Forum Sanitas
Das informative Medizinmagazin

Sonderdruck
4. Ausgabe 2025

Fibrinogen Mangelerkrankungen:

Klinik, Diagnostik und modernes Therapiemanagement



Dr. med. Kai Severin

Facharzt für Innere Medizin
Hämatologie, Hämostaseologie und
internistische Onkologie
Gerinnungszentrum Köln /
Rhein-Erft



Dr. med. Georg Goldmann

OA Institut für Experimentelle
Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Leitung Hämophilie-Zentrum
Universitätsklinikum Bonn

Fibrinogen Mangelerkrankungen:

Klinik, Diagnostik und modernes Therapiemanagement

Fibrinogen ist ein Blutgerinnungsfaktor, der in der Leber produziert wird. Es spielt eine Schlüsselrolle bei der primären Hämostase (Blutstillung bei blutenden Wunden) und der Wundheilung. Bei einem Mangel an Fibrinogen ist die Gerinnungsfähigkeit des Blutes beeinträchtigt, was zu einem wesentlich höheren Blutungsrisiko und einer verzögerten Blutstillung führt. Die Alternativen zum Fibrinogenkonzentrat, frisch gefrorenes Plasma (FFP) und Kryopräzipitat enthalten variable Mengen an Fibrinogen und müssen vor der Behandlung aufgetaut werden. Die definierte Menge an Fibrinogen im Fibrinogenkonzentrat ermöglicht eine maßgeschneiderte, patientenspezifische und wirksame Therapie.



Dr. med. Kai Severin

Einleitung

Fibrinogenmangelerkrankungen zählen zu den seltenen, jedoch klinisch relevanten Störungen des hämostatischen Systems. Das Eiweiß Fibrinogen, ein lösliches Glykoprotein, das in der Leber produziert wird, ist ein zentraler Gerinnungsfaktor (Faktor I) und stellt das Substrat dar, aus dem durch die Wirkung des Enzyms Thrombin das stabilisierende Fibrin entsteht. Dieses bildet zusammen mit Blutplättchen das Netz, das eine Blutung zuverlässig verschließt. Kommt es zu einem quantitativen oder qualitativen Defizit an Fibrinogen, ist dieser Mechanismus gestört: Blutungen dauern länger an, Wundheilungen verzögern sich und das Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen steigt. Fibrinogen ist damit ein zentraler Bestandteil der Blutgerinnung. Es zirkuliert unter physiologischen Bedingungen in Konzentrationen von 1,5 bis 4 g/l im Blutplasma. Seine zentrale Funktion entfaltet es im letzten Schritt der Gerinnungskaskade: Unter Einwirkung von Thrombin wird Fibrinogen zu Fibrin gespalten, das als unlösliches Netzwerk die Basis eines stabilen Blutgerinnsels bildet. Dieses Netz verankert Blutplättchen, verstärkt die mechanische Stabilität und ermöglicht eine effektive Wundheilung. Gleichzeitig interagiert Fibrinogen mit verschiedenen Rezeptoren auf Thrombozyten, Leukozyten und Endothelzellen und übernimmt so auch eine immunologische und entzündungsmodulierende Funktion.

Formen und Ursachen

Fibrinogenmangel kann angeboren oder erworben sein. Bei der Afibrinogenämie fehlt das Protein vollständig. Diese Form ist extrem selten, aber klinisch besonders schwerwiegend: Schon im Neugeborenenalter treten Blutungen aus dem Nabelschnurstumpf oder innere Hämorrhagien auf.

Die Hypofibrinogenämie ist durch eine verminderte Konzentration im Blutplasma charakterisiert und führt je nach Ausmaß zu variablen Beschwerden, die von leichter Blutungsneigung bis zu schwerwiegenden Blutungen reichen können. Bei der Dysfibrinogenämie ist die Menge des Proteins normal, seine Funktion jedoch beeinträchtigt. Dies führt zu einer paradoxen Situation: Je nach Art der Mutation können sowohl Blutungen als auch Thrombosen entstehen. Eine Mischform stellt die Hypodysfibrinogenämie dar, bei der sowohl Konzentration als auch Funktion eingeschränkt sind.

Die genetische Grundlage angeborener Formen sind Mutationen in den Genen FGA, FGB und FGG, die die drei Ketten des Proteins codieren. Die Vererbung kann autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant erfolgen, was das klinische Bild zusätzlich heterogen macht. Über 300 Mutationen sind

Fibrinogen-Mangelerkrankungen sind seltene Gerinnungsstörungen. Sie können angeboren oder erworben sein und werden in drei Hauptformen unterteilt:

1. Afibrinogenämie
- **Definition:** Vollständiges Fehlen von Fibrinogen im Blutplasma.
- **Vererbung:** Autosomal-rezessiv.
- **Symptome:** Schwere Blutungen schon bei der Geburt (z. B. Nabelschnurblutungen), Hämatome, Muskelblutungen, Schleimhautblutungen, verlängerte Wundheilung.

2. Hypofibrinogenämie
- **Definition:** Verminderte Konzentration von Fibrinogen im Blut.
- **Symptome:** Variabel, oft mildere Blutungsneigung; manchmal auch keine Beschwerden.

3. Dysfibrinogenämie
- **Definition:** Normale Menge an Fibrinogen, aber mit gestörter Funktion.
- **Vererbung:** Häufig autosomal-dominant.
- **Symptome:** Blutungsneigung oder paradoxerweise auch Thromboseneigung, je nach Art der funktionellen Störung.

4. Hypodysfibrinogenämie (selten)
- Kombination aus zu niedriger Menge und gestörter Funktion des Fibrinogens.

bislang beschrieben, darunter Missense-, Nonsense- und Frameshift-Mutationen. Afibrinogenämien entstehen meist durch Nullmutationen, die zu einem vollständigen Funktionsverlust führen, während Dysfibrinogenämien häufig auf Punktmutationen zurückgehen, die die Funktionalität des Proteins verändern, ohne die Produktion völlig zu verhindern. Interessant ist die unterschiedliche Vererbung: Während Afibrinogenämien typischerweise autosomal-rezessiv auftreten und daher besonders in Populationen mit erhöhter Inzidenz von Verwandtenehen gehäuft sind, werden Dysfibrinogenämien oft autosomal-dominant vererbt und können so bereits in der ersten Generation symptomatisch werden.

Demgegenüber sind erworbene Defizite wesentlich häufiger. Sie entstehen vor allem im Rahmen schwerer Lebererkrankungen wie Zirrhose, bei denen die Synthesekapazität des Organs erschöpft ist. Auch systemische Erkrankungen wie die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC), schwere Infektionen oder Tumorerkrankungen können den Verbrauch des Faktors massiv erhöhen und so einen Mangel verursachen. Bestimmte Medikamente, etwa Zytostatika oder Antikoagulanzien, tragen ebenfalls dazu bei.

Diagnostik

Die Abklärung eines vermuteten Fibrinogenmangels erfordert eine Kombination aus Laboruntersuchungen und klinischer Beurteilung.

Der Fibrinogengehalt wird klassisch nach der Claus-Methode bestimmt. Verlängerte Gerinnungszeiten wie Prothrombinzeit (PT), aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und Thrombinzeit liefern weitere Hinweise. Funktionelle Tests wie die Rotations-Thromboelastometrie ermöglichen eine dynamische Beurteilung der Gerinnungsfähigkeit. Bei Verdacht auf eine erbliche Form sind genetische Untersuchungen sinnvoll, um die zugrunde liegende Mutation zu identifizieren. Diese differenzierte Diagnostik ist entscheidend, weil sich die klinische Symptomatik von Patient zu Patient stark unterscheidet und eine präzise Therapieplanung erfordert.

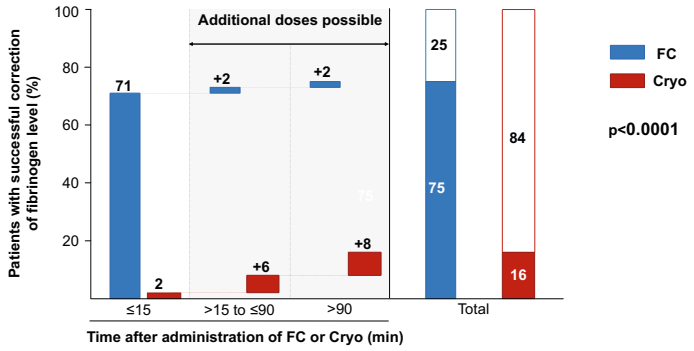
Symptomatik

Die klinischen Manifestationen sind vielfältig. Neben häufigen Haut- und Schleimhautblutungen treten Hämatome, Muskel- und Gelenkblutungen auf, die die Beweglichkeit erheblich einschränken können. Frauen leiden häufig unter ausgeprägten Menorrhagien.

Operationen und zahnärztliche Eingriffe bergen ein erhöhtes Risiko für Nachblutungen, die mitunter schwer zu kontrollieren sind. Bei Neugeborenen kann ein Fibrinogenmangel zu lebensbedrohlichen Nabelschnur- oder Hirnblutungen führen. Besonders tückisch ist die Dysfibrinogenämie, da hier paradoxerweise auch Thrombosen auftreten können. Dies zeigt, dass ein Mangel nicht immer nur Blutungsneigung bedeutet, sondern auch mit einem Ungleichgewicht der hämostatischen Balance verbunden sein kann.

RESULTS

Percentage of patients achieving successful correction of functional fibrinogen levels



In the modified full analysis set, 70.8% patients achieved successful correction of fibrinogen levels ≤15 min after treatment (FC group) vs 2% (Cryo group) (**Figure 3**). A higher median volume of allogeneic RBC was administered in the Cryo group (536.0 mL) than the FC group (274.0 mL).

FC showed a favorable safety profile and a lower incidence of thromboembolic events (6.3% vs 22.0%) (**Table 2**).

Summary of adverse events

Category, n (%) m	FC (n = 48)	Cryo (n = 50)	Total (n = 98)
Any AE	43 (89.6) 227	48 (96.0) 198	91 (92.9) 425
Related to treatment	1 (2.1) 1	3 (6.0) 3	4 (4.1) 4
Any severe AE	8 (16.7) 8	7 (14.0) 8	15 (15.3) 16
Related to treatment	0	1 (2.0) 1	1 (1.0) 1
Any SAE	12 (25.0) 14	16 (32.0) 20	28 (28.6) 34
Any AE leading to discontinuation	0	0	0
Any AE leading to death	0	1 (2.0) 1	1 (1.0) 1
Related to treatment	0	0	0
Any Thrombosis or TEE	3 (6.3) 3	11 (22.0) 12	14 (14.3) 15

AE, adverse event; Cryo, cryoprecipitate; FC, fibrinogen concentrate; n, number of patients; m, number of events; TEE, thromboembolic event; SAE, serious adverse event.

Abbildung 1

Quelle:
Roy Ashok et al., Early Intraoperative Use of a Fibrinogen Concentrate in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery, Poster PB1217, ISTH 2025, Washington DC.

Therapieoptionen

Die Behandlung orientiert sich an der Art und Schwere des Mangels. Im Zentrum steht die Substitutionstherapie.

Fibrinogenkonzentrate haben sich als Standard etabliert, da sie eine definierte und sofort verfügbare Menge enthalten. Dies ermöglicht eine zielgerichtete und individuell angepasste Dosierung. In Notfallsituationen stehen alternativ frisch gefrorenes Plasma (FFP) und Kryopräzipitate zur Verfügung. Diese enthalten jedoch schwankende Mengen an Fibrinogen und erfordern das zeitintensive Auftauen, was ihre Anwendung einschränkt. Ergänzend kommen Antifibrinolytika wie Tranexamsäure zur Stabilisierung des Gerinnsels zum Einsatz. Bei Patienten mit Dysfibrinogenämie und erhöhter Thromboseneigung kann eine Thromboseprophylaxe erforderlich sein. Eine engmaschige labormedizinische Kontrolle begleitet die Therapie, um Dosierungen anzupassen und Komplikationen zu vermeiden.

Historische Entwicklung der Therapie

Lange Zeit standen für die Behandlung von Fibrinogenmangel nur unspezifische Blutprodukte wie



Dr. med. Georg Goldmann

RESULTS

Overall, 98 patients were randomized to receive FC (n= 48) or Cryo (n= 50). Baseline /surgery characteristics were similar between groups (**Table 1**).

Baseline and surgery characteristics

Characteristic	FC (n = 48)	Cryo (n = 50)	Total (n = 98)
Female, n (%)	27 (56.3)	29 (58.0)	56 (57.1)
White, n (%)	47 (97.9)	46 (92.0)	93 (94.9)
Age, years	59.7 (10.8)	60.5 (11.8)	60.1 (11.3)
Weight, Kg	80.1 (15.3)	77.2 (17.3)	78.6 (16.3)
Height, cm	170.6 (11.0)	170.0 (9.6)	170.3 (10.3)
BMI, kg/m^2	27.5 (4.6)	26.5 (4.6)	27.0 (4.6)
Duration of surgery, hours	7.9 (1.4)	8.0 (1.7)	8.0 (1.5)
Time until decision to treat, hours	1.0 (0.01)	1.0 (0.1)	1.0 (0.1)
Duration of first infusion, min	5.9 (3.5)	20.6 (8.4)	13.4 (9.81)
Time to start of first infusion after decision to treat, min	25.8 (9.8)	70.3 (15.7)	48.5 (25.9)

BMI, body mass index; Cryo, cryoprecipitate; FC, fibrinogen concentrate; n, number of patients; SD, standard deviation. Results are expressed as mean (SD) unless stated otherwise

In the per-protocol set, least square mean (LSM) (95%CI) blood loss was 1516.8 (1330.6,1702.9) mL, FC group; and 1706.5 (1524.1,1888.8) mL, Cryo group (**Figure 2**). LSM difference (95% CI) was -189.7 (-450.3,70.8) mL; p=0.011. The 95% CI upper bound was below the predefined non-inferiority margin (150 mL), demonstrating non-inferiority of FC to Cryo.

Intraoperative blood loss

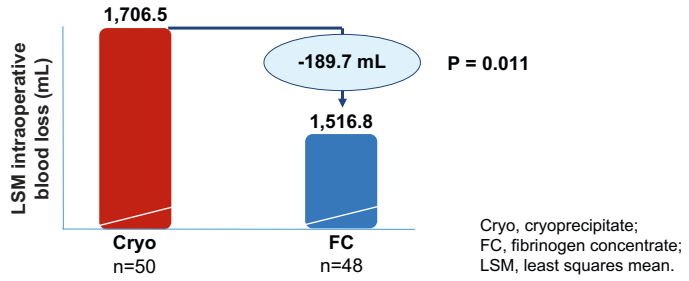


Abbildung 2

Quelle:
Roy Ashok et al., Early Intraoperative Use of a Fibrinogen Concentrate in Patients Undergoing Major Abdominal Surgery, Poster PB1217, ISTH 2025, Washington DC.

Vollblut oder später frisch gefrorenes Plasma zur Verfügung. Erst in den 1960er-Jahren wurde das sogenannte Kryopräzipitat eingeführt, das höhere Konzentrationen an Fibrinogen enthält. Beide Präparate waren jedoch in ihrer Zusammensetzung variabel, erforderten eine aufwendige Vorbereitung und trugen das Risiko von Übertragungen infektiöser Erreger. Mit der Entwicklung virusinaktivierter, hochgereinigter Fibrinogenkonzentrate in den 1990er-Jahren änderte sich die Situation grundlegend. Erstmals stand ein standardisiertes, sicheres und sofort einsatzbereites Präparat zur Verfügung, das eine präzise Dosierung erlaubte und die Therapiequalität erheblich verbesserte.

Internationale Leitlinien

Die Empfehlungen zum Einsatz von Fibrinogen unterscheiden sich international. In den USA und im Vereinigten Königreich ist Kryopräzipitat nach wie vor weit verbreitet, da es kostengünstiger und breit verfügbar ist. In Kontinentaleuropa hingegen hat sich das Fibrinogenkonzentrat durchgesetzt, nicht zuletzt wegen der höheren Sicherheit und Standardisierung. Leitlinien empfehlen in der Regel, Fibrinogenwerte bei schweren Blutungen auf mindestens 1,5–2 g/l anzuheben, bei Geburtskomplikationen sogar höher. Allerdings bestehen noch Unterschiede in der Frage, ob die Substitution prophylaktisch oder erst nach Erreichen kritischer Schwellen erfolgen sollte.

Prognose

Dank moderner Therapien hat sich die Prognose erheblich verbessert. Patienten mit leichten Formen können oft ein normales Leben führen. Schwere Verlaufsformen erfordern eine spezialisierte Betreuung in hämatologischen Zentren. Besonders in der Geburtshilfe

und bei chirurgischen Eingriffen ist eine sorgfältige Vorbereitung entscheidend, um Blutungskomplikationen zu verhindern. Durch rechtzeitige Substitution lassen sich Risiken erheblich reduzieren.

Praktische Aspekte im klinischen Alltag

Fibrinogenmangelerkrankungen haben besondere Bedeutung in Situationen, in denen Blutverluste vorhersehbar sind:

- Geburtshilfe: Unter der Geburt sinkt der Fibrinogenspiegel physiologisch ab, bei Patientinnen mit vorbestehendem Mangel steigt dadurch das Risiko schwerer postpartaler Blutungen erheblich. Frühzeitige Diagnostik und prophylaktische Substitution können hier lebensrettend sein.
- Traumaversorgung: Polytraumatisierte Patienten verlieren innerhalb kürzester Zeit große Mengen Blut und damit auch Fibrinogen. Da Fibrinogen einer der ersten Faktoren ist, der unter kritische Werte fällt, ist eine frühzeitige Gabe essenziell. Studien zeigen, dass niedrige Fibrinogenwerte bei Trauma-Patienten eng mit einer erhöhten Mortalität korrelieren.
- Chirurgie: Besonders bei orthopädischen und abdominalen Großoperationen kommt es durch Hämodilution, Gewebeverletzungen und Verbrauch zu einem massiven Abfall der Fibrinogenspiegel. Hier ist die präoperative Risikoabschätzung von großer Bedeutung.

Die AdFIrst-Studie

Einen Meilenstein in der klinischen Bewertung stellt die AdFIrst-Studie dar. Sie untersuchte in einer randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie die Wirksamkeit und Sicherheit des neu entwickelten Fibrinogenkonzentrats BT524 im Vergleich zu FFP und Kryopräzipitat.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die sich großen Wirbelsäulenoperationen oder zytoreduktiven Eingriffen bei Pseudomyxoma peritonei unterzogen. Diese Eingriffe gehen regelmäßig mit massiven Blutverlusten einher, sodass eine effektive Substitutionstherapie essenziell ist.

Das Studiendesign sah eine 1:1-Randomisierung vor. Während bei Wirbelsäulenoperationen ab einem Blutverlust von rund einem Liter mit initial 2-4g Fibrinogenkonzentrat oder 15 mg/ml KG FFP behandelt wurde , erfolgte die präemptive Gabe bei PMP-Eingriffen nach ca. 60 min Operationszeit gemäß prognostizierten Verlusten von über zwei Litern; die Probanden erhielten initial 4g Fibrinogenkonzentat oder eine äquivalente Dosis Kryopräzipitat. Weitere Gaben erfolgten bedarfsabhängig.

Materialnummer: 698654006

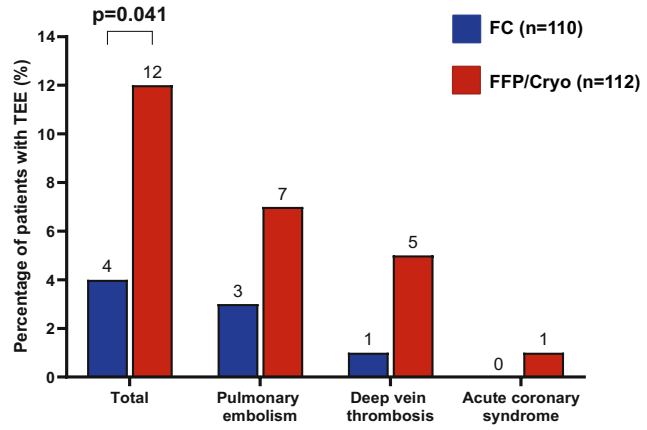
RESULTS

Summary of adverse events (safety set)

Category, n (%)	FC (N = 110)	FFP/Cryo (N = 112)	Total (N = 222)
AEs	96 (87.3)	100 (89.3)	196 (88.3)
SAEs	28 (25.5)	41 (36.6)	69 (31.1)
Treatment-related AEs	2 (1.8)	4 (3.6)	6 (2.7)
Thromboembolic events	4 (3.6)	13 (11.6)	17 (7.7)
Pulmonary embolisms	3 (2.7)	8 (7.1)	11 (5.0)
Deep vein thrombosis	1 (0.9)	5 (4.5)	6 (2.7)
Acute coronary syndrome	0	1 (0.9)	1 (0.5)
Bleeding complications	16 (14.5)	14 (12.5)	30 (13.5)

Only treatment-emergent AEs are included.
AE, adverse event; Cryo, cryoprecipitate; FC, fibrinogen concentrate; FFP, fresh frozen plasma; n, number of patients; SAE, serious adverse event.

Thromboembolic events in the safety set



Cryo, cryoprecipitate; FFP, fresh frozen plasma; FC, fibrinogen concentrate; TEE, thromboembolic event.

Abbildung 3

Quelle:
Rahe-Meyer Niels et al., Use of Fibrinogen Concentrate during Major Surgeries: Post-hoc Analysis of the Phase 3 AdFIrst Trial, Poster PB1276, ISTH 2025, Washington DC.

Ziel war es durch die frühe Substitution Plasmafibrinogenspiegel und damit auch die Hämostase aufrechtzuerhalten und in Folge den weitern Blutverlust zu minimieren (Abb. 1).

Die Resultate zeigten, dass die Patientinnen und Patienten in der Fibrinogengruppe im Mittel intraoperativ weniger Blut verloren (1381 ml) als die Vergleichsgruppe mit FFP/Kryo (1660 ml) (Abb. 2). Damit wurde das Studienziel erreicht und die Nichtunterlegenheit von Fibrinogenkonzentrat zu FFP/Kryopräzipitat nachgewiesen. In der Per-Protokoll-Gruppe konnte post-hoc ein signifikanter Unterschied zugunsten von Fibrinogenkonzentrat gezeigt werden.

Das Sicherheitsprofil der Präparate war vergleichbar, in der mit Fibrinogenkonzentrat behandelten Gruppe traten thromboembolische Ereignisse seltener auf (Abb. 3).

Die logistischen Vorteile sind ebenfalls hervorzuheben: Während FFP und Kryo vor der Gabe aufgetaut und vorbereitet werden müssen, steht das lyophilisierte Konzentrat sofort zur Verfügung und kann innerhalb weniger Minuten intravenös verabreicht werden. Dies spart Zeit in kritischen Situationen und erhöht die Patientensicherheit.

Die Studie liefert erstmals robuste, prospektive Daten außerhalb des kardiochirurgischen Settings und schließt damit eine wesentliche Evidenzlücke. Sie zeigt, dass Fibrinogenkonzentrat eine sichere, wirksame und praktisch überlegene Alternative zu Plasma und Kryo darstellt.

Fazit

Fibrinogenmangelerkrankungen sind selten, aber potenziell lebensbedrohlich. Ihre differenzierte Diagnostik und moderne Therapieoptionen ermöglichen heute eine gute Kontrolle und Verbesserung der Lebensqualität. Mit der Entwicklung von Fibrinogenkonzentraten und den positiven Ergebnissen der AdFIrst-Studie deutet sich ein Paradigmenwechsel an: weg von unspezifischen, schwer steuerbaren

Produkten hin zu einer gezielten, sicheren und evidenzbasierten Therapie. Dies ist nicht nur für die Betroffenen, sondern auch für das Gesundheitssystem insgesamt ein entscheidender Fortschritt.

Literatur

Rahe-Meyer N, et al. Efficacy and safety of human fibrinogen concentrate (BT524) in patients with major haemorrhage undergoing major orthopaedic or abdominal surgery (AdFIrst): a randomised, active-controlled, multicentre, partially blinded, phase 3 non-inferiority trial. eClinicalMedicine. 2025

Informationen

■ **Dr. med. Kai Severin**
Facharzt für Innere Medizin
Hämatologie, Hämostaseologie und internistische Onkologie
Gerinnungszentrum Köln / Rhein-Erft
Aachener Str 313
D-50931 Köln
www.gerinnung-koeln.de

■ **Dr. med. Georg Goldmann**
OA Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin
Leitung Hämophilie-Zentrum
Universitätsklinikum Bonn
Venusberg-Campus 1
53127 Bonn
www.ukbonn.de

Forum Sanitas
Das informative Medizinmagazin