komorbiditäten weiterhin Einzelfallbeschreibungen bleiben könnten.

Eine molekulargenetische Untersuchung sollte entsprechend der Empfehlungen von A. Adenäuer erfolgen (10).

Aus den Ergebnissen der Registerstudien könnten nicht nur statistisch relevante Erhebungen zum HK-Mangel gemacht werden, um die Physiologie von HK und die eventuelle Pathophysiologie einer HK-Defizienz über die Ergebnisse meiner Arbeit hinaus differenzierter einzuordnen, es ergäben sich ebenfalls, wertvolle Optionen, um ggf. Rückschlüsse auf die Folgen einer pharmakologischen HK-gerichteten Therapie zu ziehen und so die vielfältigen Interaktionen genauer einschätzen zu können.

6 Zusammenfassung

Diese Arbeit stellt das erste systematische Review der hereditären HK-Defizienz, inkl. Epidemiologie und Klinik dar und beinhaltet darüber hinaus neue Fallbeschreibungen, welche bisher nur in der zugehörigen Originalpublikation veröffentlicht wurden. Der hereditäre HK-Mangel ist ein autosomal rezessiv vererbter, seltener Gendefekt, welcher durch biallelischer Varianten im KNG1 Gen verursacht wird.

Mithilfe der systematische Literaturrecherche, die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt wurde, und einem zusätzlichen, in unserem Zentrum charakterisierten Fall italienischer Herkunft, konnten insgesamt 48 Individuen mit HK-Defizienz aus 41 Familien identifiziert werden. 19 davon stammten aus der grauen Literatur. In Kooperation mit meiner Kollegin, Frau Adenäuer, deren Schwerpunkt die molekulargenetische Analytik und Aufarbeitung der Fälle war, konnten nicht nur die beschriebenen Labor- und anamnestischen Daten aus der Literatur extrahiert, sondern auch viele Autoren persönlich kontaktiert werden. Dadurch war es möglich die Patientenhistorie zu ergänzen und Proben zu sammeln, die dazu genutzt wurden, wichtige Laboreckdaten zu erheben (inkl. HK:C, HK:Ag, PK:C, PK:Ag) und die Diagnose, wenn noch nicht erfolgt, molekulargenetisch zu bestätigen.

Die Aufarbeitung der Anamnesen ergab, dass die Diagnose HK-Defizienz häufig zufällig im präoperativen Setting auf Grund einer verlängerten aPTT gestellt wird. Die HK-defizienten Patienten weisen weder eine erhöhte Blutungs- noch eine Thromboseneigung auf. Dabei handelt es sich allerdings um rein deskriptive Analysen, da das untersuchte Kollektiv wegen der Seltenheit der Erkrankung klein ist und keine statistisch validen Aussagen zulässt. Die Datenlage bietet keine Möglichkeit zur Untersuchung von signifikanten Unterschieden zur Gesamtbevölkerung oder Subgruppenanalysen. Allerdings konnte Frau Adenäuer basierend auf diesen Daten und den Daten aus den großen, genetischen Varianten aggregierenden

Datenbanken (z.B. GnomAD) feststellen, dass die HK-Defizienz zwar selten ist, aber nicht so selten wie angenommen. Sie konnte eine Reihe HK-Defizienz verursachender Varianten neu beschreiben und stellte fest, dass alle diesen Phänotyp verursachenden Varianten trunkierend sind.

Zudem ermöglichen die hier erstmals definierten Diagnosekriterien des hereditären HK-Mangels, nicht nur die strukturierte und objektivere Identifikation von Patienten, sondern fördern auch einen aufgeklärteren Umgang mit dem Gendefekt. Es schafft neue Sicherheit hinsichtlich der Einschätzung möglicher Blutungs- oder Thromboserisiken mit direkten Auswirkungen auf die Patientensicherheit und eine mögliche wirtschaftliche Entlastung des Gesundheitssystems durch die Vermeidung überflüssiger Diagnostik, verlängerter Krankenhausaufenthalte und nicht indizierter Therapien.

Um die vorläufigen Ergebnisse und Tendenzen dieser Arbeit anhand einer größeren und vor allem systematisch betrachteten Kohorte zu untermauern, ist die Etablierung eines Registers zur hereditären HK-Defizienz am Institut für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz im Aufbau. Dieses Register soll zudem Fälle von PK Defizienz erfassen, einem weiteren Forschungsschwerpunkt des Instituts. Basis des HK spezifischen Teils Registers sind die hier identifizierten Patienten, die soweit möglich eingeschlossen und nun prospektiv betrachtet werden sollen. Die im Rahmen dieser Arbeit aufgebauten Kooperationen sollen fortgeführt und international so viele Zentren wie möglich für eine Zusammenarbeit gewonnen werden. Die bislang zur PK- und HK-Defizienz vorgelegten Arbeiten der Gruppe (Barco et al., 2020, Adenäuer et al., 2021, Adenäuer et al., 2023) ermöglichten es nicht zuletzt, die Unterstützung der ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis) für das Register zu gewinnen. Hierdurch bieten sich potenziell auch weitergehende wissenschaftliche Optionen hinsichtlich der Überprüfung der Ergebnisse aus der präklinischen Forschung zum CAS und KKS und für die Entwicklung HK-gerichteter pharmakologische Therapien (Gerinnung, Inflammation, Allergie).

7 Literaturverzeichnis

1. Yang J, Fan L, Qiao Y, Zhao Y, Zhu T. Severe high-molecular-weight kininogen deficiency due to a homozygous c.1456C > T nonsense variant in a large Chinese family. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(4):989-94.
2. Alban S. Neues zur Antikoagulation. *Pharm Ztg*. 2022.
3. Bova M, Valerieva A, Wu MA, Senter R, Perego F. Lanadelumab injection treatment for the prevention of hereditary angioedema (HAE): design, development and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:3635.
4. Colman RW, Bagdasarian A, Talamo RC, Scott CF, Seavey M, Guimaraes JA, et al. Williams trait. Human kininogen deficiency with diminished levels of plasminogen proactivator and prekallikrein associated with abnormalities of the Hageman factor-dependent pathways. *J Clin Invest*. 1975;55(5):1082-9.
5. Saito H, Ratnoff OD, Waldmann R, Abraham JP. Fitzgerald Trait: Deficiency of a Hitherto Unrecognized Agent, Fitzgerald Factor, Participating in Surface-Mediated Reactions of Clotting, Fibrinolysis, Generation of Kinins, and the Property of Diluted Plasma Enhancing Vascular Permeability (PF/Dil). *The Journal of clinical investigation*. 1975;55(5):1082-9.
6. Lacombe MJ, Miller DR, Wuepper KD. Proceedings: Flaujeac trait: deficiency of human HMW kininogen. *Thromb Diath Haemorrh*. 1975;34(1):353.
7. Jeong D, Goo J-Y, Kim HK, Chong SY, Kang MS. The first Korean case of high-molecular-weight kininogen deficiency, with a novel variant, c. 488delG, in the KNG1 gene. *Ann Lab Med*. 2020;40(3):264-6.

8. Fukushima N, Itamura H, Wada H, Ikejiri M, Igarashi Y, Masaki H, et al. A novel frameshift mutation in exon 4 causing a deficiency of high-molecular-weight kininogen in a patient with splenic infarction. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2014;53(3):253-7.
9. Nazir H, Pathare A. Prekallikrein and high molecular weight kininogen deficiency in Oman: a challenging diagnosis in mucosal bleeding. *Hematol Transfus Int J*. 2019;7(1):11-5.
10. Adenaueer A, Barco S, Trincherio A, Krutmann S, Nazir HF, Ambaglio C, et al. Severe high-molecular-weight kininogen deficiency: clinical characteristics, deficiency-causing KNG1 variants, and estimated prevalence. *J Thromb Haemost*. 2022.
11. Schmaier AH. The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):28-39.
12. Cheung PP, Kunapuli SP, Scott CF, Wachtfogel YT, Colman RW. Genetic basis of total kininogen deficiency in Williams' trait 1993. *1993-1-5*. 23361-5 p.
13. Ponczek MB. High Molecular Weight Kininogen: A Review of the Structural Literature. *Int J Mol Sci*. 2021;22(24).
14. Iijima K, Nakamura K. [Coagulation and fibrinolysis associated with contact phase in plasma with high molecular weight kininogen deficiency]. [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology*. 1989;30(10):1702-7.
15. Colman RW, Schmaier AH. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes. *Blood*. 1997;90(10):3819-43.
16. Health Nio. P01042.KNG1_Human: UniProt EMBL-EBI; 2002-2023 [Available from: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/P01042/entry>].
17. Cystein-Proteasen [Internet]. Thieme Gruppe. 2011 [cited 2011/08/31]. Available from: <https://roempp.thieme.de/lexicon/RD-03-03273>.
18. Isenberg JS, Roberts DD. THBS1 (thrombospondin-1). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2020;24(8):291-9.
19. Wang J, Xia M, Tang X, Jia Z, Li C, Li M, et al. Inhibition of plasma kallikrein mitigates experimental hypertension-enhanced cerebral hematoma expansion. *Brain Res Bull*. 2021;170:49-57.
20. Gustafson EJ, Schutsky D, Knight LC, Schmaier AH. High molecular weight kininogen binds to unstimulated platelets. *J Clin Invest*. 1986;78(1):310-8.
21. Schmaier AH. Antithrombotic potential of the contact activation pathway. *Curr Opin Hematol*. 2016;23(5):445-52.
22. Kolte D, Osman N, Yang J, Shariat-Madar Z. High molecular weight kininogen activates B2 receptor signaling pathway in human vascular endothelial cells. *J Biol Chem*. 2011;286(28):24561-71.
23. Long AT, Kenne E, Jung R, Fuchs TA, Renné T. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):427-37.
24. Oehmcke-Hecht S, Köhler J. Interaction of the Human Contact System with Pathogens—An Update. *Front Immunol*. 2018;9.
25. Rassow J, Hauser K, Netzker R, Deutzmann R. *Duale Reihe Biochemie* 2016.
26. Netzker R, Deutzmann R. Kinine. In: Rassow J, Netzker R, Hauser K, editors. *Duale Reihe Biochemie*. 5. vollständig überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2022.
27. Tabassum A, Iqbal MS, Sultan S, Alhuthali RA, Alshubaili DI, Sayyam RS, et al. Dysregulated Bradykinin: Mystery in the Pathogenesis of COVID-19. *Mediators Inflamm*. 2022;2022:7423537.
28. López Lera A. Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Med J*. 2021;38(2):82-8.
29. Leschner J. Die Bradykinin B1 und B2 Rezeptoren als Modell für die Untersuchung der Regulation G-Protein-gekoppelter Rezeptoren: Dissertation, LMU München ; 2013.
30. GmbH A. Gewebshormone: MIAMED Amboss; 2023 [updated 25.01.2023. Available from: <https://next.amboss.com/de/article/V60GPS?q=gewebshormone#Z6ffa6ae0854c0b0e5ba45f384368965a>].

31. Alfaro E, Díaz-García E, García-Tovar S, Zamarrón E, Mangas A, Galera R, et al. Impaired Kallikrein-Kinin System in COVID-19 Patients' Severity. *Front Immunol.* 2022;13:909342.
32. Kostis WJ, Shetty M, Chowdhury YS, Kostis JB. ACE Inhibitor-Induced Angioedema: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(7):55.
33. Mailer RK, Kuta P, Renné T. An Update on Safe Anticoagulation. *Hamostaseologie.* 2022;42(1):65-72.
34. Büller HR, Bethune C, Bhanot S, Gailani D, Monia BP, Raskob GE, et al. Factor XI antisense oligonucleotide for prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med.* 2015;372(3):232-40.
35. Schmaier AH. A Novel Antithrombotic Mechanism Mediated by the Receptors of the Kallikrein/Kinin and Renin-Angiotensin Systems. *Front Med (Lausanne).* 2016;3:61.
36. Park S, Gu JY, Kim HK. Contact system activation in disseminated intravascular coagulation: activities of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen are significant risk factors. *J Thromb Thrombolysis.* 2022;54(1):11-4.
37. Rebuck JW. The skin window as a monitor of leukocytic functions in contact activation factor deficiencies in man. *Am J Clin Pathol.* 1983;79(4):405-13.
38. Daniel JM, Reich F, Dutzmann J, Weisheit S, Teske R, Gündüz D, et al. Cleaved high-molecular-weight kininogen inhibits neointima formation following vascular injury. *Thromb Haemost.* 2015;114(3):603-13.
39. Sun JK, Maturi RK, Boyer DS, Wells JA, Gonzalez VH, Tansley R, et al. One-Time Intravitreal Injection of KVD001, a Plasma Kallikrein Inhibitor, in Patients with Central-Involved Diabetic Macular Edema and Reduced Vision: An Open-Label Phase 1B Study. *Ophthalmol Retina.* 2019;3(12):1107-9.
40. Liu J, Feener EP. Plasma kallikrein-kinin system and diabetic retinopathy. *Biol Chem.* 2013;394(3):319-28.
41. Oliveira LCG, Cruz NAN, Ricelli B, Tedesco-Silva H, Jr., Medina-Pestana JO, Casarini DE. Interactions amongst inflammation, renin-angiotensin-aldosterone and kallikrein-kinin systems: suggestive approaches for COVID-19 therapy. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2021;27:e20200181.
42. Yang A, Xie Z, Wang B, Colman RW, Dai J, Wu Y. An essential role of high-molecular-weight kininogen in endotoxemia. *J Exp Med.* 2017;214(9):2649-70.
43. Coelho SVA, Rust NM, Vellasco L, Papa MP, Pereira ASG, Silva Palazzo MFD, et al. Contact System Activation in Plasma from Dengue Patients Might Harness Endothelial Virus Replication through the Signaling of Bradykinin Receptors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(1).
44. Savitt AG, Manimala S, White T, Fandaros M, Yin W, Duan H, et al. SARS-CoV-2 Exacerbates COVID-19 Pathology Through Activation of the Complement and Kinin Systems. *Front Immunol.* 2021;12:767347.
45. Lipcsey M, Persson B, Eriksson O, Blom AM, Fromell K, Hultström M, et al. The Outcome of Critically Ill COVID-19 Patients Is Linked to Thromboinflammation Dominated by the Kallikrein/Kinin System. *Front Immunol.* 2021;12:627579.
46. Henderson MW, Karafin M, Ilich A, Key NS. Cleavage of High Molecular Weight Kininogen and Bradykinin Release By Red Blood Cell Microvesicles As a Putative Mechanism for Hypotensive Transfusion Reactions. *Blood.* 2021;138(Supplement 1):3240-.
47. Zafra H. Hereditary Angioedema: A Review. *WMJ.* 2022;121(1):48-53.
48. Wilkerson RG, Moellman JJ. Hereditary Angioedema. *Emerg Med Clin North Am.* 2022;40(1):99-118.
49. Bork K, Wulff K, Rossmann H, Steinmüller-Magin L, Brænne I, Witzke G, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479-81.
50. Rasmussen SA, McKusick VA. Angioedema, Hereditary, 1; HAE1: Omim, Johns Hopkins University; 1986 [updated 21.01.2023. Available from: <https://www.omim.org/entry/106100>.

51. Singh PK, Chen ZL, Ghosh D, Strickland S, Norris EH. Increased plasma bradykinin level is associated with cognitive impairment in Alzheimer's patients. *Neurobiol Dis.* 2020;139:104833.
52. Zamolodchikov D, Duffield M, Macdonald LE, Alessandri-Haber N. Accumulation of high molecular weight kininogen in the brains of Alzheimer's disease patients may affect microglial function by altering phagocytosis and lysosomal cathepsin activity. *Alzheimers Dement.* 2022.
53. Mufson EJ, Malek-Ahmadi M, Perez SE, Chen K. Braak staging, plaque pathology, and APOE status in elderly persons without cognitive impairment. *Neurobiol Aging.* 2016;37:147-53.
54. Mandle RJ, Colman RW, Kaplan AP. Identification of prekallikrein and high-molecular-weight kininogen as a complex in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1976;73(11):4179-83.
55. Wiggins RC, Bouma BN, Cochrane CG, Griffin JH. Role of high-molecular-weight kininogen in surface-binding and activation of coagulation Factor XI and prekallikrein. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(10):4636-40.
56. Han YN, Komiya M, Iwanaga S, Suzuki T. Studies on the primary structure of bovine high-molecular-weight kininogen. Amino acid sequence of a fragment ("histidine-rich peptide") released by plasma kallikrein. *J Biochem.* 1975;77(1?):55-68.
57. Wuepper KD, Miller DR, Lacombe MJ. Flaujeac trait. Deficiency of human plasma kininogen 1975 1975-1-1. 1663-72 p.
58. Donaldson VH, Glueck HI, Miller MA. Proceedings: Kininogen deficiency and defective surface activation of blood coagulation and fibrinolysis in a kindred with Fitzgerald trait. *Thromb Diath Haemorrh.* 1975;34(1):352-3.
59. Waldmann R, Abraham JP, Rebuck JW, Caldwell J, Saito H, Ratnoff OD. Fitzgerald factor: a hitherto unrecognized coagulation factor. *Lancet (London, England).* 1975;1(7913):949-51.
60. Asmis LM, Sulzer I, Furlan M, Lämmle B. Prekallikrein deficiency: The characteristic normalization of the severely prolonged aPTT following increased preincubation time is due to autoactivation of factor XII. *Thromb Res.* 2002;105(6):463-70.
61. Veloso D. Evidence for the presence of a kininogen-like species in a case of total deficiency of low and high molecular weight kininogens 1998 1998-1-1. 901-10 p.
62. Ratnoff OD, Saito H. Evidence that Fitzgerald factor counteracts inhibition by kaolin or ellagic acid of the amidolytic properties of a plasma kallikrein 1976 1976-1-1. 243-51 p.
63. Hayashi H, Koya H, Kuroda M, Kitazima K, Kimura I, Katori M, et al. The first cases of Fitzgerald factor deficiency in the Orient: three cases in one family. *Acta Haematol.* 1980;63(2):107-13.
64. Colman RW, Wong PY. Participation of Hageman factor dependent pathways in human disease states 1977 1977-1-15. 751-75 p.
65. Scicli AG, Mindroiu T, Scicli G, Carretero OA. Blood kinins, their concentration in normal subjects and in patients with congenital deficiency in plasma prekallikrein and kininogen 1982 1982-1-1. 81-93 p.
66. Saito H, Goldsmith GH. Plasma thromboplastin antecedent (PTA, factor XI): a specific and sensitive radioimmunoassay 1977 1977-1-1. 377-85 p.
67. Scott CF, Colman RW. Function and immunochemistry of prekallikrein-high molecular weight kininogen complex in plasma 1980 1980-1-1. 413-21 p.
68. Hayashi H, Ishimaru F, Fujita T, Tsurumi N, Tsuda T, Kimura I. Molecular genetic survey of five Japanese families with high-molecular-weight kininogen deficiency. *Blood.* 1990;75(6):1296-304.
69. Kitamura N, Kitagawa H, Fukushima D, Takagaki Y, Miyata T, Nakanishi S. Structural organization of the human kininogen gene and a model for its evolution. *J Biol Chem.* 1985;260(14):8610-7.
70. Krijanovski Y, Proulle V, Mahdi F, Dreyfus M, Müller-Esterl W, Schmaier AH. Characterization of molecular defects of Fitzgerald trait and another novel high-molecular-weight kininogen-deficient patient: insights into structural requirements for kininogen expression 2003 2003-1-1. 4430-6 p.

71. Matheson RT, Miller DR, Lacombe MJ, Han YN, Iwanaga S, Kato H, et al. Flaujeac factor deficiency. Reconstitution with highly purified bovine high molecular weight-kininogen and delineation of a new permeability-enhancing peptide released by plasma kallikrein from bovine high molecular weight-kininogen. *J Clin Invest.* 1976;58(6):1395-406.
72. Oh-Ishi S. [Biological regulation by the kallikrein-kinin system: a study with a kininogen-deficient rat strain]. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 1993;101(4):209-18.
73. Ueno A, Ishida H, Oh-ishi S. Comparative study of endotoxin-induced hypotension in kininogen-deficient rats with that in normal rats. *Br J Pharmacol.* 1995;114(6):1250-6.
74. Ahmadinejad M, Alavi S, Ebadi M, Rashidi A, Tabatabaei M, Rezvani A. Combined high molecular weight Kininogen and factor XI deficiency 2016 2016-1-1. e60-1 p.
75. Xu Y, Liu S, Zhang Y, Zhi Y. Does hereditary angioedema make COVID-19 worse? *World Allergy Organ J.* 2020;13(9):100454.
76. Chen ZL, Singh P, Wong J, Horn K, Strickland S, Norris EH. An antibody against HK blocks Alzheimer's disease peptide β -amyloid-induced bradykinin release in human plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(46):22921-3.
77. Barco S, Adenaeuer A, Krutmann S, Trincherro A, Sollfrank S, Lackner KJ, et al. Severe kininogen deficiency: clinical characteristics, novel genetic mutation, and estimated prevalence National Institute for Health and Research, CRD: PROSPERO; 2020 [updated 01.11.2021].
78. Bayer O, Cascant O, Lorena, Filbert A-L, Hoffmann D, Schweizer S. Praxisleitfaden Systematische Reviews. In: Mainz JG-U, editor. Mainz2023.
79. Abstracts. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 2017;1(S1):1-1451.
80. Schmaier AH, Emsley J, Feener EP, Gailani D, Govers-Riemslog JWP, Kaplan AP, et al. Nomenclature of factor XI and the contact system. *J Thromb Haemost.* 2019;17(12):2216-9.
81. Hayashi H, Ishimaru F, Fujita T, Takai Y, Tsurumi N, Tsuda T, et al. [The fifth case of high molecular weight kininogen deficiency in Japan]. [*Rinsho ketsueki*] The Japanese journal of clinical hematology. 1988;29(12):2358-63.
82. CL L. Reid trait. a new expression of high molecular weight kininogen (HMW-kininogen) deficiency. *Clin Res.* 1976;24(47:A).
83. Nakamura K, Iijima K, Fukuda C, Kadowaki H, Ikoma H, Oh-ishi S, et al. Tachibana trait: human high molecular weight kininogen deficiency with diminished levels of prekallikrein and low molecular weight kininogen. *Nihon Ketsueki Gakkai zasshi : journal of Japan Haematological Society.* 1985;48(6):1473-9.
84. Shigekiyo T, Miyagi J, Shirakami A, Shibata H, Tsukai K, Aihara K-i. Isolated high-molecular-weight kininogen deficiency: a novel frameshift mutation in exon 10 2007 2007-1-1. 5062-3 p.
85. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. In: 5:210, editor. *Systematic Reviews (2016)2016.*
86. Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, et al. 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):2063-5.
87. Barco S, Sollfrank S, Trincherro A, Adenaeuer A, Abolghasemi H, Conti L, et al. Severe plasma prekallikrein deficiency: Clinical characteristics, novel KLKB1 mutations, and estimated prevalence. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1598-617.
88. Dean A, Sullivan K, Soe M. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health: OpenEpi; [updated 04.06.2013. Available from: www.OpenEpi.com.
89. 2017 SK. Statistics Kingdom 2017 [updated June 2022. statistic open course calculator]. Available from: <http://www.statskingdom.com>.
90. Ltd MS. MedCalc [online calculator]. medcalc.org2023 [updated 2023].
91. Echenagucia M, Boadas A, T J, M H, Acosta C, MD S, et al. Abstracts. *J Thromb Haemost.* 2015;13(S2):1-997.
92. Alesci SR SK, Asmelash G, Miesach W. Is a prolonged PTT, caused by a deficiency of factor XII, HMWK- or prekallikrein, associated with a hemorrhagic diathesis? *J Thromb Haemost.* 2011;9(1):970.

93. Pancione Y, Fumi M, Sale S, Rocco V. Carencia di chinogeno ad alto peso molecolare e test globali dell'emostasi: descrizione di un caso clinico. *La Rivista Italiana della Medicina di Laboratorio - Italian Journal of Laboratory Medicine*. 2013;9:166-9.
94. Subramanian S RC, D'souza F, Prakash A, Puttaiah P, Shaju LF Spectrum of rare bleeding disorders. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 2015;13(1):997.
95. Tomao L, Vercillo G, Antenucci A, Manoj C, Autullo L, D'Alessandro MG, et al. Prolonged activated partial thromboplastin time in an asymptomatic patient: The prekallikrein deficiency. *Biochim Clin*. 2015;Volume 39(Issue 4):Pages e7-e9.
96. Geisen C, Grünewald M, Watzka M, Pavlova A, Ivaskevicius V, Seifried E, et al., editors. First Case of Compound Heterozygous Mutations in the Kininogen Gene Causing Severe High Molecular Weight Kininogen Deficiency 2005; Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
97. Davidson SJ, Burman JF, Rutherford LC, Keogh BF, Yacoub MH. High molecular weight kininogen deficiency: a patient who underwent cardiac surgery. *Thromb Haemost*. 2001;85(2):195-7.
98. Donaldson VH, Glueck HI, Miller MA, Movat HZ, Habal F. Kininogen deficiency in Fitzgerald trait: role of high molecular weight kininogen in clotting and fibrinolysis 1976 1976-1-1. 327-37 p.
99. Exner T, Barber S, Naujalis J. Fitzgerald factor deficiency in an Australian aborigine. *The Medical journal of Australia*. 1987;146(10):545-7.
100. Komiyama Y, Nishikado H, Egawa H, Murata K, Munakata M, Teraoka A, et al. [A case of high molecular weight kininogen deficiency--problem of its laboratory diagnosis and low molecular weight kininogen] 1987 1987-1-1. 1047-53 p.
101. Lefrère JJ, Horellou MH, Gozin D, Conard J, Muller JY, Clark M, et al. A new case of high-molecular-weight kininogen inherited deficiency. *Am J Hematol*. 1986;22(4):415-9.
102. Raman SB, Van Slyck EJ, Mahmood AA. Fitzgerald factor deficiency and acute granulocytic leukaemia. *Clin Lab Haematol*. 1983;5(1):113-5.
103. Stormorken H, Briseid K, Hellum B, Hoem NO, Johansen HT, Ly B. A new case of total kininogen deficiency. *Thromb Res*. 1990;60(6):457-67.
104. Vicente V, Alberca I, Gonzalez R, Alegre A, Redondo C, Moro J. New congenital deficiency of high molecular weight kininogen and prekallikrein (Fitzgerald trait). Study of response to DDAVP and venous occlusion. *Haematologia (Budap)*. 1986;19(1):41-8.
105. Kitchens CS. The contact system 2002 2002-1-1. 1382-6 p.
106. Ott C, Schmieder RE. Diagnosis and treatment of arterial hypertension 2021. *Kidney Int*. 2022;101(1):36-46.
107. 24.1 Einteilung/Ursachen, generelle Symptome und Vorgehen. 2013 2014/03/24. In: Siegenthalers Differenzialdiagnose [Internet]. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. 20., komplett überarbeitete und aktualisierte Auflage. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ebooks/lookinside/10.1055/b-0034-62657>.
108. Kessler H. Gesundheit und Krankheit. In: Kessler H, editor. *Kurzlehrbuch Medizinische Psychologie und Soziologie*. 4., überarbeitete Auflage ed: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
109. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
110. Kesavan M, Chuah H, Murray M, Dixon T. A Case of Acquired High Molecular Weight Kininogen Deficiency. *Pahtology*. 2016;48(S1):35-9.
111. Urnersbach B. Die größten Volkswirtschaften weltweit nach Bruttoinlandsprodukt (BIP) 2022 Statista.com: Statista GmbH; 2023 [updated 04/2023. Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/157841/umfrage/ranking-der-20-laender-mit-dem-groessten-bruttoinlandsprodukt/>.
112. Olivieri M, Miebach G, Juranek S, Lieftüchter V, Pekrul I. Hämostaseologie in der neonatologischen und pädiatrischen Intensivmedizin. *intensiv-u2d*. 2023;19(01):93-110.
113. Fowler AJ, Abbott TEF, Prowle J, Pearse RM. Age of patients undergoing surgery. *Br J Surg*. 2019;106(8):1012-8.

114. Espinola RG, Uknis A, Sainz IM, Isordia-Salas I, Pixley R, DeLa Cadena R, et al. A monoclonal antibody to high-molecular weight kininogen is therapeutic in a rodent model of reactive arthritis. *Am J Pathol.* 2004;165(3):969-76.
115. Yang J, van 't Veer C, Roelofs J, van Heijst JWJ, de Vos AF, McCrae KR, et al. Kininogen deficiency or depletion reduces enhanced pause independent of pulmonary inflammation in a house dust mite-induced murine asthma model. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;316(1):L187-I96.
116. Merkulov S, Zhang WM, Komar AA, Schmaier AH, Barnes E, Zhou Y, et al. Deletion of murine kininogen gene 1 (mKng1) causes loss of plasma kininogen and delays thrombosis. *Blood.* 2008;111(3):1274-81.
117. Singh PK, Chen ZL, Strickland S, Norris EH. Increased Contact System Activation in Mild Cognitive Impairment Patients with Impaired Short-Term Memory. *J Alzheimers Dis.* 2020;77(1):59-65.
118. Sugawara A, Shimada H, Otsubo Y, Kouketsu T, Suzuki S, Yokoyama A. The usefulness of angiotensin-(1-7) and des-Arg9-bradykinin as novel biomarkers for metabolic syndrome. *Hypertens Res.* 2021;44(8):1034-6.
119. Ringleb PA, Hametner C, Kährmann M, Frank B, Jansen O. Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls, S2e-Leitlinie, 2022 Version 1.1 Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls [S2e-Leitlinie]. Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2022 [updated 07.11.2022. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie].
120. Prütz F, Knopf H, Lippe E, Scheidt-Nave C, Starker A, Fuchs J. Prävalenz von Hysterektomien bei Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2013.
121. Abbas T, Siedahmed A, Kunna A, Alsammani M, Ali A. Coagulation Status in Women with Uncomplicated Fetal Death. 2016;3.
122. Ling X, Wang T. Diagnostic and prognostic value of coagulation-related factors in endometriosis. *Am J Transl Res.* 2022;14(11):7924-31.
123. Chee YL. Coagulation. *J R Coll Physicians Edinb.* 2014;44(1):42-5.
124. Adenauer A, Barco S, Trincherro A, Lackner KJ, Lämmle B, Rossmann H. Definite diagnosis of plasma prekallikrein deficiency should not be based exclusively on shortening of the aPTT upon prolonged pre-incubation. *Int J Lab Hematol.* 2022;44(4):e179-e80.
125. Boffa MC, Berard M, Sugi T, McIntyre JA. Antiphosphatidylethanolamine antibodies as the only antiphospholipid antibodies detected by ELISA. II. Kininogen reactivity. *J Rheumatol.* 1996;23(8):1375-9.
126. Sugi T, Makino T. Antiphospholipid antibodies and kininogens in pathologic pregnancies: a review. *Am J Reprod Immunol.* 2002;47(5):283-8.
127. Saner FH, Stern S, Nowak KM. Gerinnungsstörung bei Zirrhose. *gastro-u2d.* 2021;17(01):25-37.
128. Thompson RE, Mandle R, Jr., Kaplan AP. Association of factor XI and high molecular weight kininogen in human plasma. *J Clin Invest.* 1977;60(6):1376-80.
129. Riess H, Penack O, Dörner T, Kröger K, Schwarz M. Abschnitt 3: Hämostasestörungen. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, editors. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage ed: ABW Verlag; 2020.
130. Endler G, Exner M, Mannhalter C, Meier S, Ruzicka K, Handler S, et al. A common C->T polymorphism at nt 46 in the promoter region of coagulation factor XII is associated with decreased factor XII activity. *Thromb Res.* 2001;101(4):255-60.
131. Fenger-Eriksen C. Perioperative Coagulation Monitoring. *Anesthesiol Clin.* 2021;39(3):525-35.
132. Hasan RA, Hess AS, Hess JR. Preoperative coagulation testing and patient blood management. *Transfusion (Paris).* 2022;62(11):2155-7.
133. Samama CM. Prothrombin complex concentrates: a brief review. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(10):784-9.
134. (AÖR) ZDFtUK. Gebrauchsinformation und Fachinformation Thrombozytenkonzentrat - KL, gepoolt DIMDI2014 [updated 25.02.2014. Available from: <https://portal.dimdi.de/amispb/doc/pei/Web/2604201-palde-20140225.pdf>.

135. ifap. Fachinformation MINIRIN s3.eu-central-1.amazonaws.com: ifap; 2017 [Available from: https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/78647.pdf].
136. Lazzerini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(5):e10-e1.
137. Hall H, Toccock A, Burdett S, Fisher D, Ricketts WM, Robson J, et al. Association between time-to-treatment and outcomes in non-small cell lung cancer: a systematic review. *Thorax*. 2022;77(8):762-8.
138. Croome KP, Chudzinski R, Hanto DW. Increasing time delay from presentation until surgical referral for hepatobiliary malignancies. *HPB (Oxford)*. 2010;12(9):644-8.
139. Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to *Clostridium difficile* infection: a critical review. *J Hosp Infect*. 2014;88(1):12-21.
140. Jeon CY, Neidell M, Jia H, Sinisi M, Larson E. On the role of length of stay in healthcare-associated bloodstream infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2012;33(12):1213-8.
141. Ofori-Asenso R, Liew D, Mårtensson J, Jones D. The Frequency of, and Factors Associated with Prolonged Hospitalization: A Multicentre Study in Victoria, Australia. *J Clin Med*. 2020;9(9).
142. Rovers MM, Wijn SR, Grutters JP, Metsemakers SJ, Vermeulen RJ, van der Pennen R, et al. Development of a decision analytical framework to prioritise operating room capacity: lessons learnt from an empirical example on delayed elective surgeries during the COVID-19 pandemic in a hospital in the Netherlands. *BMJ Open*. 2022;12(4):e054110.
143. Yi BA, Freedholm D, Widener N, Wang X, Simard E, Cullen C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Abelacimab (MAA868), a novel dual inhibitor of Factor XI and Factor XIa. *J Thromb Haemost*. 2022;20(2):307-15.
144. Davoine C, Bouckaert C, Fillet M, Pochet L. Factor XII/XIIa inhibitors: Their discovery, development, and potential indications. *Eur J Med Chem*. 2020;208:112753.
145. Colman RW. Inhibition of angiogenesis by a monoclonal antibody to kininogen as well as by kininostatins which block proangiogenic high molecular weight kininogen. *Int Immunopharmacol*. 2002;2(13-14):1887-94.
146. Khan ST, Pixley RA, Liu Y, Bakdash N, Gordon B, Agelan A, et al. Inhibition of metastasis of syngeneic murine melanoma in vivo and vasculogenesis in vitro by monoclonal antibody C11C1 targeted to domain 5 of high molecular weight kininogen. *Cancer Immunol Immunother*. 2010;59(12):1885-93.
147. Guevara-Lora I. Kinin-mediated inflammation in neurodegenerative disorders. *Neurochem Int*. 2012;61(1):72-8.
148. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet*. 1997;350(9094):1795-8.
149. Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis. *Cardiovasc Ther*. 2011;29(3):190-8.
150. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-s7.
151. Peyrou M, Cereijo R, Quesada-López T, Campderrós L, Gavaldà-Navarro A, Liñares-Pose L, et al. The kallikrein-kinin pathway as a mechanism for auto-control of brown adipose tissue activity. *Nat Commun*. 2020;11(1):2132.
152. Piché ME, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of Epidemiology and Contribution of Obesity and Body Fat Distribution to Cardiovascular Disease: An Update. *Prog Cardiovasc Dis*. 2018;61(2):103-13.
153. Badrinath K, Shekhar M, Sreelakshmi M, Srinivasan M, Thunga G, Nair S, et al. Comparison of Various Severity Assessment Scoring Systems in Patients with Sepsis in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Indian J Crit Care Med*. 2018;22(12):842-5.
154. Long B, Carius BM, Chavez S, Liang SY, Brady WJ, Koefman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57.
155. Karlberg BE. Cough and inhibition of the renin-angiotensin system. *J Hypertens Suppl*. 1993;11(3):S49-52.

156. Alving BM, Tankersley DL, Mason BL. Plasma prekallikrein: quantitative determination by direct activation with Hageman factor fragment (beta-XIIa). *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1983;101(2):226-41.
157. Cankovic L, Steenwyk BL, McGiffin DC, Nielsen VG. Practical approach to anticoagulation for cardiopulmonary bypass in the patient with congenital prolonged activated partial thromboplastin time2008 2008-1-1. 725-6 p.
158. Donaldson VH, Glueck HI, Müller M. Kininogen Deficiency and Defective Surface Activation of Blood Coagulation and Fibrinolysis in a Kindred with Fitzgerald Trait. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. 1975;34(1):352.
159. Donaldson VH, Kleniewski J, Saito H, Sayed JK. Prekallikrein deficiency in a kindred with kininogen deficiency and Fitzgerald trait clotting defect. Evidence that high molecular weight kininogen and prekallikrein exist as a complex in normal human plasma1977 1977-1-1. 571-83 p.
160. Gallimore MJ, Harris SL, Jones DW, Winter M. Plasma levels of factor XII, prekallikrein and high molecular weight kininogen in normal blood donors and patients having suffered venous thrombosis. *Thromb Res*. 2004;114(2):91-6.
161. Girolami A, Candeo N, De Marinis GB, Bonamigo E, Girolami B. Comparative incidence of thrombosis in reported cases of deficiencies of factors of the contact phase of blood coagulation2011 2011-1-1. 57-63 p.
162. Goodnough LT, Saito H, Ratnoff OD. Thrombosis or myocardial infarction in congenital clotting factor abnormalities and chronic thrombocytopenias: a report of 21 patients and a review of 50 previously reported cases1983 1983-1-1. 248-55 p.
163. Hayashi H, Koya H, Kitajima K, Kimura I. Coagulation factor deficiency apparently related to the Fitzgerald trait: the first cases in Japan. *Acta medica Okayama*. 1978;32(1):81-3.
164. Hayashi H, Ishimaru F, Fujita T, Tsurumi N, Tsuda T, Kimura I. [DNA analysis for the kininogen gene of patients with kininogen deficiency in Japan]. [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology*. 1989;30(10):1694-701.
165. Ishimaru F, Dansako H, Nakase K, Fujii N, Sezaki N, Nakayama H, et al. Molecular characterization of total kininogen deficiency in Japanese patients. *Int J Hematol*. 1999;69(2):126-8.
166. James FW, Donaldson VH. Decreased exercise tolerance and hypertension in severe hereditary deficiency of plasma kininogens1981 1981-1-18. 889 p.
167. Lacombe MJ, Müller D, Wuepper KD. Flaujeac Trait: Deficiency of Human HMW Kininogen. *Thrombosis et diathesis haemorrhagica*. 1975;34(1):353.
168. Melissari E, Monte G, Lindo VS, Pemberton KD, Wilson NV, Edmondson R, et al. Congenital thrombophilia among patients with venous thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1992;3(6).
169. Oh-Ishi S, Ueno A, Uchida Y, Katori M, Hayashi H, Koya H, et al. Fujiwara trait: the first case of kininogen deficiency in Japan. *Adv Exp Med Biol*. 1979;120:93-9.
170. Oh-ishi S, Ueno A, Uchida Y, Katori M, Hayashi H, Koya H, et al. Abnormalities in the contact activation through factor XII in Fujiwara trait: a deficiency in both high and low molecular weight kininogens with low level of prekallikrein1981 1981-1-1. 67-80 p.
171. Ohkubo I. [High molecular weight kininogen and its abnormality]. *Tanpakushitsu Kakusan Koso*. 1988;33(5):1013-6.
172. Raja SN, Campbell JN, Meyer RA, Colman RW. Role of kinins in pain and hyperalgesia: psychophysical studies in a patient with kininogen deficiency1992 1992-1-1. 337-41 p.
173. Romero I, Conde N, Aldana DG, Ruano A, Fernández-Teijeiro A. Review of patients studied for coagulopathy in a haematology/oncology unit. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2016;84(2):85-91.
174. Scott CF, Shull B, Müller-Esterl W, Colman RW. Rapid direct determination of low and high molecular weight kininogen in human plasma by Particle Concentration Fluorescence Immunoassay (PCFIA)1997 1997-1-1. 109-18 p.
175. Wong PY, Williams GH, Colman RW. Studies on the renin-angiotensin system in a kininogen-deficient individual1983 1983-1-1. 121-6 p.

8 Anhang

8.1 Das ISTH/SSC Bleeding Assesment Tool


Das ISTH/SSC Bleeding Assesment Tool der ISTH/SSC (86) Arbeitsgruppe ist ein standardisierter Fragebogen, welcher eine objektive klinische Evaluation und Einordnung von Blutungsereignissen bei angeborenen Blutungsstörungen von Kindern und Erwachsenen ermöglichen soll. Einbezogen werden hier Blutungsereignisse verschiedener Körperregionen, welche im Anschluss nach Schweregrad eingeteilt werden. Der Fragebogen sollte von Fachpersonal erhoben werden.

Abgefragt werden 14 Kategorien: Epistaxis, Hautblutungen, oberflächliche Wunden, Blutungen der Mundhöhle, Gastrointestinale Blutungen, makroskopische Hämaturie, Blutungen nach Zahnextraktionen, Blutungen nach operativen Eingriffen, Menorrhagie, postpartale Blutungen, Muskel- und Gelenkeinblutungen, ZNS-Blutungen sowie andere, nicht den oben genannten Gruppen zu zuordnende Blutungsereignisse. Die Häufigkeit, Schwere und Dauer von Blutungen werden beachtet, ebenso wie das Alter bei erstmaligem Auftreten.

Für jede Kategorie werden Punkte (minimal 0 Punkte: keine/triviale Blutungen; maximal 4 Punkte: Intervention erforderlich, z.B. Transfusion) vergeben anhand derer die Einschätzung der Schwere objektiviert erfolgen kann.

8.2 Formulare und Tabellen für Kooperationspartner

8.2.1 Informed Consent

Patient data Name First name Address Date of birth	 UNIVERSITÄTS medizin. MAINZ Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
---	--

Informed consent for molecular genetic analyses

Objective: Molecular genetic analysis of genes involved in the contact system of coagulation (molecular genetic work-up of prolonged aPTT/prekallikrein deficiency/high-molecular-weight kininogen deficiency)

I hereby declare my consent to the performance of the genetic examination / analysis for the clarification of the above-mentioned question and the collection of the genetic sample required for this purpose. The examination to be carried out is aimed specifically and exclusively at this question and does not serve to obtain information on other diseases or hereditary dispositions. Unexpected incidental findings are, however, possible.

I have been informed about the nature, meaning and implications of the analysis. I have been given a reasonable period of time to consider the matter and have no further questions at this time. I have been informed that I can revoke this declaration of consent at any time without giving reasons and that I can refrain from being informed about the result of the analysis or parts of it.

I agree (*please cross out if not applicable*),

- that remaining sample material may be stored for later verifiability of the results, subsequent requests by my physician, measures to ensure or improve the quality of the analytics to be performed and in strictly pseudonymised form for scientific purposes until revoked.
- that my findings may be passed on to other physicians (e.g. the referring physician). All information is, of course, subject to medical confidentiality.
- that the pseudonymised results of this analysis, together with my pseudonymised medical history, may be published in a scientific journal. (*Pseudonymised publication means that data will be published that may allow conclusions to be drawn about a specific person, such as a specific mutation, medical history and age. The patient's name, date of birth, address, etc., which would allow direct identification of the patient, may not be published.*)
- that the test material may, if necessary, be forwarded to a cooperating, appropriately specialised laboratory.
- that the results do not have to be disposed of after 10 years in accordance with the legal requirements, so that they are still available to me and, if necessary, to my family after my death.

Place, date

signature of the patient / signatures of
the parents of a child

I informed the patient about the planned analyses and handed them a copy of this informed consent form:

Signature of the physician

name and address of the physician

8.2.2 Unterlagen für die Kooperationspartner inkl. Tabellen für die Datenerhebung

Im Folgenden ist das Schreiben an die Kooperationspartner dargestellt, welches zur Datenerhebung und Probenübersendung ausgehändigt wurde:

BLOOD WITHDRAWAL

EDTA blood (for DNA isolation; required volume: at least 0.5 ml)

- Just obtain EDTA blood from the patient.
- Without any further procedures the tube can either be shipped in an unbreakable container (equipped with absorbent material) at room temperature or alternatively stored frozen (-20°C / -80°C) and shipped on dry ice.

Citrate plasma (for coagulation assays and ELISA: at least 1 ml)

- Draw blood in a citrate containing tube ensuring that the tube is filled completely to maintain a volume ration of 1 part citrate and 9 parts blood.
- Ensure that further processing of the sample is done within the next 4 hours.
- Centrifuge the tube at 1780g for 10 minutes at room temperature.
- Transfer the plasma to a new tube without disturbing the buffy coat.
- Store the plasma sample frozen (-80°C) and shipped on dry ice.

SHIPPING (date and hour to be discussed a few days in advance)

Shipping will preferably be done by **FedEx** (please, check that that is available in your country)

We first need the address of the institutions and the name of the person responsible for shipping.

We will then fill in a form for our post office and get the customer number of our University Medical Center and the current customer reference number from our post office.

The sending institution will give this information to FedEx without need for additional payment.

Reference address

Variable description	Entry	Notes
Center	Narrative	i.e. Mainz (DE)
Country	Narrative	
Name of the local principal investigator		
E_mail of the local principal investigator		
Unique family ID	Two digit number (i.e. 01)	In case of more subjects from the same family, they will share the same family ID, but different patient ID, in order not to confuse the propositus with siblings

Unique patient/subject ID	Two digit number (i.e. 01)	
ID family tree	Unique ID: i.e. I.1, II.4, III.2, ...	If available, please illustrate it in a separate word file
Propositus	Y / N	
Sibling	Y / N	
Sibling	Narrative	If available, please illustrate the family tree also in a separate word file
Consanguinity	Y / N	
Birthdate		
Sex	M / F	
Ethnicity	Narrative	
Date of HK deficiency diagnosis	dd.mm.yyyy	
HK activity (clotting activity)	Value (local testing)	
HK activity (clotting activity)	Assay	
HK activity (clotting activity)	reference value and unit of measure	
HK antigen	Value (local testing)	If available
HK antigen	Assay	If available
HK antigen	reference value and unit of measure	If available
HK gene mutation		If available
HK gene mutation	Narrative	If available
Other genetic mutations	Narrative	If available
Blood pressure at diagnosis	Value in mmHg	If available
Known hypotension	Y / N	
Known hypertension	Y / N	
Measurement blood pressure	Narrative	Comments, if needed
Prior bleeding event	Y / N	
Prior bleeding event: narrative	Narrative	Please, also specify if the bleeding was symptomatic in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, and/or causing a fall in hemoglobin level of 20 g L ⁻¹ (1.24 mmol L ⁻¹) or more, or leading to transfusion of two or more units of whole blood or red cells concentrates
Date of first bleeding	dd.mm.yyyy	If applicable

Prior thromboembolic event	Y / N	Description in the following variable
Prior thromboembolic event: narrative	Narrative	Please, specify whether the events were confirmed with objective testing and located at any of these sites: distal deep vein thrombosis, proximal deep vein thrombosis, pulmonary embolism, superficial vein thrombosis, other vein thrombosis (specify), acute coronary syndrome or myocardial infarction, ischemic stroke, peripheral arterial embolism (specify)
Date of first thrombosis	dd.mm.yyyy	If applicable
Prior surgery	Y / N	
Type of surgery	Narrative	In case of several or multiple surgical interventions, please specify here. Please, also specify whether the patient was referred to the TH center because of a prolonged aPTT before surgery
Date of surgery	dd.mm.yyyy	If applicable
Comorbidities	Narrative	Narrative
Comedications	Narrative	Narrative, please include antihypertensive treatment (intended as comedications at the time of PK deficiency diagnosis)
PK clotting activity (PK:C)	Value	If available
PK Antigen (PK:Ag)	Value	If available
PK test	Assay + reference value and unit of measure	If available
FXII clotting activity (FXII:C)	Value	If available
FXII test	Assay	If available
FXII test	reference value and unit of measure	If available
FXI clotting activity (FXI:C)	Value	If available
FXI test	Assay	If available
FXI test	reference value and unit of measure	If available
aPTT	Value	If available
aPTT	Assay (including specific reagent or apparatus)	If available
aPTT	reference value and unit of measure	If available
PT	Value	If available
PT	Assay + reference value and unit of measure	If available
Other coagulation tests performed	Narrative	If available, please add whatever else has been tested here (aPTT mixing; aPTT after incubation; lupus anticoagulant; APLA; ...)

Open field for additional comments or information not included previously	Narrative
--	-----------

8.3 Ausgeschlossene Studien und Begründung

	Autor	Datum	Ausschlussgründe
1	Alving (156)	1983	Keine Patientenbeschreibungen, es wurde Plasma von bereits veröffentlichten HK-defizienten Patienten für die Analysen genutzt
2	Cancovic (157)	2008	Es wurde nicht definiert, ob die beschriebenen Patienten mit aPTT-Verlängerung HK- oder PK-defizient waren
3	Cheung (12)	1993	Zusätzliche Informationen über genetische Hintergründe, keine neuen Patienteninformationen (Williams Trait Family, Coleman (4))
4	Colman (64)	1977	Zusammenfassung über bereits bekannte Patienten und ihre Symptome
5	Donaldson (158)	1975	Abstract mit kurzer Fallbeschreibung zu CW, keine neuen Informationen, detaillierte Inhalte im Abstract von 1975(58)
6	Donaldson (98)	1976	Beschreibung des gleichen Patienten wie Donaldson 1977 (159), weniger detailliert
7	Gallimore (160)	2004	Keine homozygoten Fälle, Fallbeschreibung von HK- oder PK-defizienten Patienten mit ND und VT ohne weitere Informationen
8	Girolami (161)	2010	Keine neuen Fälle, Bericht und Gedanken zu bereits veröffentlichten Patienten
9	Goodnough (162)	1983	Beschreibung bereits berichteter Patienten, keine neuen Daten
10	Hayashi (163)	1978	Kurze Notiz, alle Informationen sind detaillierter im Volltext von 1980 (63)
11	Hayashi (164)	1989	Japanischer Text über genetisch Analysen, keine Patientendaten extrahierbar
12	Hayashi (68)	1990	Zusammenfassung der fünf japanischen Fälle, keine neuen Daten
13	Iijima (14)	1989	Beschreibung des gleichen Patienten wie Nakamura, Nutzung diverser bereits bekannter Plasmaproben
14	Ishimaru (165)	1999	Genetische Analyse der von Nakamura (83) und Hayashi (81) beschriebenen Fälle
15	James (166)	1981	Beschreibung des gleichen Patienten wie Donaldson; Informationen zu Blutdruck und Trainingstoleranz
16	Kesavan (110)	2016	Definitiver HK-defizienter Fall; musste auf Grund der Annahme der Autoren, dass es sich um einen erworbenen Fall handelte, ausgeschlossen werden, obwohl die erhobenen Daten der Arbeit, die erworbene Defizienz widerlegen
17	Kitchens (105)	2002	Überblick über die Funktionen und Details des CAS und seine Defizienzen, keine Patientendaten
18	Lacombe (167)	1975	Abstract: Detailliertere Informationen im Volltext von 1975 (6)
19	Melissari (168)	1992	HK-Aktivität 25-30% und HK:Ag: 100%, der Patient litt an einem systemischen Lupus erythematodes, keine weitere Beschreibung oder aPTT verfügbar
20	Oh-Ishi (169)	1979	Zusammenfassung von Fitzgerald-, Fujiwara- und Williams-Trait, keine neuen Daten
21	Oh-Ishi (170)	1981	Methoden und Messungen, keine Patientendaten
22	Ohkubo (171)	1988	Japanischer Text, keine Patientendaten extrahierbar
23	Raja (172)	1992	Gleicher Patient (William) welcher von Colman (4) beschrieben wurde

24	Ratnoff (62)	1976	Laboruntersuchungen mit Fitzgerald-Faktor-Plasma, kein Case Report, keine Daten
25	Romero (173)	2016	Detaillierte Informationen zu Gerinnungsfaktoren und Defizienzen bei Kindern, ein Kind mit entweder HK- oder PK-Defizienz wird beschreiben, keine individuellen Daten extrahierbar, keine definitive Zuordnung möglich
26	Saito (66)	1976	Daten aus Plasma von Patienten, welche bereits im Artikel von 1975 (5) beschreiben wurden
27	Scicli (65)	1982	Keine Neuen Patientendaten, Laboruntersuchungen, bereits eingeschlossene Patienten
28	Scott (174)	1997	Methoden, Interaktionen von HK und PK, keine Patientendaten
29	Subramanian (94)	2015	Keine konkreten Patientendaten
30	Veloso (61)	1998	Beschreibung von Laborchemischen Untersuchungen, Analyse von Mutationen und unterschiedlichen HK-, LK-, und BK-Subformen, Benutzers Plasma: Williams Trait
31	Vincente (104)	1985	Letter to the Editor, Volltext von 1986 beinhaltet alle Patientendaten und detailliertere Informationen
32	Waldmann (59)	1975	Gleicher Patient wie Saito (5) 1975 detaillierter beschrieben hat
33	Wong (175)	1983	Gleicher Patient wie Colman beschrieb, Details zu Blutdruck und Natriumkonzentration
34	Wuepper (57, 86)	1975	Weitergehende Laboruntersuchungen zu Flaujeac, welcher von Lacombe bereits beschrieben wurde

8.4 Epidemiologische Untersuchung aller Patienten und der Indexfälle

8.4.1 Analyse aller Fälle

95% CI nach Wilson Score Interval mit Kontinuitätskorrektur mit Hilfe von „Statistic Kingdom“ berechnet, bei der jährlichen Inzidenzrate wird das 95% CI nach Poisson angegeben, berechnet mit „openepi.com“ (88, 89).

Aufgeführt in den Ergebnissen (Tabelle 3), hier zusätzlich Angaben zur Altersverteilung der Kohorte

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standartabweichung
Alter	2	87	39,06	22,16

8.4.2 Analyse der Indexfälle

	Häufigkeit absolut	Prozent am Anteil derer mit Angabe (95% CI)	Durchschnittsalter (min-max)	Jährliche Inzidenzrate /1000 Patientenjahr (95% CI)
Frauen	22 (40)	55 (38,7-70,4)	33,14 (2-72)	
Männer	18 (40)	45 (29,6-61,3)	41,7 (4-87)	
Konsanguinität	10 (23)	43,5 (23,9-65,1)		
Diagnosestellung im präoperativen Setting	21 (31)	67,7 (48,5-82,7)	41,29 (4-87)	
Blutungsereignisse	11 (39)	28,2 (15,6-45,1)	32,1 (4-70)	7,1 (3,54-12,7)
Major Bleeding	2 (39)	5,1 (0,9-18,6)	29,50 (25-34)	1,3 (0,14-4,66)

Non Major Bleeding und unspezifiziert	9 (39)	23,1 (11,7-39,7)	43,8 (4-70)	5,8 (2,65-11,02)
Familiäre Blutungsereignisse	5 (19)	26,3 (10,1-51,4)		
Stattgehabte Operation	18 (23)	78,3 (55,8-91,2)		
Thrombembolische Ereignisse	3 (30)	10 (2,6-27,7)	51,33 (6-81)	2,38 (0,48-6,95)
Familiäre thrombembolische Ereignisse	2 (8)	25 (4,5-64,4)		
Arterielle Hypertension	4 (12)	33,3 (11,3-64,6)	54 (28-81)	9,8 (2,64-25,1)
Arterielle Hypotension	0 (12)	0		

95% CI nach Wilson Score Interval mit Kontinuitätskorrektur mit Hilfe von „Statistic Kingdom“ berechnet, bei der jährlichen Inzidenzrate wird das 95% CI nach Poisson angegeben, berechnet mit „openepi.com“ (88, 89).

	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standartabweichung
Alter	2	87	36,98	22,79

8.5 Detaillierte Ergebnisse

8.5.1 Basisdaten

Fall	Familie	Studie	Alter	beobachtete Lebenszeit	Sex	Land der Diagnosestellung	Ethnizität	Konsanguinität	Studententyp	Date
1	1	Mainz/Italien	87	87	M	Italien	kaukasisch	N	-	
2	2	Nazir (9)	21	21	F	Oman	arabisch	Y	Volltext, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	2019
3	3	Pancione (93)	22	22	M	Italien	kaukasisch	-	Volltext, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	2013
4	4	Tomao (95)	72	72	F	Italien	kaukasisch	-	Volltext, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	2015
5	5	Colman (Williams) (4)	64	81	F	USA	afroamerikanisch	-	Volltext	1975
6	6	Fukushima (8)	67	67	M	Japan	-	Y	Volltext	2013
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	39	F	Japan	japanisch	Y	Volltext	1988
8	8	Jeong (7)	37	37	M	Korea	koreanisch	-	Leserbrief	2019
9	9	Krijanovski (70)	6	6	M	USA, Frankreich	-	Y	Volltext	2003
10	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	31	F	Japan	japanisch	N	Volltext	1985
11	11	Shigekiyo (84)	35	35	F	Japan	japanisch	Y	Leserbrief	2007
12	12		67	67	M			Y		2020
13*	12	Yang (1)	63	63	F	China	chinesisch	Y	Volltext	
14*	12		58	58	F			Y		
15	13	Geisen (96)	19	19	F	Deutschland	kaukasisch	N	Abstract, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	2003

16	14		27	27	F		-	-		
17*	14	Ahmadinejad (74)	31	31	F	Iran	-	-		
18	15		25	25	M		-	Y	Leserbrief	2016
19	16		12	12	F		-	-		
20	17	Alesci (92)	19	34	F	Deutschland	türkisch	N	Abstract, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	2011
21	18	Davidson (97)	66	66	M	Qatar	arabisch	-	Volltext	2001
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	28	M	USA	afroamerikanisch	N	Volltext	1976
23	20		4	4	F			Y		
24	21		53	70	F			N		
25*	21		31	31	F			N		
26*	21		62	62	F			N		
27	22	Echenagucia (91)	52	52	F	Venezuela	mestizisch	-	Abstract, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	2015
28	23		4	4	M			Y		
29	24		9	9	M			N		
30	25		55	55	M			N		
31	26		33	33	F			N		
32	27	Exner (99)	57	57	M	Australien	indigen	-	Volltext	1987
33	28	Hayashi (Fujiwara) (63)	56	59	F	Japan	japanisch	N	Volltext	1980
34*	28		56	59	F			N		
35*	28		>56	>56	F			N		
36	29	Komiyama (100)	34	34	F	Japan	japanisch	-	Volltext	1987
37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	50	F	Frankreich	kaukasisch	Y	Volltext	1975
38	31	Lefrère (101)	23	23	F	Portugal	kaukasisch	N	Volltext	1986
39	32	Lutcher (82)	35	35	M	USA	-	-	Abstract	1979
40	33	Nazir(9)	5	14	F	Oman	arabisch	-		2019

41	34		2	9	F				-	Abstract, Graue Literatur, persönliche Kommunikation	
42	35		11	17	M				-		
43	36		48	49	F				-		
44	37	Raman (102)	67	67	M	USA		afroamerikanisch	-	Leserbrief	1983
45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	71	M	USA		afroamerikanisch	-	Volltext	1975
46	39	Scott (67)	-	-	-	-		-	-	Volltext	1980
47	40	Stormorken (103)	30	30	F	Pakistan		pakistanisch	N	Volltext	1990
48	40	Vincente (104)	36	36	M	Spanien		-	N	Volltext	1986

*: kein Indexpatient; M: male, männlich; F: female, weiblich

8.5.2 Blutungskomplikationen

Fall	Familie	Studie	Alter	Sex	Diagnosestellung im präoperativen Setting	Blutungsereignisse	Major or Non-Major Bleeding	Familienanamnese (Blutungsergebnisse)	Beschreibung	OP	Grund der OP	Anmerkung
1	1	Mainz/Italien	87	M	Y	N	-	N	Gelegentlich Nasenbluten, für einige Minuten (kein Zahnfleischbluten), kleine zentimetergroße Ekchymose der Extremitäten, keine Hämaturie,	Y	Hernioplastie bei Skrotalhernie, präventive Behandlung mit Desmopressin (20µg), keine Komplikationen; PTCA bei Angina, zahnmedizinische Eingriffe, Appendektomie, TURP ohne	-

									keine Hämatochezie		Blutungskomplikation	
2°	2	Nazir (9)	21	F	Y	N	-	N	-	-	-	-
3	3	Pancione (93)	22	M	Y	N	-	-	-	Y	Rhinoplastik, wiederholte Sportverletzungen und Operationen ohne höheren Blutverlust	-
4°	4	Tomao (95)	72	F	Y	N	-	N	-	-	-	-
5°	5	Colman (Williams) (4)	64	F	Y	N	-	-	-	Y	Cholezystektomie ohne unübliche Blutungsereignisse, keine Notwendigkeit für Transfusionen oder Faktor-Substitution	-
6	6	Fukushima (8)	67	M	N	N	-	-	-	-	-	-
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	F	-	N	-	-	-	-	-	-
8	8	Jeong (7)	37	M	Y	Y	NM	-	Magenblutung bei Ulcus mit ca. 20 Jahren	Y	Lipom Operation	-
9	9	Krijanovski (70)	6	M	N	N	-	-	-	-	-	-
10°	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	F	Y	N	-	N	-	Y	Tumor in der unteren rechten Kieferregion	-
11	11	Shigekiyo (84)	35	F	N	N	-	-	-	-	-	-
12	12		67	M	-	N	-	-	-	-	-	-
13*	12	Yang (1)	63	F	N	-	-	-	-	-	-	-
14*	12		58	F	N	-	-	-	-	-	-	-
15	13	Geisen (96)	19	F	Y	N	-	N	-	-	-	-
16°	14	Ahmadinejad (74)	27	F	Y	Y	NM	Y	Unerklärliche verlängerte	Y	Rhinoplastik unter Transfusion von	-

								Blutung aus kleineren Wunden, Hypermenorrhoe, Hämorrhoidalblutung; Torsetto Bleeding-Score 2	FFP, ohne Komplikationen			
17*	14		31	F	Y	Y	NM	Y	Unklare Hämaturie und milde Hypermenorrhoe Torsetto Bleeding score 2	Y	Rhinoplastik	
18	15		25	M	N	Y	M	N	Transfusionspflichtige chronische Eisenmangelanämie bei unklarer Meläna Toretto-bleeding Score 4	N	-	
19	16		12	F	N	Y	NM	-	Unklare Hämatochezie, Toretto-Bleeding Score 2	N	-	
20°	17	Alesci (92)	19	F	N	Y	M	Y	Vaginale Blutung, Hämatome und	Y	-	Bruder leidet an FVII-Mangel Hämatom-

									postoperative Nachblutung			Neigung im Alltag
21	18	Davidson (97)	66	M	Y	N	-	N	-	Y	Koronar Arterien- Bypass, ohne Komplikationen	-
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	M	Y	N	-	N	Schussverletz- ung und Zahn- extraktionen ohne Blutungs- komplika- tionen	Y	Leistenhernie	-
23	20		4	F	N	Y	NM	Y	Gelegentliche milde Epistaxis, Ekchymosen	N	-	Mukokutane Blutungsnei- gung bei Vater und Großvater, beide bei vWD Typ 1
24°	21	Echenagucia (91)	53	F	Y	Y	NM	Y	Schwere Menstruations- blutungen	Y	OP einer Branchialzyste , moderate postoperative Blutung, Nachblutung nach Zahnextraktion i.v. DDAVP, keine Komplikationen	Hämophilie- A- Trägerschaf- t
25*°	21		31	F	-	Y	NM	Y	Vaginale Blutung, einmalige Nachblutung nach zahnmedizinis- chem Eingriff	Y	Zahnextraktion	Hämophilie- A- Trägerschaf- t

26**	21		62	F	Y	Y	NM	Y	Gynäkologische Blutung und Nachblutung nach Zahextraktion	Y	Cholezystektomie	carrier of Haemophili a A
27°	22		52	F	Y	N	-	-	-	Y	Nicht definierte Operation ohne Komplikationen	-
28	23		4	M	Y	-	-	-	-	N	-	-
29	24		9	M	N	N	-	N	-	N	-	-
30	25		55	M	Y	N	-	N	-	Y	Nicht definierte Operation ohne Komplikationen	-
31°	26		33	F	-	Y	U	N	Epistaxis, gynäkologische Blutungen, V.a. vWD1	-	-	-
32	27	Exner (99)	57	M	N	N	-	-	-	-	-	-
33	28		56	F	Y	N	-	Y	-	Y	Appendektomie (30J) keine Komplikationen	Eineiige Zwillinge
34**	28	Hayashi (Fujiwara) (63)	56	F	N	Y	M	N	massive postoperative Blutung nach Hysterektomie bei Utersus myomatosus	Y	Hysterektomie	Eineiige Zwillinge
35*	28		>56	F	N	-	-	Y	-	-	-	Ältere Schwester
36°	29	Komiyama (100)	34	F	Y	N	-	-	-	Y	Myom	-
37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	F	Y	N	-	-	-	Y	Orthopädische OP, FFP-Gabe 12 U/kg KG, keine Komplikationen	-
38°	31	Lefrère (101)	23	F	Y	N	-	N	-	Y	Totale Hysterektomie (inkl.	-

													Ovarien), keine Komplikationen
39	32	Lutcher (82)	35	M	-	N	-	-	-	-	-	-	-
40	33		5	F	-	Y	U	-	Blutige Diarrhoe	-	-	-	FFP- Substitution
41	34	Nazir(9)	2	F	-	N	-	-	-	-	-	-	-
42	35		11	M	-	N	-	-	-	-	-	-	-
43	36		48	F	-	N	-	-	-	-	-	-	-
44	37	Raman (102)	67	M	N	Y	U	N	Thrombo- zytopenie bei akuter Leukämie	-	-	-	-
45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	M	-	N	-	-	-	-	-	-	-
46	39	Scott (67)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	40	Stormorken (103)	30	F	Y	Y	NM	N	Gelegentliche Hämaturie, keine weiteren Blutungsereig- nisse	Y	Sectio cesarea unter prophylaktischer Gabe von 2 Einheiten Plasma präoperativ, keine Komplikationen	-	
48	41	Vincente (104)	36	M	Y	N	-	-	-	Y	Pankreaszyste	-	

*: kein Indexpatient; ° gynäkologische Komplikation, M: male, männlich; F: female, weiblich; Y: yes, ja; N: no, nein, M: major bleeding, NM: non major bleeding, nach ISTH Bleeding Assesment

8.5.3 Thrombembolische Ereignisse

Fall	Familie	Studie	Alter	Sex	Thrombembolische Komplikationen	Beschreibung	Familienanamnese (thromboembolisch)
1	1	Mainz/Italy	87	M	N	-	-
2	2	Nazir (9)	21	F	N	-	N
3	3	Pancione (93)	22	M	-	-	-

4	4	Tomao (95)	72	F	N	-	Y
5	5	Colman (Williams) (4)	64	F	Y	Lungenarterienembolie mit Todesfolge (81 J) (105)	-
6	6	Fukushima (8)	67	M	Y	Milzinfarkt (67 J), keine weiteren prothrombogenen Risikofaktoren, ASS und supportive Therapie	-
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	F	N	-	-
8	8	Jeong (7)	37	M	N	-	-
9	9	Krijanovski (70)	6	M	Y	Vertebrobasiläre Ischämie links, Vertebralisdissektion links (6 Jahre), zwei zerebrale Rei-Infarkte (8T, 1Monat), Behandlung mit FFP während der Angiografie, mit Warfarin nach erstem Re-Infarkt	-
10	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	F	-	-	-
11	11	Shigekiyo (84)	35	F	N	-	-
12	12		67	M	N	-	-
13*	12	Yang (1)	63	F	-	-	-
14*	12		58	F	-	-	-
15	13	Geisen (96)	19	F	N	-	N
16	14		27	F	N	-	-
17*	14	Ahmadinejad	31	F	N	-	-
18	15	(74)	25	M	N	-	-
19	16		12	F	N	-	-
20	17	Alesci (92)	19	F	N	-	-
21	18	Davidson (97)	66	M	N	-	-
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	M	N	-	-
23	20		4	F	N	-	-
24	21		53	F	N	-	Y
25*	21	Echenagucia (91)	31	F	N	-	Y
26*	21		62	F	-	-	Y
27	22		52	F	N	-	-

28	23		4	M	N	-	-
29	24		9	M	N	-	N
30	25		55	M	N	-	N
31	26		33	F	N	-	N
32	27	Exner (99)	57	M	N	-	-
33	28		56	F	N	-	-
34*	28	Hayashi (Fujiwara) (63)	56	F	N	-	-
35*	28		>56	F	-	-	-
36	29	Komiyama (100)	34	F	N	-	-
37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	F	-	-	-
38	31	Lefrère (101)	23	F	N	-	N
39	32	Lutcher (82)	35	M	-	-	-
40	33		5	F	-	-	-
41	34		2	F	-	-	-
42	35	Nazir(9)	11	M	-	-	-
43	36		48	F	-	-	-
44	37	Raman (102)	67	M	N	-	-
45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	M	N	-	-
46	39	Scott (67)	-	-	-	-	-
47	40	Stormorken (103)	30	F	-	-	-
48	41	Vincente (104)	36	M	-	-	-

*: kein Indexpatient; M: male, männlich; F: female, weiblich; Y: yes, ja; N: no, nein

8.5.4 Begleiterkrankungen

Fall	Famili e	Studie	Alter	Sex	Blutdruck	Hypotonie	Hypertonie	Comorbidities	Comedication
------	-------------	--------	-------	-----	-----------	-----------	------------	---------------	--------------

1	1	Mainz/Italien	87	M	140/70	-	-	Hernienplastik bei Skrotalhernie, PTCA und Stentversorgung bei Angina pectoris, berichtet Asthenie und Belastungsdyspnoe, Appendektomie, TURP	Desmopressin 20 µg perioperative, Thrombozytenaggregationshemmer (Clopidogrel) über Jahre, Corletor, Lasix, Lansox, Ferro, Ranexa, Spiriva, Cardura, Totalip
2°	2	Nazir (9)	21	F	-	N	N	Cholezystolithiasis, 4 Fehlgeburten	keine
3	3	Pancione (93)	22	M	-	-	-	-	-
4°	4	Tomao (95)	72	F	-	N	Y	Endometriose, Hypercholesterinämie und Hypothyreose	-
5°	5	Colman (Williams) (4)	64	F	-	-	Y	Leichtes Übergewicht, Varikosis, Hiatushernie, Cholezystolithiasis mit Cholezystektomie, COPD, chronische Arthritis (Kniegelenk), obere Atemwegsinfektionen, Hysterektomie, rezidivierende Rücken- und Schmerzen der unteren Extremitäten, intermittierende Soorinfektion der Speiseröhre	Furosemid, Captopril, Theophyllin, Prendisolon, Acetaminophen/Codien
6	6	Fukushima (8)	67	M	120/80	-	N	-	Aspirin
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	F	-	-	-	-	-
8	8	Jeong (7)	37	M	-	-	-	Lipom, Magengeschwür	-
9	9	Krijanovski (70)	6	M	-	-	-	-	-
10°	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	F	-	-	-	Tumor im Kieferwinkel, verminderte Uteruskontraktion, Myome (ebenfalls bei der Mutter beschrieben)	-
11	11	Shigekiyo (84)	35	F	-	-	-	Pneumonie (im Alter von 35 Jahren)	-

12	12		67	M	-	-	-	-	-
13*	12	Yang (1)	63	F	-	-	-	-	-
14*	12		58	F	-	-	-	-	-
15	13	Geisen (96)	19	F	-	-	-	-	-
16°	14		27	F	-	-	-	-	-
17*°	14	Ahmadinejad	31	F	-	-	-	-	-
18	15	(74)	25	M	-	-	-	-	-
19	16		12	F	-	-	-	-	-
20°	17	Alesci (92)	19	F	-	-	-	keine	keine
21	18	Davidson (97)	66	M	-	-	-	Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz, Koronarer Bypass	-
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	M	122/84	-	Y	Leistenhernie, keine erhöhte Infektneigung ebenso in der Familienanamnese	-
23	20		4	F	-	-	-	-	-
24°^	21		53	F	110/70	N	N	Rheumatoide Arthritis, (beginnend mit dem 48 Lebensjahr) Hämophilie A Trägerschaft	Vitamine
25*°^	21		31	F	100/70	N	N	Magengeschwür, (mit 10 Jahren), Hämophilie A Trägerschaft	-
26*°^	21	Echenagucia	62	F	-	N	N	Hämophilie A Trägerschaft	-
27°	22	(91)	52	F	120/80	N	N	Eine Fehlgeburt	-
28	23		4	M	-	-	-	laryngeale Membranfehlbildung und angeborene Kardiomyopathie	-
29	24		9	M	110/70	N	N	-	-
30	25		55	M	130/80	N	N	-	-
31^°	26		33	F	-	N	N	möglicherweise vWD Type 1, zwei Fehlgeburten	-

32	27	Exner (99)	57	M	-	-	-	Schmerzhafte Läsion der rechten Schulter mit spontaner Rückbildung, ähnliche Läsion der rechten Leiste, Diabetes mellitus (BZ 16,8), diabetische Retinopathie, Nierenfunktionsstörung nach Glomerulonephritis, leichte Leberfunktionsstörung, Syphilisinfektion 1976 und 1978 mit Läsion des Penis 1983, Schulterabszess bei Staphylokokkus aureus Infektion, Dysurie, Alkoholabusus (4 Flaschen Wein/Tag)	Penicillin während Krankenhausaufenthalt zur Verbesserung der Nierenfunktion und Behandlung der Syphilis Infektion
33	28		56	F	-	-	-	-	-
34**	28	Hayashi (Fujiwara) (63)	56	F	-	-	-	-	-
35*	28		>56	F	-	-	-	-	-
36°	29	Komiyama (100)	34	F	-	-	-	-	-
37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	F	-	-	-	Genu valgum beidseits	-
38°	31	Lefrère (101)	23	F	-	-	-	-	-
39	32	Lutcher (82)	35	M	-	-	Y	-	-
40	33		5	F	-	-	-	-	-
41	34		2	F	-	-	-	Otitis media	-
42	35	Nazir(9)	11	M	-	-	-	N	-
43	36		48	F	-	-	-	N	-
44	37	Raman (102)	67	M	-	-	-	Akute granulozytäre Leukämie, E. coli Sepsis 5 Monate nach Krankheitsbeginn, Infiltration der linken Lunge, Fieber, Fatigue, Unterbauchschmerzen	Antibiotische Therapie bei oberer Atemwegs Infektion, Chemotherapie (Ara-C, oncovin) Prednisolon, Adriamycin Theioguanine ohne Ansprechen

45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	M	-	-	-	-	-	-
46	39	Scott (67)	-	-	-	-	-	-	-	-
47	40	Stormorken (103)	30	F	-	-	-	-	-	-
48	41	Vincente (104)	36	M	-	-	-	-	Pankreaszyste	-

*: kein Indexpatient; ^ andere Gerinnungsstörung (Hämophilie A, vWD: von Willebrand-Disease); °: gynäkologische Komplikation M: male, männlich; F: female, weiblich; Y: yes, ja; N: no, nein, PTCA: percutane transluminale coronare Angioplastie, TURP: transurethrale Resektion der Prostata, COPD chronic obstructive pulmonal disease

8.5.5 Laborparameter

Fall	Familie	Studie	Alter	Sex	HK:C %	HK:Ag %	PK:C	PK:Ag	aPTT	Mixing Studies	Verlängerte Präinkubation
1	1	Mainz/Italy	87	M	2,0	<1	46,0	48	Y	Y	-
2°	2	Nazir (9)	21	F	0,7	-	51,5	-	Y	Y	-
3	3	Pancione (93)	22	M	2,0	<1	43,0	38	Y	Y	Y
4°	4	Tomao (95)	72	F	-	-	7,0	-	Y	Y	Y
5°	5	Colman (Williams) (4)	64	F	<1	nicht nachweisbar	43,0	45	Y	Y	Y
6	6	Fukushima (8)	67	M	0,9	-	28,0	-	Y	Y	Y
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	F	<1	nicht nachweisbar	34,0	-	Y	Y	Y
8	8	Jeong (7)	37	M	<0,1	~10,0 [#]	48,0	~90 [#]	Y	Y	Y
9	9	Krijanovski (70)	6	M	<1	nicht nachweisbar	27,0	~25 [#]	Y	Y	-
10°	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	F	<1	deutlich erniedrigt	25,0	-	Y	Y	-
11	11	Shigekiyo (84)	35	F	<1	-	39,0	-	Y	Y	Y

12	12		67	M	<1	-	25,5	-	Y	Y	-
13*	12	Yang (1)	63	F	1,1	-	41,7	-	Y	-	-
14*	12		58	F	<1	-	28,5	-	Y	-	-
15	13	Geisen (96)	19	F	<1	-	52,0	-	Y	-	-
16	14		27	F	<1	-	-	-	Y	Y	-
17*	14	Ahmadinejad	31	F	<1	-	-	-	Y	Y	-
18	15	(74)	25	M	<1	-	-	-	Y	-	-
19	16		12	F	<1	-	-	-	Y	Y	-
20	17	Alesci (92)	19	F	<1	-	77,0	88	Y	Y	-
21	18	Davidson (97)	66	M	<1	-	50,0	-	Y	Y	Y
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	M	<1	0,049	12,5-35	32	Y	Y	Y
23	20		4	F	0,4	-	-	-	Y	Y	Y
24 [^]	21		53	F	<1	-	-	-	Y	Y	Y
25* [^]	21		31	F	<1	-	-	-	Y	Y	Y
26* [^]	21		62	F	0,3	-	-	-	Y	Y	-
27 ^o	22	Echenagucia (91)	52	F	0,5	-	-	-	Y	Y	-
28	23		4	M	<1	-	-	-	Y	Y	-
29	24		9	M	<1	-	-	-	Y	Y	-
30	25		55	M	0,1	-	-	-	Y	Y	-
31 ^{^o}	26		33	F	0,5	-	-	-	Y	Y	Y
32	27	Exner (99)	57	M	5,0	<3	105,0	-	Y	Y	Y
33	28	Hayashi	56	F	<1	0,0	28,0	-	Y	Y	Y
34*	28	(Fujiwara)	56	F	<1	-	25,0	-	Y	Y	Y
35*	28	(63)	>56	F	<1	-	23,0	-	Y	Y	Y
36	29	Komiyama (100)	34	F	<1	0,0	27,0	-	Y	Y (mit gereinigtem HK)	-
37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	F	0,0	-	70,0 (103)	-	Y	Y	Y

38	31	Lefrère (101)	23	F	1,7	0,0	35-100	5µg/mL	Y	Y	Y
39	32	Lutcher (82)	35	M	<1	2,5	25-50	-	Y	Y	Y
40	33	Nazir(9)	5	F	0,1	-	50,7	-	Y	Y	-
41	34		2	F	0,8	-	51,0	-	Y	Y	-
42	35		11	M	0,1	-	45,6	-	Y	Y	-
43	36		48	F	0,7	-	55,0	-	Y	Y	-
44	37	Raman (102)	67	M	1,0	-	86,0	-	Y	Y	Y
45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	M	<1	13,0 ⁽⁶⁷⁾	10-15	19 (PK Am)	Y	Y	Y
46	39	Scott (67)	-	-	<1	-	47,0	43	Y	-	-
47	40	Stormorken (103)	30	F	<1	<1	28,0	22	Y	-	Y
48	41	Vincente (104)	36	M	<1	<1	20-24	16	Y	Y	Y

*: kein Indexpatient; ^ andere Gerinnungsstörung (Hämophilie A, vWD: von Willebrand-Disease); °: gynäkologische Komplikation M: male, männlich; F: female, weiblich; Y: yes, ja; N: no, nein, #: berechnet anhand der gegebenen Referenzgröße

8.5.6 Andere gemessene Faktoren

Fall	Familie	Studie	Alter	Sex	FXII (%)	FXI (%)	FX (%)	FIX (%)	FVIII (%)	FVII (%)	FV (%)	FII (%)
1	1	Mainz/Italien	87	M	122	92,0	-	150	211	-	-	113
2°	2	Nazir (9)	21	F	87	57,0	-	110	118	-	-	-
3	3	Pancione (93)	22	M	97	89,0	-	95	101	-	-	-
4°	4	Tomao (95)	72	F	101	95,0	104	112	118	-	-	-
5°	5	Colman (Williams) (4)	64	F	95	90,0	100	93	200	88	110	200
6	6	Fukushima (8)	67	M	92	63,0	127	146	186	190	136	108
7	7	Hayashi (Kishino) (81)	39	F	105	92,0	110	105	100	125	96	94
8	8	Jeong (7)	37	M	46	51,0	-	114	98	-	-	-
9	9	Krijanovski (70)	6	M	35	71,0	-	91	99	-	-	-

10°	10	Nakamura (Tachibana) (83)	31	F	113	74,0	121	100	140	114	105	100
11	11	Shigekiyo (84)	35	F	-	-	-	-	-	-	-	-
12	12	Yang (1)	67	M	95	65,0	-	96	85	-	-	-
13*	12		63	F	77	100,0	-	147	212	-	-	-
14*	12		58	F	56	64,0	-	104	114	-	-	-
15	13	Geisen (96)	19	F	155	62,0	115	149	112	140	111	128
16	14	Ahmadinejad (74)	27	F	78	38,0	-	72	95	-	-	-
17*	14		31	F	88	50,0	-	83	115	-	-	-
18	15		25	M	69	21,0	-	63	87	-	-	-
19	16		12	F	74	42,0	-	72	170	-	-	-
20	17	Alesci (92)	19	F	126	103,0	-	129	202	-	-	-
21	18	Davidson (97)	66	M	62	77,0	-	171	200	-	-	-
22	19	Donaldson (CW) (98)	28	M	50	135,0	-	100	135	-	-	-
23	20	Echenagucia (91)	4	F	79	48,0	-	65	68	-	-	-
24^	21		53	F	121	126,0	-	-	38	-	-	-
25**^	21		31	F	148	67,0	-	-	30	-	-	-
26**^	21		62	F	-	-	-	-	28	-	-	-
27°	22		52	F	88	60,0	-	100	190	-	-	-
28	23		4	M	61	82,0	-	81	80	-	-	-
29	24		9	M	132	73,0	-	70	102	-	-	-
30	25		55	M	90	82,0	-	134	106	-	-	-
31^°	26		33	F	70	45,0	-	103	47	-	-	-
32	27	Exner (99)	57	M	93	108,0	-	132	210	-	-	-
33	28	Hayashi (Fujiwara) (63)	56	F	80	88,0	-	70	70	110	130	90
34*	28		56	F	76	-	-	-	-	-	-	-
35*	28		>56	F	-	-	-	-	-	-	94	80
36	29	Komiyama (100)	34	F	80	83,0	110	96	54	115	120	120

37	30	Lacombe (Flaujeac) (6)	50	F	70	n	100	80	50	83	100	86
38	31	Lefrère (101)	23	F	100	68,5	-	100	70	-	-	-
39	32	Lutcher (82)	35	M	150	90,0	-	-	999	-	-	-
40	33	Nazir(9)	5	F	64	56,0	-	56	49	-	-	-
41	34		2	F	84	55,0	-	83	77	-	-	-
42	35		11	M	78	57,0	-	94	103	-	-	-
43	36		48	F	122	58,0	-	85	76	-	-	-
44	37	Raman (102)	67	M	90	140,0	130	120	135	60	90	91
45	38	Saito (Fitzgerald) (5)	71	M	n	84,0	-	n	n	-	-	-
46	39	Scott (67)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
47	40	Stormorken (103)	30	F	120	90,0	-	-	-	-	-	-
48	41	Vincente (104)	36	M	75	87,0	-	n	n	n	n	n

*: kein Indexpatient; ^ andere Gerinnungsstörung (Hämophilie A, vWD: von Willebrand-Disease); °: gynäkologische Komplikation M: male, männlich; F: female, weiblich; Y: yes, ja; N: no, nein, n: normwertig

8.6 Übersicht aller molekulargenetisch untersuchten HK-defizienten Fälle und Darstellung der ursächlichen KNG1-Varianten

Familien ID		<i>KNG1</i> allele 1	<i>KNG1</i> allele 2	Methode	Material	HK:C [%]	HK:Ag [%]	PK:C [%]	PK:Ag [%]	Ergebnis	
<i>Unpublished case (this study)</i>											
1	Mainz/ Italy	index patient (87, M)	c.306+2T>A	c.306+2T>A	Sanger, ddPCR	EDTA blood	<2 •	<1 •	46 •	48 •	homozygous HK and LK deficiency
		son (50, M)	c.306+2T>A	-	Sanger	EDTA blood	85 •	37 •	177 •	67 •	heterozygous carrier
		daughter (47, F)	c.306+2T>A	-	Sanger	EDTA blood	76 •	44 •	103 •	72 •	heterozygous carrier
<i>Published cases with complementing analyses performed (this study)</i>											
2	Nazir	index patient (21, F)	c.586C>T, p.Arg196*	c.586C>T, p.Arg196*	Sanger, ddPCR	EDTA blood	<1	-	52	-	homozygous HK and LK deficiency
3	Pancione	index patient (22, M)	c.718C>T, p.Arg240*	c.718C>T, p.Arg240*	Sanger	EDTA blood	1 •	<1 •	43 •	38 •	homozygous HK and LK deficiency
		father (58, M)	c.718C>T, p.Arg240*	-	Sanger	EDTA blood	74 •	50 •	113 •	131 •	heterozygous carrier
		mother (51, F)	c.718C>T, p.Arg240*	-	Sanger	EDTA blood	49 •	29 •	54 •	118 •	heterozygous carrier
		brother (29, M)	c.718C>T, p.Arg240*	-	Sanger	EDTA blood	57 •	39 •	58 •	102 •	heterozygous carrier
<i>Published cases with reported genetic data (PubMed, Embase)</i>											
4	Tomao	index patient (72, F)	c.1165C>T, p.Arg389*	c.1038+1G>A	MES, Sanger	EDTA blood	-	-	7	-	compound heterozygous HK and LK deficiency
5	Colman/ Cheung (Williams trait)	index patient (64, F)	c.586C>T, p.Arg196*	c.586C>T, p.Arg196*	Sanger, PCR based RFLP	liver cDNA and whole blood	<1	<1	43	45	homozygous HK and LK deficiency

		daughter1 (F)	c.586C>T, p.Arg196*	-	PCR based RFLP	whole blood	54	54	-	-	heterozygous carrier
		daughter2 (F)	c.586C>T, p.Arg196*	-	PCR based RFLP	whole blood	60	60	-	-	heterozygous carrier
		daughter3 (F)	c.586C>T, p.Arg196*	-	PCR based RFLP	whole blood	60	35	-	-	heterozygous carrier
		granddaughter (F)	-	-	PCR based RFLP	whole blood	87	63	-	-	not affected
6	Fukushima	index patient (67, M)	c.523-524dupTC, p.Leu176Profs*8	c.523-524dupTC, p.Leu176Profs*8	Sanger	whole blood	<1	-	28	-	homozygous HK and LK deficiency
		son (M)	c.523-524dupTC, p.Leu176Profs*8	-	Sanger	whole blood	62	-	130	-	heterozygous carrier
		daughter1 (F)	c.523-524dupTC, p.Leu176Profs*8	-	Sanger	whole blood	44	-	100	-	heterozygous carrier
		daughter2 (F)	c.523-524dupTC, p.Leu176Profs*8	-	Sanger	whole blood	62	-	135	-	heterozygous carrier
7	Hayashi second (Kishino)	index Patient (39, F)	c.586C>T, p.Arg196*	c.586C>T, p.Arg196*	PCR based RFLP	whole blood	<1	not detectable	34	-	homozygous HK and LK deficiency
8	Jeong	index patient (37, M)	c.488delG, p.Gly163Alafs*20	c.1165C>T, p.Arg389*	Sanger	whole blood	<1	~10 [#]	48	~90 [#]	compound heterozygous HK and LK deficiency
9	Krijanovski	index patient (6, M)	c.1493delA, p.Lys498Serfs*54	c.1493delA, p.Lys498Serfs*54	Sanger	whole blood	<1	not detectable	27 (chromogenic)	~25 [#]	homozygous HK deficiency
		father (M)	c.1493delA, p.Lys498Serfs*54	-	Sanger	whole blood	38	-	24 (chromogenic)	~36 [#]	heterozygous carrier
		mother (F)	c.1493delA, p.Lys498Serfs*54	-	Sanger	whole blood	59	-	24 (chromogenic)	~47 [#]	heterozygous carrier
		sister (F)	c.1493delA, p.Lys498Serfs*54	-	Sanger	whole blood	65	-	21 (chromogenic)	~62 [#]	heterozygous carrier
10	Nakamura (Tachibana)	index Patient (31, F)	c.586C>T, p.Arg196*	c.586C>T, p.Arg196*	PCR based RFLP	whole blood	<1	markedly low	25 (chromogenic)	57	homozygous HK and LK deficiency

11	Shigekiyo (Tsukai)	index patient (35, F)	c.1216dupC, p.His406Profs*10	c.1216dupC, p.His406Profs*10	Sanger	whole blood	<1	-	39	-	homozygous HK deficiency
		father (M)	c.1216dupC, p.His406Profs*10	-	Sanger	whole blood	62	-	-	-	heterozygous carrier
		mother (F)	c.1216dupC, p.His406Profs*10	-	Sanger	whole blood	44	-	-	-	heterozygous carrier
		brother (M)	c.1216dupC, p.His406Profs*10	-	Sanger	whole blood	50	-	-	-	heterozygous carrier
		son (M)	c.1216dupC, p.His406Profs*10	-	Sanger	whole blood	52	-	-	-	heterozygous carrier
		daughter (F)	c.1216dupC, p.His406Profs*10	-	Sanger	whole blood	47	-	-	-	heterozygous carrier
12	Yang	index patient (67, M)	c.1456C>T, p.Gln486*	c.1456C>T, p.Gln486*	NGS	whole blood	<1	-	26	-	homozygous HK deficiency
		sister 1 (63, F)	c.1456C>T, p.Gln486*	c.1456C>T, p.Gln486*	NGS	whole blood	1	-	42	-	homozygous HK deficiency
		sister 2 (58, F)	c.1456C>T, p.Gln486*	c.1456C>T, p.Gln486*	NGS	whole blood	<1	-	29	-	homozygous HK deficiency
		other relatives (II5, II7, III1-7, III9-10)	c.1456C>T, p.Gln486*	-	NGS	whole blood	33-88	-	78-98	-	heterozygous carriers
		other relatives (II4, II6, III8, III11-14)	-	-	NGS	whole blood	75-107	-	84-99	-	unaffected
		Published cases with genetic data (gray literature)									
13	Geisen	index patient (19, F)	c.718C>T, p.Arg240*	c.1038+1G>A	Sanger	whole blood	<1	-	52	-	homozygous HK and LK deficiency
		mother (F)	-	c.1038+1G>A	Sanger	whole blood	68	-	85	-	heterozygous carrier
		father (M)	c.718C>T, p.Arg240*	-	Sanger	whole blood	61	-	88	-	heterozygous carrier

Entnommen aus der Originalpublikation von A. Adenaeuer et al (10)

8.7 PRISMA-Checkliste 2020

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Nicht erfüllt
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	s. Anhang 8.7.1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Einleitung und Literaturdiskussion insb. Absatz 2.3 und 2.4.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Einleitung 1 und Material und Methoden Absatz 3.1.
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Material und Methoden Absatz 3.2., Ergebnisse 4.1. und Anhang 8.3.
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Material und Methoden 3.2., Ergebnisse 4.1.
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Material und Methoden 3.2.
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Material und Methoden 3.2.
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Material und Methoden 3.4
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Material und Methoden 3.4 und 3.5.
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources).	Es wurden keine weiteren

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
		Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	spezifischen Variablen gesucht
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Biasanalyse nicht durchführbar; Beschreibungen zum Vorgehen der Reviewer sind im Methodenteil 3 zu finden
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	entfällt, nicht zutreffend
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Nicht zutreffend; Ein- und Ausschlusskriterien sind in Abschnitt 3.4 gegeben
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Material und Methoden 3.6.
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Material und Methoden 3.6.
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Material und Methoden 3.6.
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Keine Subgruppenanalyse, Filterkriterien wurden im Abschnitt 3.6. beschrieben
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	entfällt, nicht zutreffend
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	keine mathematische Erhebung erfolgt, jedoch werden Einschränkungen der Studie in Abschnitt 5.1 diskutiert

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Eine Bewertung der Stärken der Empfehlung war nicht möglich
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Ergebnisse 4.1.
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Tabellarisch 8.3
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Tabellarsich: 7, 8.5.1
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	entfällt, nicht zutreffend
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	entfällt, nicht zutreffend
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	entfällt, nicht zutreffend
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Ergebnisse 4.4.
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	entfällt, nicht zutreffend
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	entfällt, nicht zutreffend
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	entfällt, nicht zutreffend
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	entfällt, nicht zutreffend
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Diskussion 5.2., 5.3., 5.4.
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Diskussion 5.1.
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Diskussion 5.1.
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Diskussion 5.3., 5.4.

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Material und Methoden 3.1.
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Material und Methoden 3.1.
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	Keine Veränderungen
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Keine für diese Arbeit, für die Originalpublikation dort aufgeführt
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Keine für diese Arbeit, für die Originalpublikation dort aufgeführt
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Literaturverzeichnis

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71 (109)

8.7.1 PRISMA-Checkliste für Abstracts

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	nein
BACKGROUND			
Objectives	2	Provide an explicit statement of the main objective(s) or question(s) the review addresses.	ja
METHODS			
Eligibility criteria	3	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review.	nein
Information sources	4	Specify the information sources (e.g. databases, registers) used to identify studies and the date when each was last searched.	nein

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported (Yes/No)
Risk of bias	5	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies.	entfällt
Synthesis of results	6	Specify the methods used to present and synthesise results.	ja
RESULTS			
Included studies	7	Give the total number of included studies and participants and summarise relevant characteristics of studies.	nteilweise
Synthesis of results	8	Present results for main outcomes, preferably indicating the number of included studies and participants for each. If meta-analysis was done, report the summary estimate and confidence/credible interval. If comparing groups, indicate the direction of the effect (i.e. which group is favoured).	teilweise
DISCUSSION			
Limitations of evidence	9	Provide a brief summary of the limitations of the evidence included in the review (e.g. study risk of bias, inconsistency and imprecision).	nein
Interpretation	10	Provide a general interpretation of the results and important implications.	ja
OTHER			
Funding	11	Specify the primary source of funding for the review.	entfällt
Registration	12	Provide the register name and registration number.	nein

Bezogen auf das Abstracts des Artikels „Severe high-molecular-weight kininogen deficiency: clinical characteristics, deficiency-causing KNG1 variants, and estimated prevalence“ von Andeäuer et al. (10)

9 Danksagung

Ich danke zunächst der gesamten Arbeitsgruppe des CTH und der Klinischen Chemie der Universitätsmedizin Mainz für die Unterstützung und stetige Erreichbarkeit. Ich danke S. B., der mir die Teilnahme an diesem Projekt ermöglichte und H.R. für Ihre herzlichen und motivierenden Betreuung. In besonderem Maße möchte ich mich an dieser Stelle bei A. A., die mir stets tatkräftig, zuverlässig und kompetent zur Seite stand, bedanken.

Ich danke außerdem meinen Eltern, die mir aus manchem Tal heraushalfen und den Glauben an mich aufrecht gehalten haben, wenn er mir zeitweise abhandenkam. Ich danke C. B. für ihre Geduld und ihren Beistand. Ich danke R. W. für seine fachmännische statistische Beratung.

Außerdem gilt mein Dank J. P., der mir auf der Zielgeraden herzlich, aber konsequent den nötigen Ansporn gegeben hat, diese Arbeit abzuschließen.

10 Tabellarischer Lebenslauf

Sarah Krutmann

derzeitige Tätigkeit:

- seit 05/2022: Assistenzärztin im 2. Weiterbildungsjahr zur Fachärztin der Neurologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- seit 01/2023: Honorar-dozentin an der Johann Hermann Lubinus Schule, Schule für Physiotherapie, Kiel

Studium der Humanmedizin:

- 12/2021: Erlangen der Approbation als Ärztin am 14.12.2021
- 2015-2021: Studium der Humanmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität, Beginn Wintersemester 2015/16

Berufsausbildung Physiotherapie:

- 2011-2014: Ausbildung zur staatlich anerkannten Physiotherapeutin an der Schule für Physiotherapie in Iserlohn

Schulbildung:

- 2004- 2007: Besuch des Ratsgymnasiums Goslar, Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife